

# 帕金森病

## 研究资源

**优**化后的帕金森病 (PD) 动物模型对于推进我们对疾病病理的生理认识及检测可能的治疗药物极为重要。杰克森实验室 (JAX) 的研究人员正在鉴定新的和重要的现有 PD 小鼠模型。不同于已有的大部分 PD 模型, 这些新的模型将被提供给制药和生物技术公司使用, 以开发和检测潜在的疗法。此外, JAX 也提供“工具”品系, 包括转基因小鼠——在受影响脑区域表达标志基因——以及可以在特定神经元中调控基因表达的品系。

### **B6;C3-Tg(Prnp-SNCA\*A53T)83Vle/J (004479)**

转基因纯合子小鼠能够存活且体型正常。这些转基因小鼠在小鼠肌蛋白启动子驱动下表达携带人 A53T 突变的  $\alpha$ -突触核蛋白 (全长, 140 氨基酸)。在 8 月龄时, 某些纯合子小鼠开始表现出明显的与运动能力相关的表型。显著表型平均在 14-15 月龄时出现。小鼠出现疏于理毛、体重降低和活动性降低, 随后出现运动损伤、部分肢体瘫痪以及无法站立。免疫组化分析显示 8-12 月龄的转基因小鼠中出现了广泛分布的  $\alpha$ -突触核蛋白包涵体。它们在脊髓、脑干、小脑和丘脑中高密度蓄积。 $\alpha$ -突触核蛋白聚集物包涵体的出现与运动损伤表型的发病同时发生。轴突和髓鞘显示出渐进的超结构退行性变性。免疫电镜和生化分析表明, 神经元中的包涵体主要由 10-16 nm 的  $\alpha$ -突触核蛋白纤维组成。突变体小鼠体内包涵体的结构、位置和发生重现了人类神经元  $\alpha$ -突触核蛋白病症, 例如家族性帕金森病中观察到的特征。转基因半合子小鼠也会发展出类似的表型, 但发病时间较晚, 为 22 至 28 月龄。纯合子小鼠的无效交配率较高。

### **STOCK Tg(SNCA\*E46K)3Elan/J (017000)**

这些转基因小鼠表达突变型人  $\alpha$ -突触核蛋白 (SNCA), 其在 3 号外显子中具有 E46K 突变转基因半合子小鼠可存活、可育且体型正常。转基因小鼠出现了  $\alpha$ -突触核蛋白积聚并发生了年龄依赖性多巴胺能纤维退行性变性。半合子小鼠在 6 月龄表现出纹状体酪氨酸水解酶阳性纤维丧失。该品系的捐赠者建议避免将其与 C57BL/6J 品系杂交, 因为 C57BL/6J 品系中的 Nnt 缺失可能对表型有影响。

### **B6.Cg-Tg(Lrrk2\*G2019S)2Yue/J (012467)\***

BAC FLAG-Lrrk2-G2019S (012467) 转基因半合子小鼠可存活、可育且体型正常, 并未表现出任何明显的身体或行为异常。这些小鼠表达突变形式的小鼠富亮氨酸重复激酶 2 (Lrrk2-G2019S), 该酶与常染色体显性晚发型帕金森病相关, 其表达由 BAC 转基因上的内源性 Lrrk2 启动子/增强子区域调控。这些 BAC FLAG-Lrrk2-G2019S (012467) 小鼠在大脑皮层、纹状体、黑质、内囊以及海马体中“过表达”小鼠 LRRK2-G2019S 突变蛋白, 表达水平比小鼠内源 Lrrk2 高约 6-8 倍。这些小鼠纹状体多巴胺含量较低, 可用于研究由突变型 LRRK2-G2019S 表达的显性毒性效应所致的帕金森病和神经退行性变性。

\*由 Michael J.Fox 基金会资助进行分发, 用于帕金森病的研究

## **B6.Cg-Tg(Prnp-SNCA\*A53T)23Mkle/J (006823)\***

根据品系捐赠者提供的信息，该品系的转基因纯合子小鼠无法存活。携带 MoPrP-H $\alpha$ lpha-Syn(A53T) 转基因品系 G2-3 (006823) 的转基因半合子小鼠可存活且可育，但品系捐赠者报告该品系雌性转基因携带者小鼠生育能力不佳。这些 H $\alpha$ lpha-Syn(A53T) 转基因品系 G2-3 (006823) 小鼠（也称为 G2-3(A53T), H $\alpha$ lpha-Syn(A53T) 、PrPsynA53T 或 A53TaS Tg 小鼠 [品系 G2-3(A53T)]）表达家族性帕金森病相关 A53T 错义突变体形式的人  $\alpha$ -突触核蛋白 ( $\alpha$ -Syn 或  $\alpha$ S)。Northern 印迹分析显示了脑组织中高水平的转基因表达，主要由小鼠朊蛋白启动子驱动，在后脑中表达。来自品系 G2-3(A53T) 的转基因小鼠表达 A53T 突变型  $\alpha$ -Syn 蛋白，其表达水平比小鼠内源  $\alpha$ -Syn 高约 6 倍。半合子小鼠自发发展为在成年后发病的神经退行性疾病，在 9-16 月龄发病（平均发病年龄约为 13 月龄，外显率约为 90%），表现为渐进的运动功能障碍，并于发病后 14-21 天内死亡。约 10% 的转基因动物在 16-18 月龄未表现出运动表型。受影响的小鼠表现出神经元异常（在核周体和神经突中），包括病理性蓄积  $\alpha$ -Syn 和泛素。大脑的相关区域也显示  $\alpha$ -Syn 依赖性神经退行性变性，与增加的/异常的去垢剂不溶性  $\alpha$ -Syn 和  $\alpha$ -Syn 聚集相关。在显示  $\alpha$ -Syn 病理状态的神经元中，疾病发病与内质网分子伴侣的诱导同时发生。半合子小鼠也具有与成年发病相关的、与 D1 受体相关的超活动性和多巴胺转运蛋白介导的多巴胺神经传导改变。与表达 A30P 突变型或野生型  $\alpha$ -Syn 的相同遗传背景的小鼠相比，这些表达 A53T 突变型  $\alpha$ -Syn 的小鼠具有显著升高的体内神经毒性。

NINDS 资助的 CINAPS 项目 ([www.ninds.nih.gov/research/parkinsonsweb/cinaps/index.htm#tab2-panel](http://www.ninds.nih.gov/research/parkinsonsweb/cinaps/index.htm#tab2-panel)) 正采用该模型用于筛选神经保护剂。

**以下品系是新开发的 PD 模型，目前正在进行 4、8 和 12 月龄的行为、生化、病理和血清学鉴定。盈利性机构可以向 Michael J. Fox 基金会申请免费的使用许可以获取这些模型，用于帕金森病的研究：**

<https://www.michaeljfox.org/research/tools>

## **C57BL/6N-Tg(Thy1-SNCA)15Mjff/J (017682)**

这些 mThy1-hSNCA 品系 15 (017682) 转基因小鼠表达野生型人  $\alpha$ -突触核蛋白 (SNCA)，受小鼠胸腺细胞抗原 1 启动子调控。该品系携带 1-2 个拷贝的转基因，并在皮层和纹状体中高表达该转基因。

## **C57BL/6N-Tg(SNCA)129Mjff/J (018442)**

这些 SNCA-Wt 小鼠表达野生型人  $\alpha$ -突触核蛋白(SNCA)，受 BAC 转基因上的 SNCA 内源启动子/增强子区域调控。确证了皮层和纹状体中的转基因表达。

## **C57BL/6J-Tg(LRRK2\*G2019S)2AMjff/J (018785)**

对包含整个人 LRRK2 基因的转基因 BAC 构建物进行了修饰，以携带 G2019S 突变，该突变与常染色体显性晚发型 PD 相关。采用 qRT-PCR 和蛋白质印迹确认了强转基因表达。

## **C57BL/6J-Tg(LRRK2\*R1441G)3IMjff/J (018786)**

对包含整个人 LRRK2 基因转基因 BAC 构造进行了修饰，以携带 R1441G 突变，该突变与常染色体显性晚发型 PD 相关。采用 qRT-PCR 和蛋白免疫印迹确证了高转基因表达。

## **C57BL/6N- Gba<sup>tm1.1Mjff</sup>/J (019106)**

这些小鼠表达突变的 D427V GBA 蛋白（对应于成熟蛋白中的 D409V 突变），并在 Gba ( $\beta$ -半乳糖苷酶) 基因的外显子 6-8 两侧有 loxP 位点。因此，此品系是帕金森病中表达错义突变的模型，也允许以 cre 依赖性方式组织特异性敲除 Gba。

基因	货号	品系名称 (使用条款)	品系类型	等位基因	实验室
AIMP2	023598	B6;C3-Tg(tetO-AIMP2)630Tmd/J <sup>(2,4)</sup>	Tet 诱导型转基因	野生型	Dawson
Atp13a2	021914	B6N.129S6(Cg)-Atp13a2 <sup>tm1Pjsch</sup> /J <sup>(2,3)</sup>	敲除		P. Schultheis
	028387	STOCK Atp13a2 <sup>tm1.1Wtd</sup> /J	Floxed		Dauer
Eif4g1	024521	B6.Cg-Eif4g1 <sup>tm1.2Mjff</sup> /J <sup>(3)</sup>	敲除		MJFF
	021827	B6(Cg)-Eif4g1 <sup>tm1.1Mjff</sup> /J <sup>(3)</sup>	敲入; Floxed	R1250H	MJFF
Gba	019106	C57BL/6N-Gba <sup>tm1.1Mjff</sup> /J <sup>(3)</sup>	敲入; 诱导型敲除	D427V	MJFF
Gba, Snca	029124	C57BL/6N-Gba <sup>tm1.1Mjff</sup> Tg(Thy1-SNCA)15Mjff/J	敲入; 转基因	D427V	MJFF
Gpx1	023919	B6.129(Cg)-Gpx1 <sup>tm1Ysh</sup> /MgoldJ	敲除		Goldberg
Id2	022736	STOCK Id2 <sup>tm1Mcha</sup> /J	敲除		Havrdá
Lrrk1/Lrrk2	016122	C57BL/6N-Lrrk1 <sup>tm1.1Mjff</sup> Lrrk2 <sup>tm1.1Mjff</sup> /J <sup>(3)</sup>	敲除		MJFF
Lrrk1	022880	FVB.Cg-Pde6b <sup>+</sup> Lrrk1 <sup>tm1.1Mjff</sup> Tyr <sup>c-ch</sup> /J	敲除		MJFF
	016120	C57BL/6N-Lrrk1 <sup>tm1.1Mjff</sup> /J <sup>(3)</sup>	敲除		MJFF
Lrrk2 、 LRRK2	021828	B6(SJL)-Lrrk2 <sup>tm3.1Mjff</sup> /J <sup>(3)</sup>	敲入	A2016T	MJFF
	021829	B6(SJL)-Lrrk2 <sup>tm2.1Mjff</sup> /J	敲入	T1348N	MJFF
	021830	B6(SJL)-Lrrk2 <sup>tm4.1Mjff</sup> /J	敲入	D1994A	MJFF
	012467	B6.Cg-Tg(Lrrk2*G2019S)2Yue/J <sup>(2)</sup>	转基因	G2019S	Z. Yue
	022793	库存 Gt(ROSA)26Sor <sup>tm1(LRRK2*R1441C)Djmo</sup> /J <sup>(3)</sup>	敲入; Floxed	R1441C	Moore
	016576	B6;C3-Tg(PDGFB-LRRK2*R1441C)574Djmo/J <sup>(2)</sup>	转基因	R1441C	Moore/ Dawson
	018786	C57BL/6J-Tg(LRRK2*G2019S)2AMjff/J <sup>(3)</sup>	转基因	R1441G	MJFF
	009604	FVB/N-Tg(LRRK2*R1441G)135Cjli/J <sup>(2)</sup>	转基因	R1441G	CJ Li
	018785	C57BL/6J-Tg(LRRK2*R1441G)3IMjff/J <sup>(3)</sup>	转基因	G2019S	MJFF
	009609	FVB/N-Tg(LRRK2*G2019S)1Cjli/J <sup>(2)</sup>	转基因	G2019S	CJ Li
	016575	B6;C3-Tg(PDGFB-LRRK2*G2019S)340Djmo/J <sup>(2)</sup>	转基因	G2019S	Moore/ Dawson
	021913	B6.FVB-Tg(LRRK2*Y1699C)C7.11HMjfa/J <sup>(2)</sup>	转基因	Y1699C	M/ Farrer
	009610	FVB/N-Tg(LRRK2)1Cjli/J <sup>(2)</sup>	转基因	野生型	CJ Li
	013725	B6;SJL-Tg(LRRK2)66Mjff/J <sup>(3)</sup>	转基因	野生型	MJFF
	012466	B6.Cg-Tg(Lrrk2)6Yue/J <sup>(2)</sup>	转基因	野生型	Z. Yue
	016121	C57BL/6N-Lrrk2 <sup>tm1.1Mjff</sup> /J <sup>(3)</sup>	敲除		MJFF
	024469	B6(SJL)-Lrrk2 <sup>tm3.1Mjfa</sup> /J <sup>(2)</sup>	Floxed	野生型	Melrose
Park2 、 PARK2	009090	FVB/NJ-Tg(Slc6a3-PARK2*Q311X)AXwy/J <sup>(2)</sup>	转基因	Q311X	X.W.Yang
	006582	B6.129S4-Park2 <sup>tm1Shn</sup> /J <sup>(2)</sup>	敲除		J. Shen
	029317	C57BL/6N-Park2 <sup>em1Mjff</sup> /J	敲入	W402A	MJFF
	027630	B6;FVB-Tg(Prnp-PARK2)196Kfw/EkraJ	转基因	野生型	Winklhofer
Park7 (DJ-1)	006577	B6.Cg-Park7 <sup>tm1Shn</sup> /J <sup>(2)</sup>	敲除		J. Shen
Pink1	013050	B6;129-Pink1 <sup>tm1Aub</sup> /J	敲除		Auberger
	017946	B6.129S4-Pink1 <sup>tm1Shn</sup> /J <sup>(2)</sup>	敲除		J. Shen

Pla2g6	023542	B6;129S6-Pla2g6 <sup>tm12yao</sup> /J	敲除		Yao
Plk2	017001	129S.B6N-Plk2 <sup>tm1Elan</sup> /J <sup>(2)</sup>	敲除		Elan
Snca, SNCA	017000	STOCK Tg(SNCA*E46K)3Elan/J <sup>(2)</sup>	转基因	E46K	Elan
	004479	B6;C3-Tg(Prnp-SNCA*A53T)83Vle/J <sup>(2)</sup>	转基因	A53T	V. Lee
	016976	B6C3-Tg(tetO-SNCA*A53T)33Vle/J <sup>(2,4)</sup>	Tet 诱导型转基因	A53T	V. Lee
	006823	B6.Cg-Tg(Prnp-SNCA*A53T)23Mkle/J <sup>(2)</sup>	转基因	A53T	M. Lee
	008239	C57BL/6J-Tg(Th-SNCA*A30P*A53T)39Eric/J <sup>(2)</sup>	转基因	A30P、A53T	E. Richfield
	018442	C57BL/6N-Tg(SNCA)129Mjff/J <sup>(3)</sup>	转基因	野生型	MJFF
	017682	C57BL/6N-Tg(Thy1-SNCA)15Mjff/J <sup>(3)</sup>	转基因	野生型	MJFF
016123	C57BL/6N-Snca <sup>tm1Mjff</sup> /J <sup>(3)</sup>	敲除		MJFF	
003692	B6;129X1-Snca <sup>tm1Rosl</sup> /J <sup>(2)</sup>	敲除		A. Rosenthal	
025636	B6(Cg)-Snca <sup>tm1.1Vlb</sup> /J	Floxed	野生型	Buchman	
023837	B6.Cg-Tg(SNCA)OVX37Rwm Snca <sup>tm1Rosl</sup> /J <sup>(2)</sup>	转基因		Wade-Martins	
024338	B6.Cg-Snca <sup>tm1Rosl</sup> Tg(SNCA*A30P)192Rwm/J <sup>(2)</sup>	转基因; 敲除	A30P	Wade-Martins	
025533	C57BL/6N-Snca <sup>tm1Mjff</sup> Tg(Thy1-SNCA)15Mjff/J <sup>(3)</sup>	转基因; 敲除		MJFF	
010799	FVB;129S6-Snca <sup>tm1Nbm</sup> Tg(SNCA*A53T)1Nbm Tg(SNCA*A53T)2Nbm/J <sup>(2)</sup>	转基因; 敲除	A53T	R. Nussbaum	
016936	C57BL/6N-Tg(Thy1-SNCA)12Mjff/J	转基因	野生型	MJFF	
028559	B6(Cg)-Snca <sup>tm1.2Vlb</sup> /J	敲除		Buchman	
Vps35	021807	B6(Cg)-Vps35 <sup>tm1.2Mjff</sup> /J <sup>(2,3)</sup>	敲入; Floxed	D620N	MJFF
	023409	B6(Cg)-Vps35 <sup>tm1.1Mjff</sup> /J <sup>(2,3)</sup>	敲入	D620N	MJFF

#### 使用条款

- 1 该品系不提供给营利性机构。
- 2 营利性机构需要许可。
- 3 使用该品系小鼠需要在发货前与 Michael J. Fox 基金会签订协议。
- 4 使用 Tet 系统可能需要许可。

## 帕金森病小鼠模型资源

帕金森病小鼠模型资源 (PDMMR) 提供了用于 PD 研究的基因工程小鼠模型及相关的模型选择信息。该资源也作为遗传稳定的小鼠模型的资源库。该资源库分发用于研究 PD 的基础病理生理以及测试新疗法的帕金森病模型。同时也提供“工具”品系, 包括在受影响脑区域表达标志基因的转基因小鼠以及具有在特定神经元类型中调控基因表达的系统 (例如 Cre 重组酶和 tet 诱导型启动子) 的品系。

Michael J. Fox 帕金森病研究基金会致力于制备动物模型, 以进一步推动我们对 PD 的理解并提供有效的可转化的药物发现工具。这些工作包括资助构建新的转基因/敲除小鼠模型。该基金会也为通过杰克森实验室向科学研究机构方便地提供各种小鼠模型作出了重要努力。

[www.jax.org/parkinsons-resources](http://www.jax.org/parkinsons-resources)

## 由 Michael J. Fox 帕金森病研究基金会开发的研究工具

Michael J. Fox 帕金森病研究基金会开发了众多资源以加速推动 PD 研究, 并使其可广泛用于学术和工业界的研究人员。已开发了多个新的动物模型, 且正在进行行为、生化、病理和血清学鉴定。该基金会的研究工具网站也为研究人员提供了制备抗体、病毒载体、细胞系、生化检测、蛋白以及 DNA 质粒的相关信息。

<https://www.michaeljfox.org/research/research-tools-catalog.html?navid=research-tools-catalog>

## 杰克森实验室 The Jackson Laboratory

上海市浦东新区金科路 2889 弄 3 号长泰广场 C 座 629 室

#### 技术支持

电话: 400-001-2626  
 邮件: micetech@jax.org.cn  
 网站: www.jax.org/cn

#### 询价下单:

电话: 400-693-5700  
 邮件: orderquest@jax.org.cn  
 网站: jax.ibiocart.com



扫码关注官方微信

