

**B6.129S7-Ldlr<sup>tm1He</sup>**

品系编号：GAP2016

品系简称：**Ldlr****品系特点：**

纯合子小鼠血清胆固醇水平很高，大约在 200-400 mg/dl;

当给小鼠喂高脂饮食时，可达到大于 2000 mg/dl，而正常小鼠血清胆固醇约为 80-100 mg/dl。

**遗传学信息：**

遗传背景：C57BL/6J

品系类型：基因敲除

相关基因：Ldlr

**饲养信息：****配繁策略：**

Homozygote x Homozygote

**配繁特性：**

当维持种群时，一般可以纯合子进行保种。

**基因型鉴定方案：**

## 1) 鉴定引物：

引物名称	序列 (5'-3')	引物类型
GAP2016-1	TAT GCA TCC CCA GTC TTT GG	共同-forward
GAP2016-2	CTA CCC AAC CAG CCC CTT AC	野生-reverse
GAP2016-3	ATA GAT TCG CCC TTG TGT CC	转基因-reverse

## 2) PCR 反应体系及扩增程序：

## 反应程序

## 扩增程序

组分	终浓度	步骤	温度(°C)	时间	说明
----	-----	----	--------	----	----

ddH <sub>2</sub> O		1	94.0	--
Kapa 2G HS buffer	1.30 X	2	94.0	--
MgCl <sub>2</sub>	2.60 mM	3	65.0	-- 每循环降 0.5°C
dNTP KAPA	0.26 mM	4	68.0	--
GAP2016-1	0.50 μM	5		-- 2-4 步重复 10 个循环
GAP2016-2	0.50 μM	6	94.0	--
GAP2016-3	0.50 μM	7	60.0	--
甘油	6.50 %	8	72.0	--
Kapa 2G HS taq polym	0.03 U/μl	9		-- 6-8 步重复 28 个循环
Dye	1.0 X	10	72.0	--
DNA		11	10.0	-- 保持

### 3) 预期结果:

基因型	预期结果
纯合子	~179 bp
杂合子	~179 bp 和 ~351 bp
野生型	~179 bp

### 应用领域:

1. 心血管研究: 动脉粥样硬化, 血胆固醇过高

### 表型分析:

#### 1. 新陈代谢表型

- 1) 游离胆固醇水平异常
- 2) 甘油三酰脂水平异常
- 3) 多糖症
- 4) 肝脏胆固醇升高

#### 2. 脂肪组织表型

全身脂肪 (体脂) 增加: 喂 12 周饮食之后出现

#### 3. 心血管系统表型

动脉粥样硬化:

- 1) 12 周的高脂肪饮食后，与野生型老鼠相比起来，老鼠表现出广泛的内膜的增厚和 60%-80% 的主动脉表面都出现动脉粥样；
- 2) 12 周的高脂肪饮食后，老鼠表现出内皮损坏，在动脉粥样硬化斑块处出现巨噬细胞的积累和泡沫细胞；
- 3) 高脂导致动脉粥样硬化；
- 4) 4 周时，在主动脉病变部位出现小脂质条纹

#### 4. 行为、神经病学表型

- 1) 空间学习能力异常：高脂饮食的小鼠在莫里斯水魔方里找到目标点的时间更长
- 2) 多动症、精神亢奋：在开力场实验中，小鼠走的更远，运动时间更长
- 3) 抓力增强：在抓举棒上表现更好

#### 5. 神经系统表型

- 1) 中枢神经系统神经胶质细胞异常
- 2) 星形胶质细胞形态学异常
- 3) 反应性星形胶质细胞数量增加、高脂饮食后进一步增加
- 4) 小胶质细胞形态学异常：海马中数量增多
- 5)  $\beta$ 淀粉样蛋白沉积：高脂饮食下， $\beta$ 淀粉样蛋白 40 增加，42 不增加

### ApoE 小鼠与 Ldlr 小鼠模型对比

表型	ApoE KO 小鼠	Ldlr KO 小鼠
高胆固醇血症	~400mg/dl; 是对照的 5 倍以上	~200-275mg/dl; 是对照的 2-3 以上
VLDL	大幅度升高	适度升高
IDL/LDL	适度升高	大幅度升高
HDL	降低	适度升高
自发斑块	3 月龄：近端主动脉出现脂质条纹 8 月龄：主动脉出现斑块	无
饮食诱导斑块	动脉粥样饮食条件下 14 周出现大量大型斑块	高胆固醇饮食下 12 周出现中等斑块
自发损伤	6 月龄时出现	无
饮食诱导损伤	与摄入的胆固醇含量呈正比	主动脉出现脂质条纹
其他	空间学习能力异常	高胆固醇饮食下出现代谢紊乱综合症

参考文献:

1. Ishibashi S., et al., 1993. Hypercholesterolemia in low density lipoprotein receptor knockout mice and its reversal by adenovirus-mediated gene delivery.

J Clin Invest 92 :883-93.

2. <https://www.jax.org/strain/002207>