

APP^{SAA}KI小鼠： 一种改进的家族性 阿尔茨海默病临床前模型

IBIO LOGISTICS
澄天生物

AUTHORIZED DISTRIBUTOR OF

The Jackson
Laboratory

背景与模型构建

数十年来，阿尔茨海默病(AD)研究广泛采用转基因小鼠模型；但此类模型存在固有实验偏差，降低了其向临床转化的参考价值，其中一大缺陷是无法模拟衰老的作用，而衰老是阿尔茨海默病的主要危险因素。

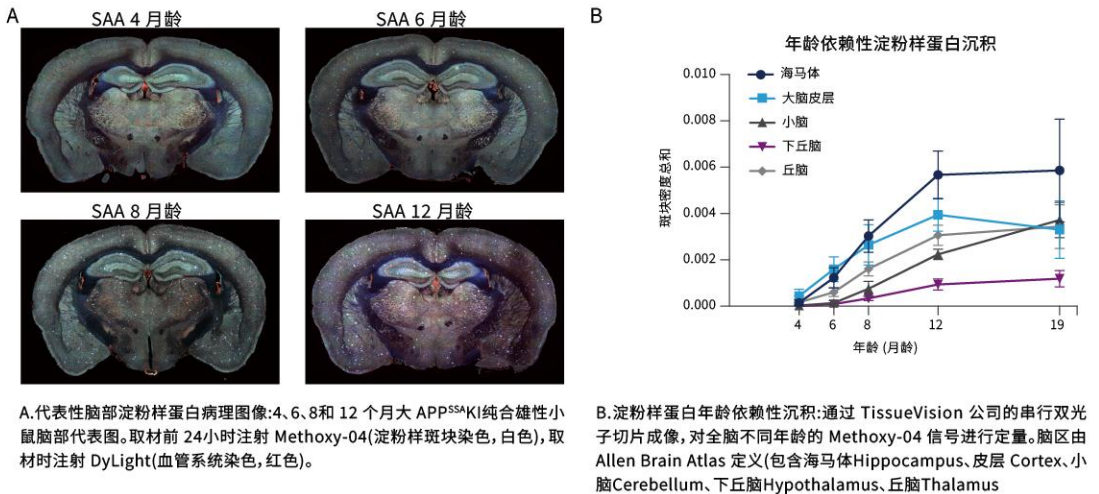
B6.Cg-App^{tm1.1Dnl}/J小鼠，常被称作APP^{SAA}KI (JAX 品系编号 #034711)。该模型利用靶向敲入技术构建，旨在建立临床相关性更高的家族性阿尔茨海默病模型，用于临床前药效评价。研究人员将 3 种与人类阿尔茨海默病相关的基因变异(瑞典突变、北极突变、奥地利家族突变)导入小鼠内源性App基因座；同时，对 Aβ1-42 片段中人与小鼠存在差异的 3 个氨基酸进行人源化改造，从而更好模拟人源蛋白序列。APP^{SAA}KI 小鼠可在体内重现临床典型淀粉样斑块病理特征，且不会破坏内源基因天然表达水平。

APP^{SAA}KI 小鼠模型特征数据

淀粉样病理

APP^{SAA}KI 模型的淀粉样斑块病理表现具有年龄依赖性(图 1)。4~12 月龄期间，纯合型 APP^{SAA}KI 小鼠全脑出现显著淀粉样病变。12 月龄 APP^{SAA}KI 小鼠的淀粉样斑块体积，与广泛使用的 5xFAD 模型 (JAX 品系编号 #034848) 4 月龄水平相近。小鼠约 12 月龄后，可检测出脑淀粉样血管病(CAA)。雌雄小鼠脑组织病理特征无显著差异。

图 1



突触丢失

与 C57BL/6J (B6) 对照组小鼠 (JAX 品系编号 #000664) 相比，12 月龄 APP^{SAA}KI 模型小鼠的树突棘密度更低(图 2)。在 APP^{SAA}KI 小鼠中，斑块邻近区域(X34 阳性区域)的树突棘密度相较于斑块远端区域(X34 阴性区域)显著下降，同时可观察到营养不良性轴突肿胀。

图2

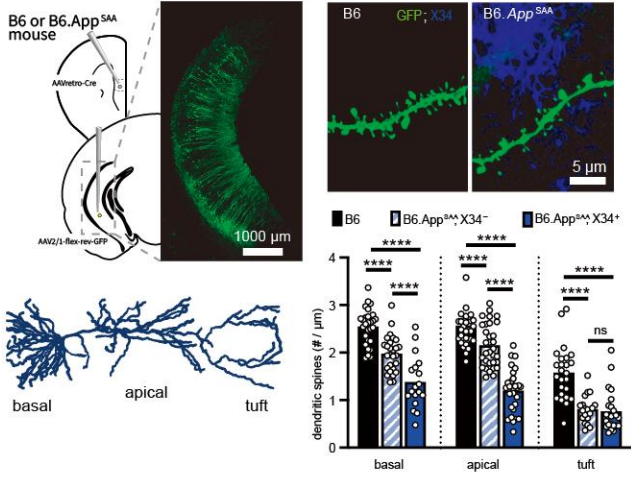


图2. 采用双病毒策略驱动海马CA1区投射至内侧前额叶皮层(mPFC)的神经元表达GFP,实现树突棘稀疏标记。

右上: 利用甲氧基-04(X34)染色(蓝色)标记12月龄小鼠脑内淀粉样斑块。代表性图像展示B6小鼠与APP^{SAA}KI小鼠的树突结构。

左下: 用于定量分析的树突解剖示意图。

右下: 定量结果显示,相较于B6对照组,APP^{SAA}KI小鼠树突分支的树突棘密度更低(斜线填充柱)。当基底树突或顶树突分支毗邻淀粉样斑块(X34阳性区域)时,树突棘密度进一步下降,仅约为对照组的一半(蓝色实心柱)(Bloss实验室,未发表数据)。

转录组学与临床相关性

加速药物合作组织®阿尔茨海默病研究计划(AMP AD)是一项科研项目。该计划整合来自2000余例人脑样本的大规模人类分子组学数据(基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学),结合网络建模手段,旨在发掘新型治疗靶点与生物标志物。对APP^{SAA}KI小鼠脑组织开展转录组分析发现,小鼠存在年龄依赖性差异基因表达,且基因表达模式与AMP-AD共识模块相吻合(图3)。

图3

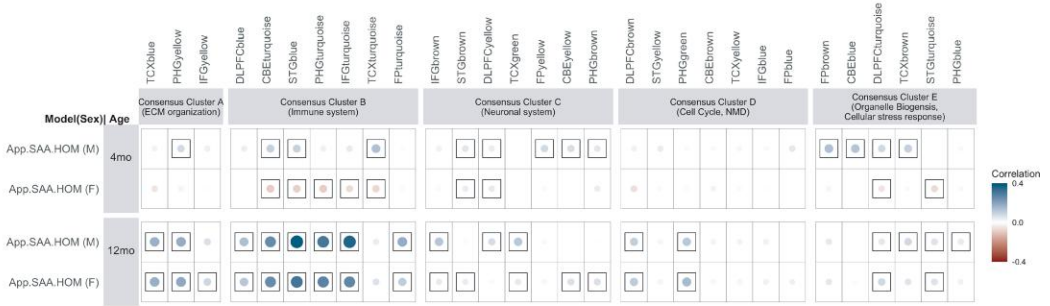


图3. 蓝色圆点代表与AMP-AD临床研究结果变化趋势一致的差异表达基因;红色圆点代表变化趋势相反的差异表达基因。圆点大小与颜色深浅代表相关性相对强度;方框标识统计学显著效应。

模型信息与使用许可



模型供应: 扫描左侧二维码查看品系详情(B6.Cg-App^{tm1.1Dnfl/J}, #034711)

使用许可: 该品系无需特殊授权或商业使用限制。

咨询热线: 400-693-5700 邮箱: jax-orderrequest@ibio-life.com



获取JAX小鼠
技术信息及订购

澄天生物官方微信
(iBio Wechat)



获取JAX小鼠
资料库

小鼠产品资料下载
(Product Brochure)