



RESEARCH MODELS

So frischen Sie Ihre mutanten oder transgenen Mausstämme auf

Autor:
Peter Kelmenson,
Technical Information Scientist,
The Jackson Laboratory

Das Halten von Mauskolonien für experimentelle Zwecke erfordert ein hohes Maß an Koordination. Man muss fortlaufend die Fortpflanzungsleistung beurteilen, die Koloniegröße entsprechend der erforderlichen Produktion anpassen, die Mäuse genotypisieren und dann die Experimente planen und durchführen. In Anbetracht dessen kann es leicht vorkommen, dass Bedenken bezüglich genetischer Drift weit unten auf der Prioritätenliste stehen. Bei mutanten oder transgenen Mausstämmen mit Inzuchthintergrund muss der Umgang mit potenzieller genetischer Drift jedoch Priorität haben.

Warum müssen Mausmodelle aufgefrischt werden?

Spontanmutationen treten in jeder Mauskolonie immer wieder auf und manche davon breiten sich –

zufallsbedingt – aus und werden in der ganzen Kolonie homozygot fixiert. Falls eine dieser Mutationen den Phänotyp des Stamms verändert, führt dies zu Problemen, die sich erheblich auf die Forschung auswirken können. Kleinere Mauskolonien, wie eine kleine Forschungskolonie, sind stärker von genetischer Drift betroffen als große Kolonien (Abbildung 1).

Es gibt viele Beispiele dafür, wie genetische Veränderungen zu phänotypischen Veränderungen bei mutanten und transgenen Mausmodellen führen können. Sie können die Auswirkungen von genetischer Drift auf mutante und transgene Mausstämme mindern, indem Sie den genetischen Hintergrund Ihrer Stämme alle 5–10 Generationen durch Rückkreuzung mit dem Inzucht-Kontrollstamm auffrischen.

Abbildung 1

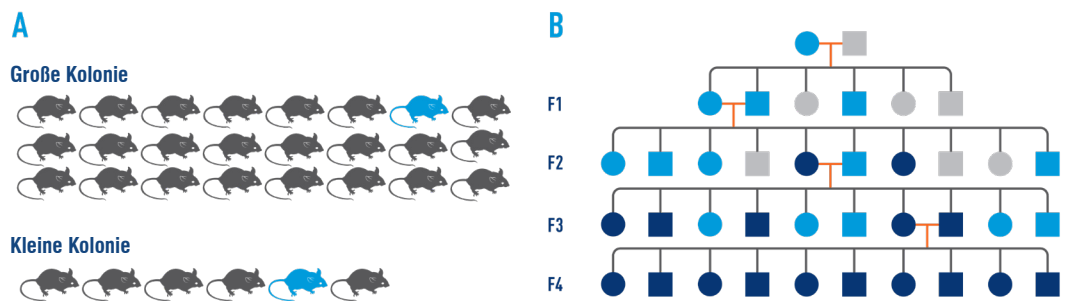


Abbildung 1. Das Risiko der Verbreitung einer Spontanmutation ist in kleinen Kolonien größer als in großen Kolonien.

A) Die Wahrscheinlichkeit, für die Zucht eine Maus mit irgendeiner Mutation (hellblau) zu verwenden, ist in einer kleinen Kolonie höher als in einer großen Kolonie. B) Bei jeder neuen Generation besteht eine Chance von 25 %, dass sich eine neue Mutation in der Population stärker etabliert. So besagen beispielsweise die Mendelschen Regeln, dass die F1-Generation zu 50 % aus dem Wildtyp (grau) besteht und zu 50 % heterozygot für die Mutation ist (hellblau). Falls dann zufällig zwei Heterozygoten als Zuchttiere verwendet werden, besteht die F2-Generation zu 25 % aus dem Wildtyp, zu 50 % aus Heterozygoten und zu 25 % aus Homozygoten (dunkelblau). Dies kann weitergehen, bis die gesamte Kolonie homozygot für die Mutation ist, d. h. bis die Mutation in der gesamten Kolonie fixiert ist (F3, F4). Das Genom kann sich jedoch abhängig von den Genotypen der für die Zucht verwendeten Mäuse in beide Richtungen verändern – die Wahrscheinlichkeit, dass die Mutation fixiert wird, ist gleich der Wahrscheinlichkeit, dass sie komplett aus der Kolonie verloren geht.

8 Schritte für die genetische Auffrischung Ihrer Kolonien (Abbildung 2)

Nachfolgend finden Sie eine schrittweise Anleitung zum Auffrischen Ihrer mutanten und transgenen Mausstämmen. C57BL/6J wird als Beispiel verwendet, kann aber durch jeden geeigneten Inzuchtstamm ersetzt werden.

1. Kreuzen Sie Weibchen aus Ihrem mutanten oder transgenen Stamm mit C57BL/6J-Männchen.
2. Die männlichen Nachkommen aus dieser Kreuzung werden ein „aufgefrischtes“ Y-Chromosom haben.
3. Kreuzen Sie diese Männchen, die Ihre Mutation oder Ihr Transgen tragen, mit C57BL/6J-Weibchen.
4. Die männlichen Nachkommen aus der zweiten Rückkreuzung werden ein „aufgefrischtes“ X-Chromosom, Y-Chromosom und mitochondriales Genom haben.
5. Kreuzen Sie diese Männchen aus der zweiten Rückkreuzung, die Ihre Mutation oder Ihr Transgen tragen, mit C57BL/6J-Weibchen.
6. Kreuzen Sie die Männchen und Weibchen aus dieser Rückkreuzung miteinander, um Homozygote zu erhalten (falls Homozygote erforderlich sind).
7. Erhalten/erweitern Sie die aufgefrischte Kolonie durch Inzucht.
8. Führen Sie aufgefrischte Mäuse in die bestehende Kolonie ein, während ältere Zuchttiere daraus herausgenommen werden (siehe Abbildung 2).

Falls Ihre Kolonie erst für fünf Generationen ingezüchtet wurde, seitdem der ursprüngliche Stamm erhalten/erzeugt wurde, sollten zwei Rückkreuzungen ausreichend sein (und Schritt 5 kann übersprungen werden). Falls Ihre Kolonie jedoch bereits bei 10 oder mehr Inzuchtgenerationen angelangt ist, sind drei Rückkreuzungen der beste Ansatz. Durch regelmäßiges Auffrischen des genetischen Hintergrunds Ihrer Stämme halten Sie sie genetisch so ähnlich zu Ihrem Kontrollstamm wie möglich und gewährleisten so die Reproduzierbarkeit und Validität Ihrer Studien.

Genetische Drift ist unvermeidbar und wird sich auf den Phänotyp jeder lebenden Mauskolonie auswirken, wenn diese nicht angemessen gehalten wird. Auch wenn sie nicht gestoppt werden kann, lässt sich die genetische Drift minimieren. Das Jackson Laboratory hat ein einzigartiges Programm für genetische Stabilität (Genetic Stability Program; GSP) eingeführt, um kumulative genetische Drift in seinen am häufigsten verwendeten Mausstämmen, wie C57BL/6J, zu begrenzen, indem es seine Ausgangskolonien alle fünf Generationen aus kryokonservierten, pedigrierten Embryonen neu aufbaut. Wenn die Stämme, die Sie auffrischen, ein GSP-Stamm sind, dann sind Ihre Mäuse heute genetisch so ähnlich wie sie es in 5 oder 10 Jahren sein werden.

Von Charles River in Europa und Japan gezüchtete JAX™-Mäuse

Das Jackson Laboratory und Charles River haben eine Kooperationsvereinbarung getroffen, um biomedizinischen Forschern in Europa, Japan, Korea und Taiwan eine lokale Versorgung mit JAX™-Mäusen bieten zu können. Unter strikter Einhaltung der Zuchtprotokolle und genetischen Qualitätskontrollrichtlinien des Jackson Laboratory züchtet Charles River in Europa und Japan JAX™-Mäuse, die die gleiche genetische Qualität wie die vom Jackson Laboratory gezüchteten JAX™-Mäuse aufweisen. Weitere Informationen finden Sie auf www.criver.com/jaxmice.

Charles River ist der einzige autorisierte kommerzielle Vertreter und Züchter von JAX™-Mausstämmen in den folgenden Ländern: Albanien, Belgien, Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien, Kroatien, Luxemburg, Mazedonien, Montenegro, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Schweiz, Serbien, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik und Ungarn.

Abbildung 2

