



杰克森实验室 (The Jackson Laboratory, JAX) 资源库中近三分之一的小鼠模型属于基因人源化模型——即通过基因工程改造，使其携带并表达至少一种人类基因。将人类基因引入小鼠的常见策略主要有三种：

1. 转基因模型：将人源基因随机或半随机整合至小鼠基因组中。
2. 靶向定点敲入模型：将人类基因序列精确插入到预先设定的特定基因座。
3. 基因置换 (Gene replacement, GR) 模型：在小鼠内源基因座上，以对应的人源基因组序列完整置换小鼠同源基因区域。(Benzow et al., 2024)。

根据不同的实验目的，每种策略各有其独特优势。其中，GR模型通常被认为更具生理相关性。由于在小鼠体内，整个小鼠基因被置换为受内源性调控控制的人类基因，因此这些模型通常表现出的表达水平

和模式更能真实反映生理状态，从而减少了与其他策略相关的潜在伪影。

GR模型在以下应用具有特别重要的价值：

- 通过比较携带该变异的GR等位基因与野生型GR等位基因，评估风险变异的影响。
- 研究小鼠与人类之间不保守的非编码变异——全基因组关联研究 (GWAS) 中鉴定出的风险因素大多位于非编码区域。
- 研究在小鼠中保守性较差的人类蛋白质。
- 开发针对人类特异性蛋白质的治疗药物 (例如，用于调节 *MAPT* 剪接的反义寡核苷酸; Silva et al., 2025)。

以下两个表格列出了JAX目前可提供的GR模型。非营利性机构和营利性机构在使用这些模型时均无需提交许可授权 (no license required)。

表 1: MAPT Tau蛋白基因置换小鼠模型

人类*MAPT*基因的突变与多种神经退行性疾病密切相关，包括匹克病 (Pick's disease)、阿尔茨海默病 (AD)、额颞叶痴呆 (FTD)、进行性核上性麻痹 (PSP) 以及皮质基底节变性 (CBD)。下表列出的GR Tau蛋白病模型中，内源性小鼠*Mapt*基因座被替换为了190kb的人类*MAPT*序列。目前已开发出分别代表人类*MAPT*的H1和H2单倍型的小鼠模型。

品系名称	品系号	疾病类型	品系描述
MAPT(H1.0)-GR	035398		B6J.B6N-Isr(HSA17)2Mdk/J
MAPT(H2.1)-GR	033668		B6J.B6N(CBA)-Isr(HSA17)1Mdk/J
MAPT(H1.0*)P301L-GR	037420	FTD	B6J.B6N-Isr(HSA17;MAPT*P301L)5Mdk/J
MAPT(H1.0*)N279K-GR	035794	FTD/dementia	B6J.B6N(Cg)-Isr(HSA17;MAPT*N279K)4Mdk/J
MAPT 10IVS+16 C>T	036664	4R tauopathy	B6(Cg)-Isr(HSA17;rs63751011-T)3Mdk/J
MAPT(H1.0*)S320F-GR	040796	FTD/Pick's	B6J.Cg-Isr(HSA17;MAPT*S320F)1Adiuj/J
MAPT(H1.0*)R406W-GR	040815	Dementia/PSP/AD	B6J.Cg-Isr(HSA17;MAPT*R406W)2Adiuj/J
MAPT(H1.0*)L266V-GR	040834	Pick's disease	C57BL/6-Isr(HSA17;MAPT*L266V)6Mdk/J
MAPT(H1.0*)G272V-GR	040835	Pick's disease	C57BL/6-Isr(HSS17;MAPT*G272V)7Mdk/J

转录组学分析证实, 这些GR模型能够以生理水平及类人化模式表达人类Tau蛋白的全部6种亚型。值得注意的是, 小鼠原生的*Mapt* 基因座并不表达3R异构体。因此, 这些模型能够更准确地反映人类Tau蛋白的生物学特性。

在人类基因座背景下表达*MAPT* 疾病相关变异的模型已被证实能够改变剪接亚型的表达。例如,

N279K变异可诱导4R异构体表达量增加。

基于其高度的生理相关性和突变特异性剪接特征, GR *MAPT*模型具有极高的转化研究价值。它们已被广泛应用于靶向Tau蛋白治疗药物的临床前研究中, 包括旨在调控*MAPT*剪接的反义寡核苷酸 (ASO) 疗法 (Silva et., 2025)。

表 2:阿尔茨海默病 (AD) 基因置换小鼠模型

下表为当前可获得的携带AD相关基因的GR模型。更多模型正在持续开发中, 包括:*TMEM106B* 和*C9ORF72* 人源化基因座模型;*PSEN1*基因座风险变异模型; 以及包含/不含AD风险变异的GR等位基因组合模型。

品系名称	品系号	品系描述
APOE3-GR	038918	包含小鼠 <i>Apoe</i> 至 <i>Apoc2</i> 在内的30kb缺失区, 被来自人类19号染色体的47kb同源区域 (包含人类 <i>APOE</i> [E3异构体] 至 <i>APOE2</i>) 所替代。
APOE4-GR	038919	包含小鼠 <i>Apoe</i> 至 <i>Apoc2</i> 在内的30 kb缺失区, 被来自人类19号染色体的47kb同源区域 (包含人类 <i>APOE</i> [E4异构体] 至 <i>APOE2</i>) 所替代。
APP-GR	038920	350kb人源基因组构建序列替代小鼠 <i>App</i> 基因座。
PSEN1-GR WT	039177	106kb人源基因组构建序列替代小鼠 <i>Psen1</i> 基因座。
SNCA-GR WT	039166	158kb人类 <i>SNCA</i> 基因组区域替代小鼠 <i>Snca</i> 基因座。
SNCA-GR A53T	039167	带有A53T突变的158kb人类 <i>SNCA</i> 基因组区域替代小鼠 <i>Snca</i> 基因座。
SNCA-GR E46K	039168	带有E46K突变的158kb人类 <i>SNCA</i> 基因组区域替代小鼠 <i>Snca</i> 基因座。
TARDBP-GR WT	039101	65kb人类 <i>TARDBP</i> (TDP-43) 基因组区域替代小鼠 <i>Tardbp</i> 基因座。
TREM2-GR WT	039172	280kb人类 <i>TREM2</i> 基因组区域 (亦包含 <i>TREM1</i> , <i>TREML1</i> , <i>TREML2</i> , <i>TREML4</i> , <i>NCR2</i>) 替代小鼠 <i>Trem2</i> 基因座。
TREM2-GR*R47H	039173	带有R47H AD风险变异的280kb人类 <i>TREM2</i> 基因组区域 (亦包含 <i>TREM1</i> , <i>TREML1</i> , <i>TREML2</i> , <i>TREML4</i> , <i>NCR2</i>) 替代小鼠 <i>Trem2</i> 基因座。
TREM2-GR rs9357347-C	039174	带有保护性非编码SNP的280kb人类 <i>TREM2</i> 基因组区域 (亦包含 <i>TREM1</i> , <i>TREML1</i> , <i>TREML2</i> , <i>TREML4</i> , <i>NCR2</i>) 替代小鼠 <i>Trem2</i> 基因座。
P ₁ A _τ (3X-GR)	039175	从 (但不包含) <i>Crhr1</i> 延伸至 <i>Kansl1</i> 的157kb缺失区, 被来自人类17号染色体的190kb 同源区域 (包含 <i>SPPLC2</i> , 特指H2单倍型) 所替代。

参考文献:

- Benzow et al, Gene replacement-Alzheimer's disease (GR-AD): Modeling the genetics of human dementias in mice. Alzheimer's & Dementia, 2024.
- Silva et al, MAPT Splicing Modulators as a Therapeutic Strategy for Tauopathies. bioRxiv, 2025.

咨询热线: 400-693-5700
邮 箱: jax-orderquest@ibio-life.com



获取JAX小鼠
资料库

小鼠产品资料资料下载
(Product Brochure)



获取JAX小鼠
技术信息及订购

澄天生物官方微信
(iBio Wechat)