

## B6.Cg-Tg(APP<sup>swe</sup>,PSEN1<sup>dE9</sup>)85Dbo

品系编号：GAP2005

品系简称：APP/PS1

### 品系特点：

APP/PS1 是表达嵌合型小鼠/人淀粉样前体蛋白（Mo/HuAPP695<sup>swe</sup>）和突变型人预设蛋白 1（PS1-dE9）的双转基因小鼠，两者均指向中枢神经系统神经元。这两种突变都与早发的阿尔茨海默病有关。这些小鼠可能有助于研究大脑的神经系统疾病，特别是阿尔茨海默病、淀粉样斑块的形成和衰老。

### 遗传学信息：

遗传背景：C57BL/6J

品系类型：转基因

相关基因：APP<sup>swe</sup>,PSEN1<sup>dE9</sup>

### 饲养信息：

#### 配繁策略：

C57BL/6J x Hemizygote

#### 配繁特性：

当维持种群时，一般选用 C57BL/6J 雌性小鼠与转基因雄性小鼠交配。观察到此品系小鼠有较强攻击性行为，切勿将非同窝小鼠同笼饲养。此品系雌性表现出次优母性，代乳情况一般。该品系小鼠易发癫痫，易死亡。

#### 配繁小贴士：

- 1) APP/PS1 小鼠好斗，接收小鼠后请第一时间将同窝小鼠一起饲养，非同窝小鼠分开饲养，饲养密度≤4 只/笼。
- 2) 饲养过程中需增加观察频率，同笼小鼠打架现象一经发现，请立即将打架的小鼠分开饲养；若打架严重出现伤口，请涂抹碘伏或抗生素药膏进行治疗。
- 3) 笼盒内可放置消毒玩具，减少小鼠打架机率。
- 4) C57BL/6 背景下的 APP 小鼠，2-4.5 个月的死亡率在 15 - 25 %；5%癫痫发作的小鼠可能会致死。

**基因型鉴定方案:**

## 1) 鉴定引物:

| 引物名称      | 序列 (5'-3')              | 引物类型        |
|-----------|-------------------------|-------------|
| GAP2005-1 | GTGTGATCCATTCCATCAGC    | 野生型-Forward |
| GAP2005-2 | GGATCTCTGAGGGGTCCAGT    | Reverse     |
| GAP2005-3 | ATGGTAGAGTAAGCGAGAACACG | 突变体-Forward |

## 2) PCR 反应体系及扩增程序:

## 反应程序

| 组分                   | 终浓度       |
|----------------------|-----------|
| ddH <sub>2</sub> O   |           |
| Kapa 2G HS buffer    | 1.30 X    |
| MgCl <sub>2</sub>    | 2.60 mM   |
| dNTP KAPA            | 0.26 mM   |
| 引物 1                 | 0.50 μM   |
| 引物 2                 | 0.50 μM   |
| 引物 3                 | 0.50 μM   |
| 甘油                   | 6.50 %    |
| Kapa 2G HS taq polym | 0.03 U/μl |
| Dye                  | 1.0 X     |
| DNA                  |           |

## 扩增程序

| 步骤 | 温度(°C) | 时间 | 说明             |
|----|--------|----|----------------|
| 1  | 94.0   | -- |                |
| 2  | 94.0   | -- |                |
| 3  | 65.0   | -- | 每循环降 0.5°C     |
| 4  | 68.0   | -- |                |
| 5  | --     | -- | 2-4 步重复 10 个循环 |
| 6  | 94.0   | -- |                |
| 7  | 60.0   | -- |                |
| 8  | 72.0   | -- |                |
| 9  | --     | -- | 6-8 步重复 28 个循环 |
| 10 | 72.0   | -- |                |
| 11 | 10.0   | -- | 保持             |

## 3) 预期结果:

| 基因型 | 预期结果            |
|-----|-----------------|
| 野生型 | 265 bp          |
| 杂合子 | 265 bp 和 142 bp |
| 突变体 | 142 bp          |

**应用领域:**

**老年痴呆症研究:** 双转基因的小鼠可表达突变的人类早老素 1(PS1-dE9)和人鼠淀粉样前蛋白(APP<sup>swe</sup>)融合体, 这两个基因的表达都由小鼠朊病毒蛋白启动子启动。人类早老素基因的 PS1-dE9 突变是该基因的第九个外显子缺失产生

的，此突变会导致早发性老年痴呆症。同时发现人类早老素蛋白高水平地替代了可检测到的小鼠内源性蛋白，并且在脑匀浆中还检测到了人源淀粉样前蛋白。据研究者报道，6-7月龄的小鼠脑内会形成 beta 淀粉状蛋白沉淀。

**癫痫研究：**B6(N9代)背景的单阳性小鼠发生癫痫的概率比较高；实验中，3-3.5月龄的小鼠中有25%至少出现一次癫痫。4.5月龄时，发生率提高至55%。B6(N9代)背景的小鼠会出现10-15%的死亡率。N13代B6背景的单阳性小鼠在17-18周时出现癫痫，并且在实验中会突发癫痫，死亡率高达38%(6/16)。此外，由于背景的影响，小鼠尾巴可能出现弯曲。

## 表型分析：

### 1. 神经系统表型

淀粉样蛋白沉积：1) 9个月的时候，在海马区和皮层中出现丰富的斑块；2) 在6个月的时候会偶尔出现沉积物；3) 淀粉样蛋白肽40:42比是0.50:1；4) 在6个月时在海马区发现沉积物长期的增强作用减弱，在转基因中瞬态长期势差现象（增强作用）是减弱的，并且跟年龄相关。

### 2. 行为、神经病学表型

空间相关性记忆异常：1) 在之前的实验中，4-5%的转基因小鼠表现出偏爱手臂摇臂水迷宫；2) 13个月大的小鼠比对照组在水迷宫中会出现更多的错误，7个月的时候差不多协调能力受损；14个月大的小鼠在旋转棒上的平衡感降低。

### 3. 生长、大小表型

体重降低：14个月的时候，转基因动物的体重比对照组降低。

## 参考文献：

1. Jankowsky JL., et al., 2004. Mutant presenilins specifically elevate the levels of the 42 residue beta-amyloid peptide in vivo: evidence for augmentation of a 42-specific gamma secretase. *Hum Mol Genet* 13(2):159-70.
2. Jankowsky JL., et al., 2001. Co-expression of multiple transgenes in mouse CNS: a comparison of strategies. *Biomol Eng* 17(6):157-65.
3. Reiserer RS., et al., 2007. Impaired spatial learning in the APP + PSEN1DeltaE9 bigenic mouse model of Alzheimer's disease. *Genes Brain Behav* 6(1):54-65.
4. <https://www.jax.org/strain/005864>