

# Лекция 11. Трансгенные животные

---

1. Методы получения трансгенных

животных.....



2. Направления трансгеноза животных.....



# 1

---

## Методы получения трансгенных животных



Трансгенные, генетически модифицированные организмы (ГМО) - организмы, содержащие в своем геноме чужеродные гены (трансгены), взятые из других организмов.

Трансгенез – процесс переноса генов одного организма в геном другого.

Цель создания ГМО – целенаправленное изменение генотипа, минуя длительный процесс отбора.

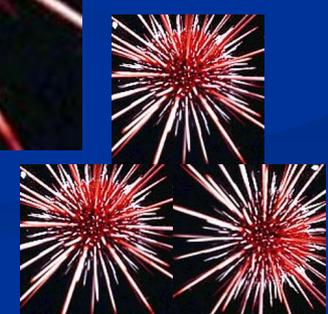
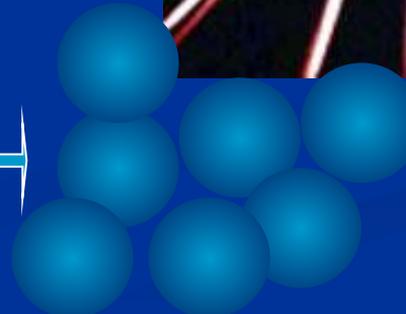


# Развитие методов генетической трансформации животных

С. Горстадиус – первые опыты по переносу ДНК на морских ежах



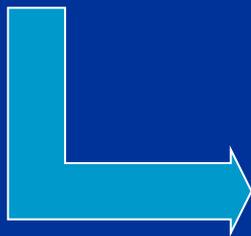
ДНК



# 1950-е гг. - Леруа – влияние экзогенной ДНК на фенотипические признаки у птиц

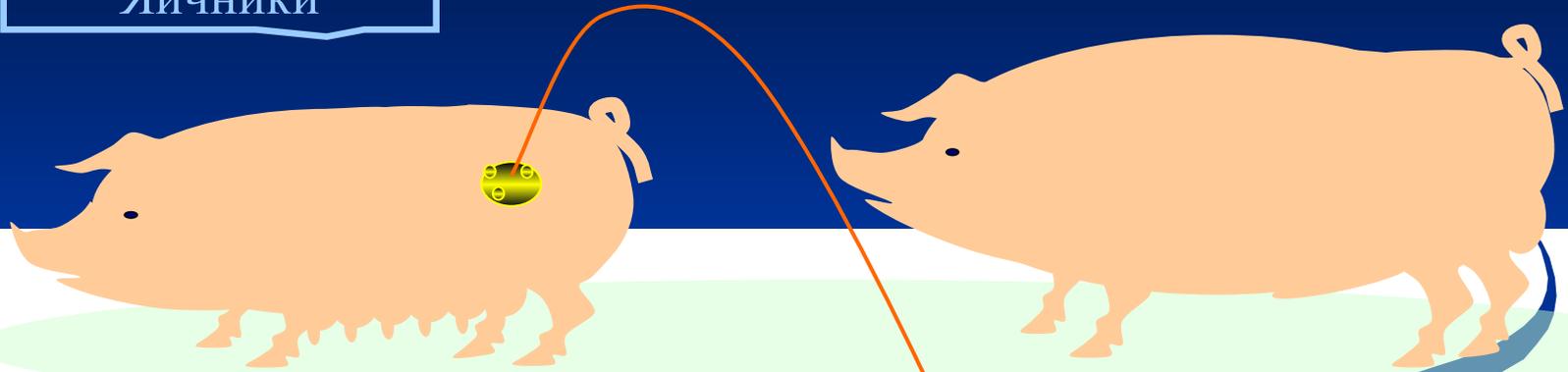


ДНК

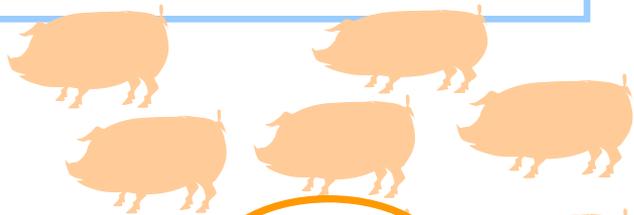


# 1970-е гг. – В.П. Квасницкий – эксперимент по переносу ДНК барана в свиноматку

Яичники

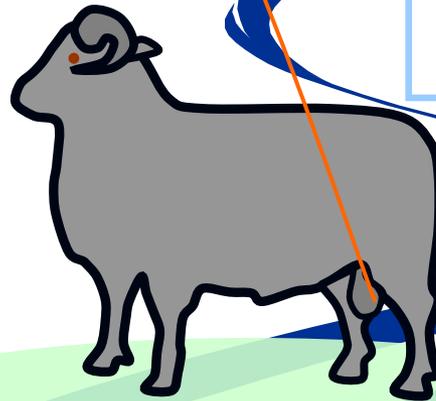


Свиноматка крупной  
белой породы



ДНК племеников  
барана

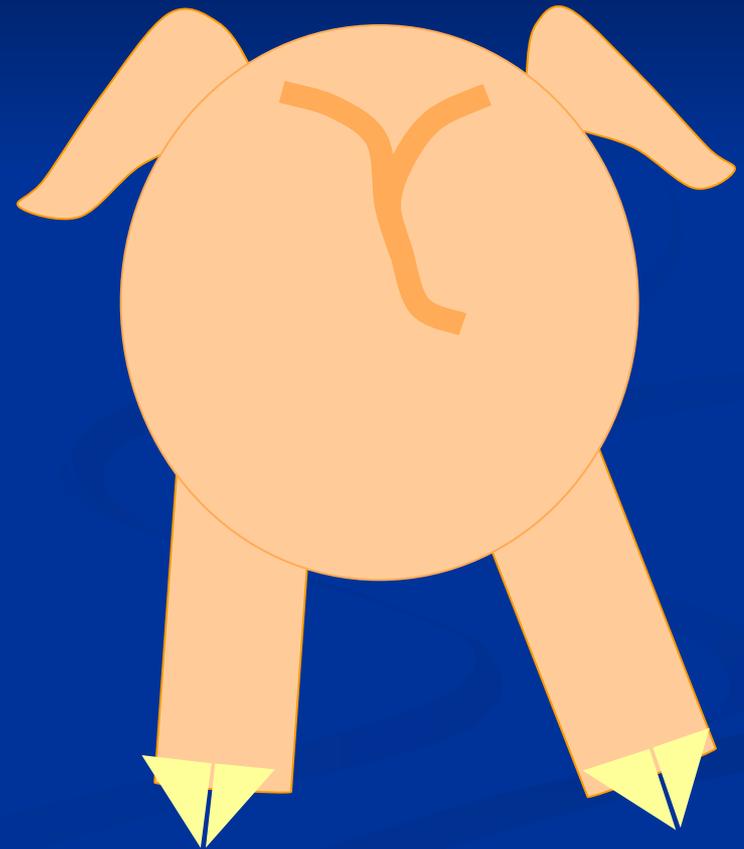
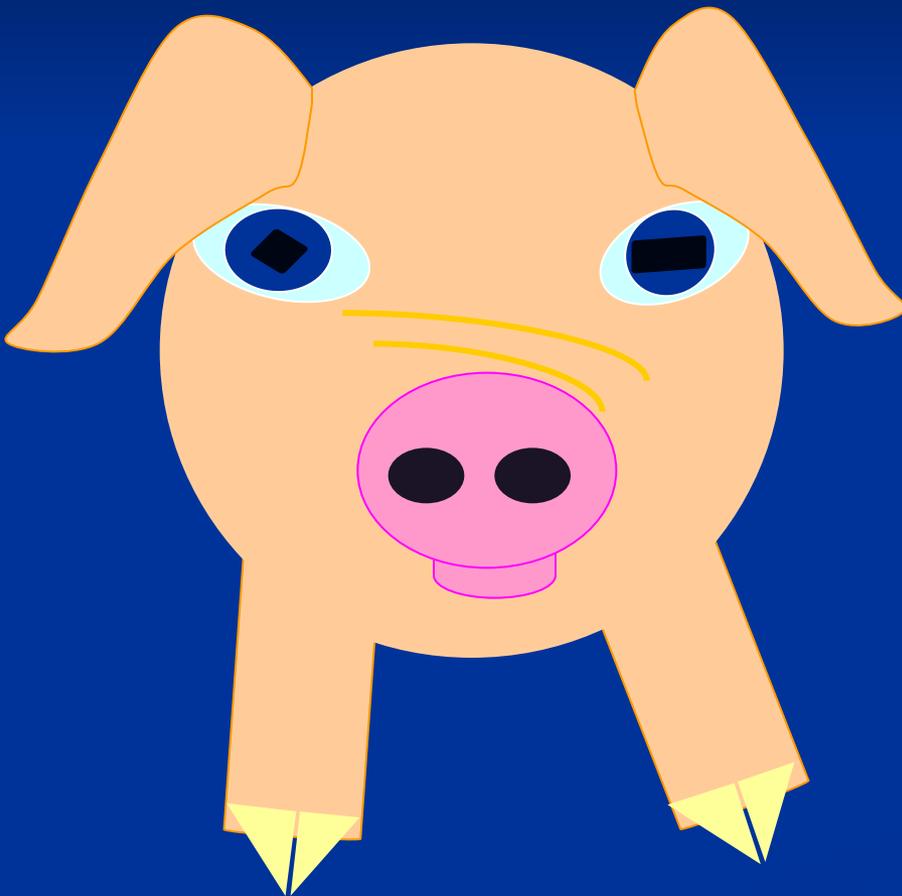
Хряк крупной белой  
породы



# Фенотипические изменения у одного поросенка:

Горизонтально-овальная форма зрачка в одном глазу

Хвостовая складка



# Основные выводы из первых экспериментов по трансформации животных:

- стабильность чужеродной ДНК в клетках организма-реципиента;
- стабильность чужеродной ДНК в поколениях (в генеративных клетках);

# Методы получения трансгенных животных

Микроинъекция в  
пронуклеус зиготы

Пересадка

- содержат трансген в  
каждой клетке  
организма, в т.ч. и  
генеративных  
способны передавать  
его потомству.



Генеративные трансгенные  
животные

Пересадка  
трансформированных  
эмбриональных  
стволовых клеток в  
бластоцисту

- содержат трансген  
только в соматических  
клетках, не передают  
его потомству.



Соматические трансгенные  
животные

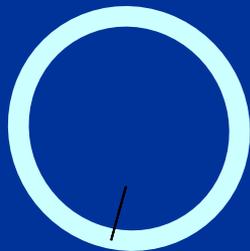


# Микроинъекция в пронуклеус зиготы

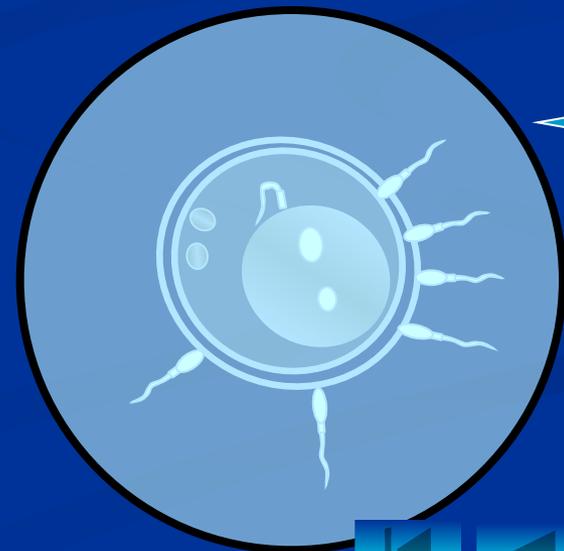


- после оплодотворения мужской пронуклеус образуется через 4 ч., а женский – через 13 ч.; слияние пронуклеусов – через 19 ч.

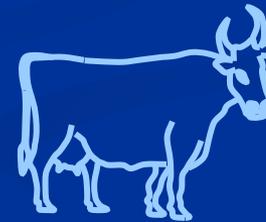
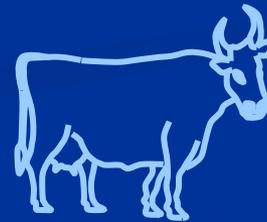
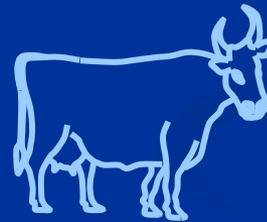
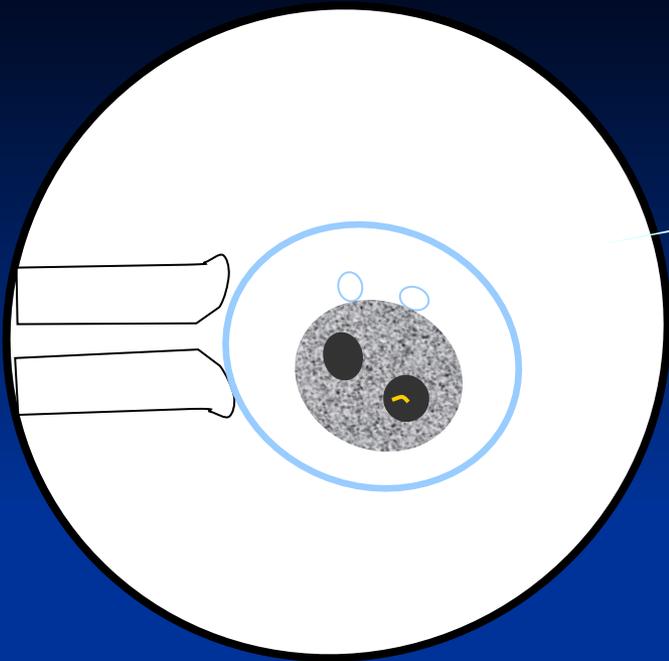
Экстракорпоральное оплодотворение



Создание генетической конструкции



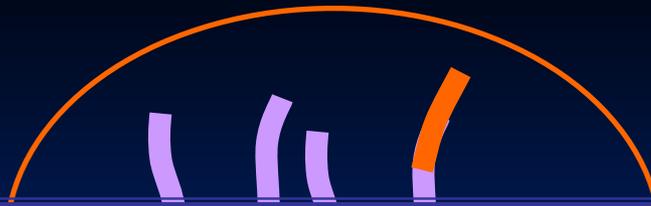
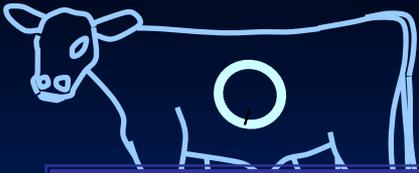
Инъекция ДНК (1-2 пл)



Пересадка эмбрионов  
реципиентам

Выявление особей-  
трансформантов

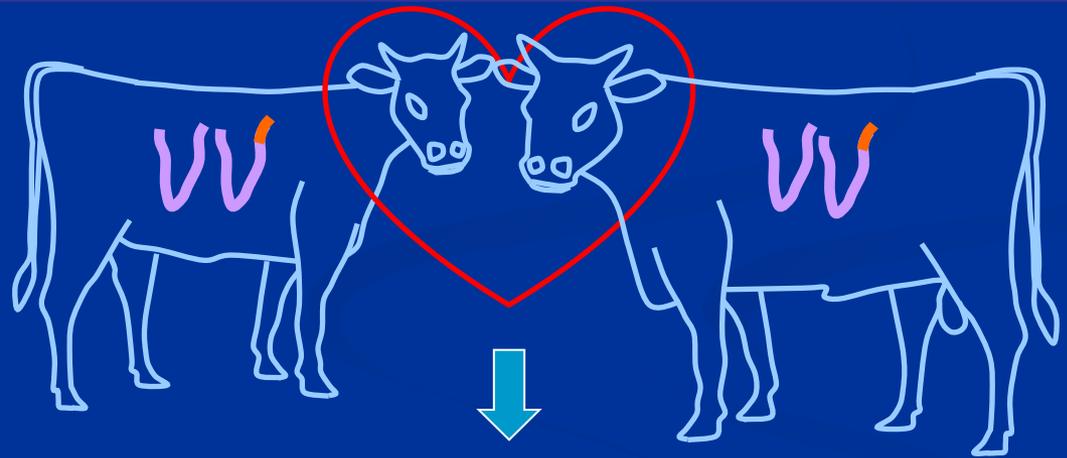




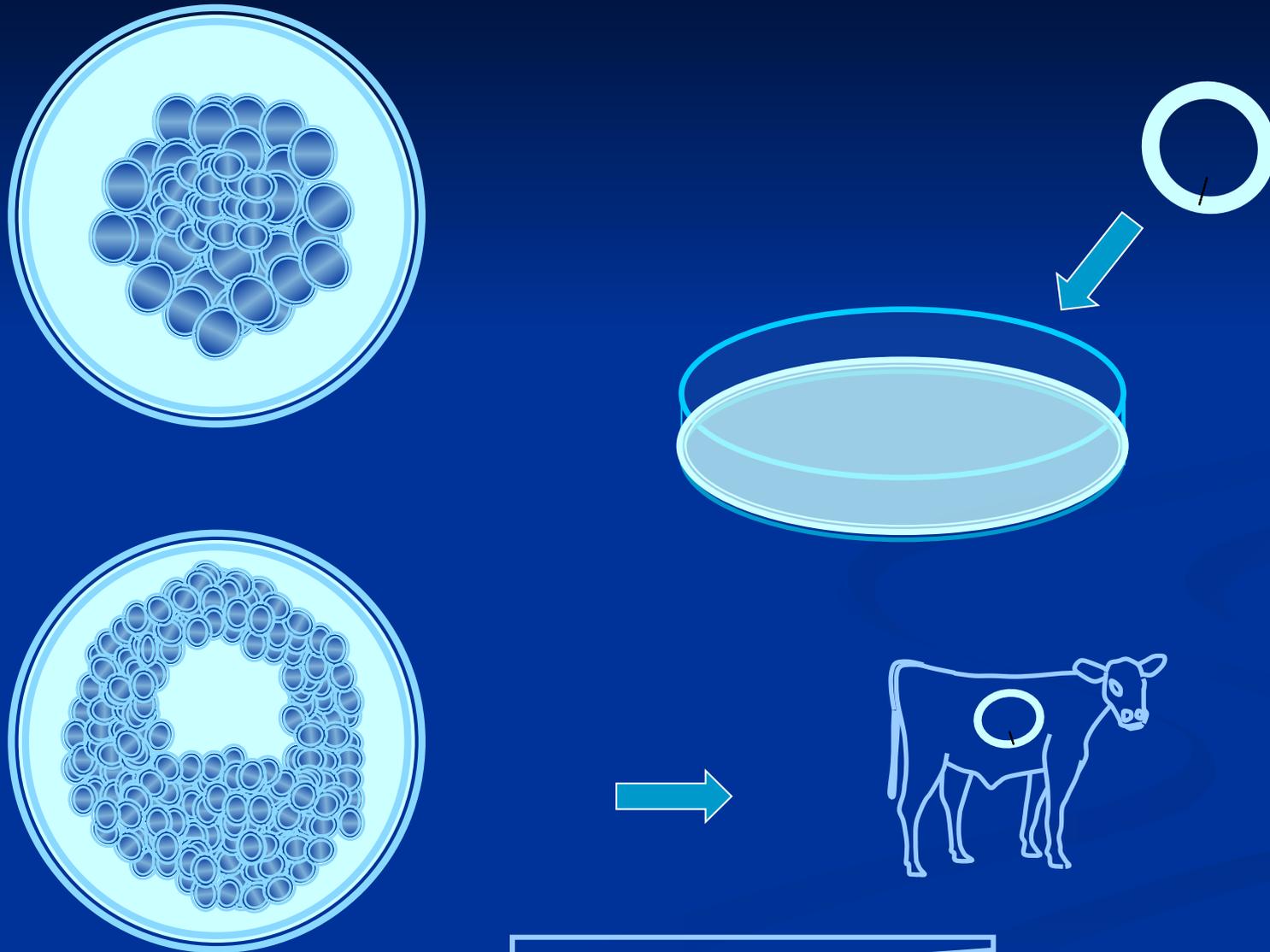
Спаривание

Особи первого поколения будут гемизиготны, т.е. содержат трансген только в одной из пары ГОМОЛОГИЧНЫХ хромосом.

Гомозиготная особь  
по трансгену



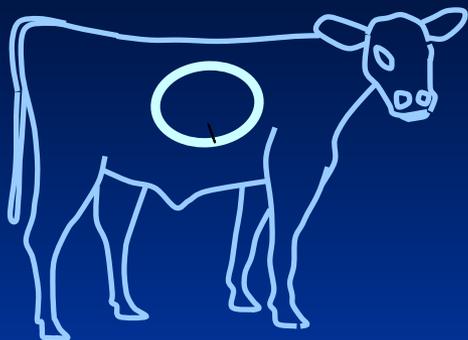
# Инъекция трансформированных ЭСК в бластоцисту



Химерная особь

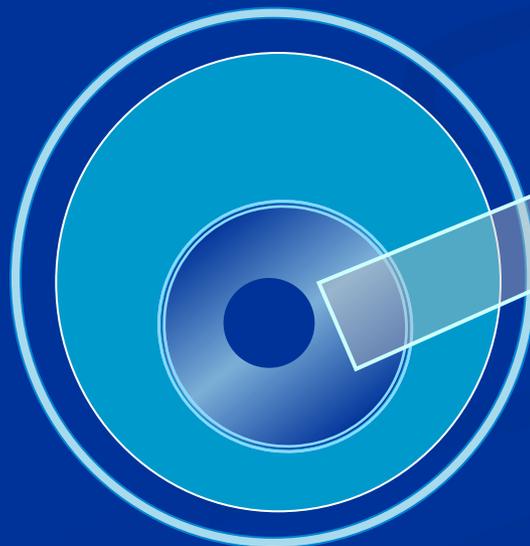
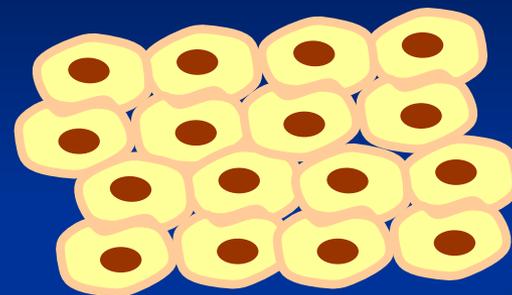


# Пересадка ядер соматических клеток



Химерная особь

Клетки ткани с трансгеном

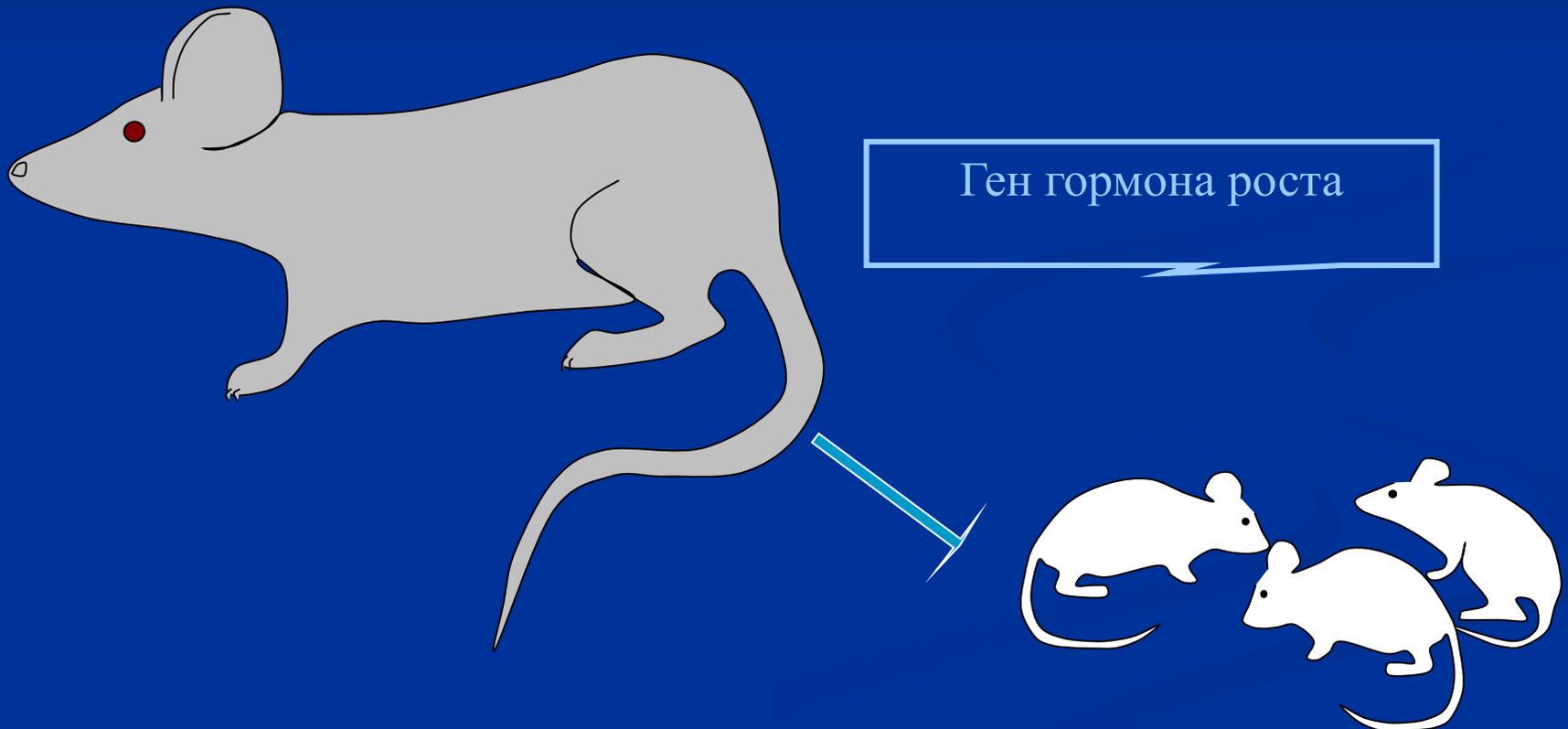


# Получение трансгенной птицы



# Первые трансгенные животные

1982 г. – Р. Палмитер - создание трансгенных мышей с геном гормона роста крысы



# Генетическая конструкция:

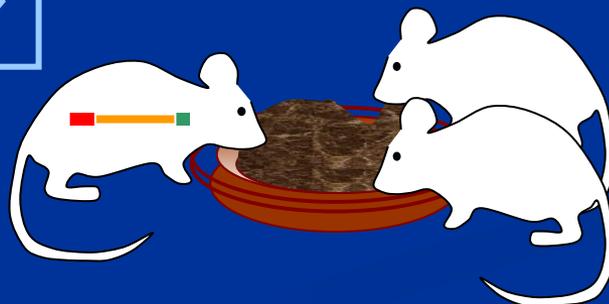
Промотор гена  
металlothioneина

Терминатор



Металlothioneин - белок, способный связывать двухвалентные металлы. Роль металlothioneина состоит в регуляции концентрации в клетке таких микроэлементов, как цинк и медь, а также в связывании ядовитых тяжелых металлов, например, кадмия и ртути.

«Супермышь»



# 2

---

## Направления трансгеноза животных



# Направления трансгеноза животных

## Трансгенные животные с улучшенными хозяйственно-полезными признаками

количественное и качественное изменение  
продуктивности  
резистентность к болезням

## Трансгенные животные для медицинских целей

животные-биопродукторы лекарственных веществ  
животные – доноры органов для человека

## Трансгенные животные для фундаментальных научных исследований



# Количественное и качественное изменение продуктивности

---

повышение скорости роста

---

изменение состава молока

---

изменение типа обмена веществ

---

повышение настрига шерсти



# □ трансгенные свиньи с геном рилизинг-фактора гормона роста



Лев Константинович Эрнст –  
академик РСАХН

MT-1/hGRF



## Некоторые особенности трансгенных свиней:

- максимальный прирост -1237 г/сут.;
- средний прирост – на 11-15 % выше;
- возраст достижения массы 90 кг – 17 нед. (22 – 25 в контроле);
- уменьшение толщины шпика;
- относительное увеличение массы внутренних органов.

□ трансгенный атлантический лосось (фирма Aqua Bountu) – прирост в 11 раз быстрее.



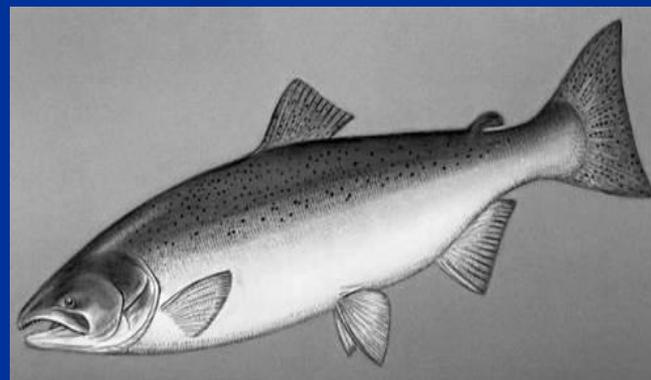
— Синтез гормона роста в печени

↑  
промотор  
антифризного белка

↑  
ген гормона роста



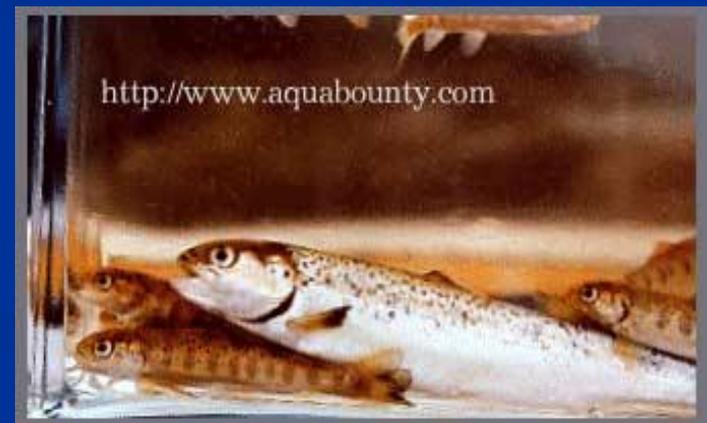
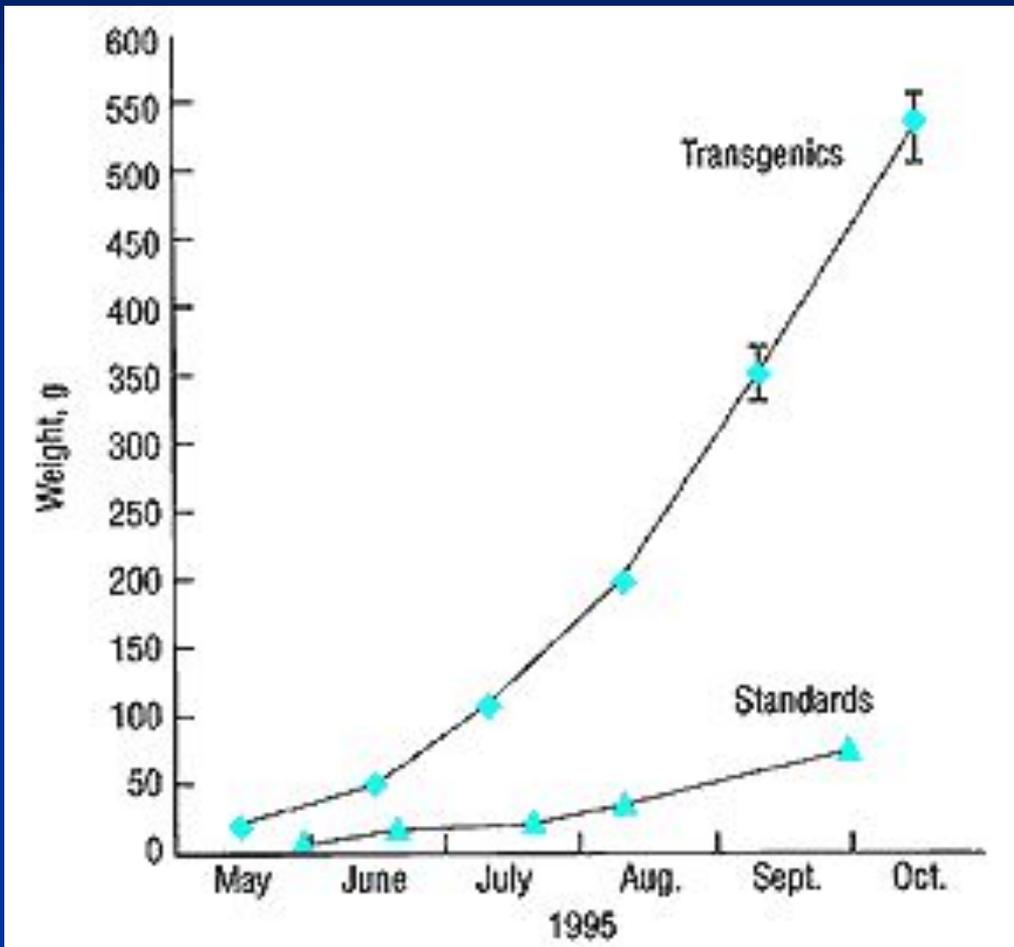
белдюга



чавыча



# Рост трансгенного лосося



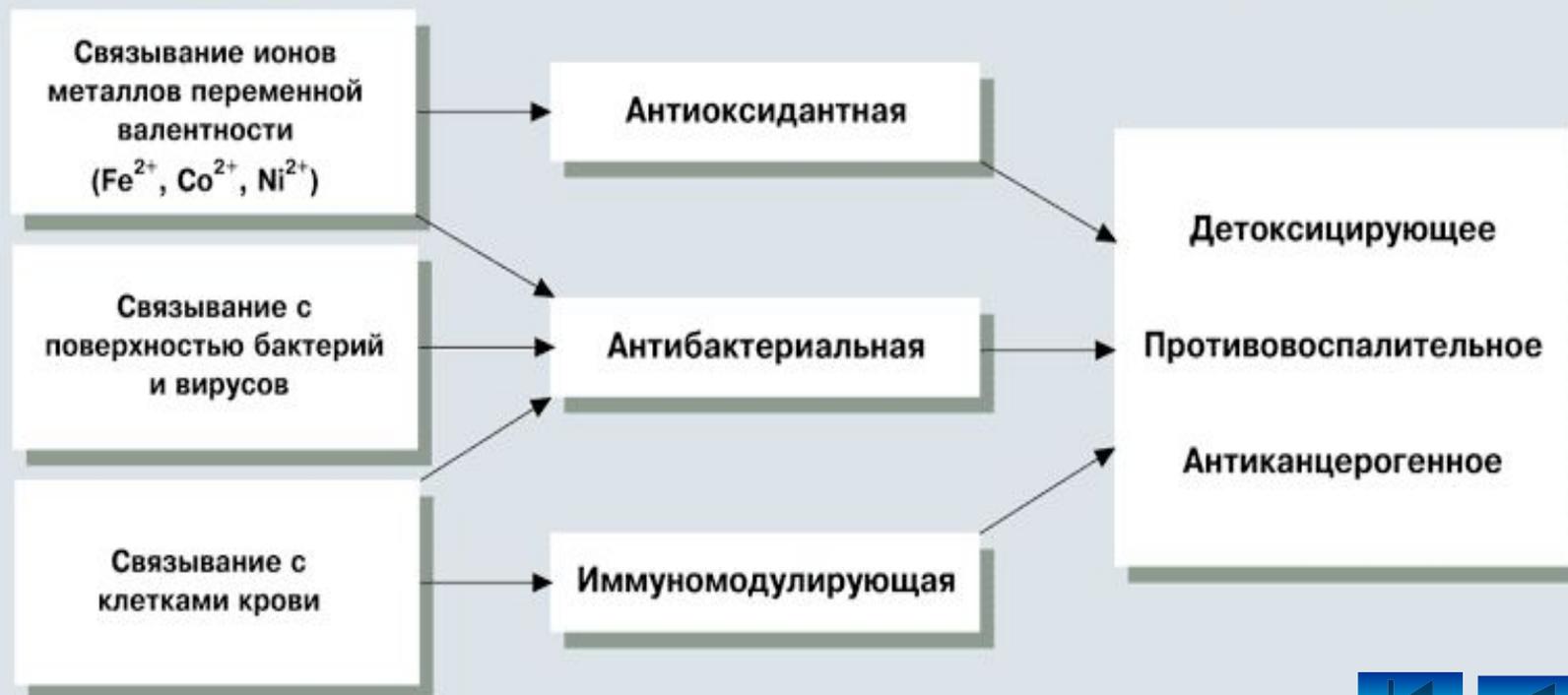
# □ «Гуманизированное молоко» - создание трансгенных коров и коз с измененным составом молока

Животные с геном человеческого лактоферрина

## СВОЙСТВА И ФУНКЦИИ ЛАКТОФЕРРИНА

### СВОЙСТВА

### ДЕЙСТВИЕ





Игорь Гольдман –  
директор Института  
биологии гена РАН



Получена трансгенная коза с  
геном лактоферрина человека



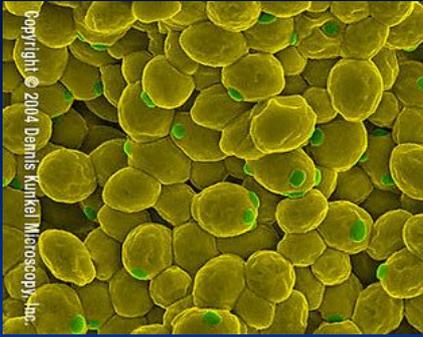
□ «Гуманизированное молоко» - создание трансгенных коров и коз с измененным составом молока

Животные с геном лактазы – молоко для людей с лактазной недостаточностью

□ Создание трансгенных овец с геном фермента, отвечающего за синтез метионина



# □ «Биологическая сталь» - создание трансгенных организмов с генами паутины



Дрожжи



Тутовый шелкопряд



Коза

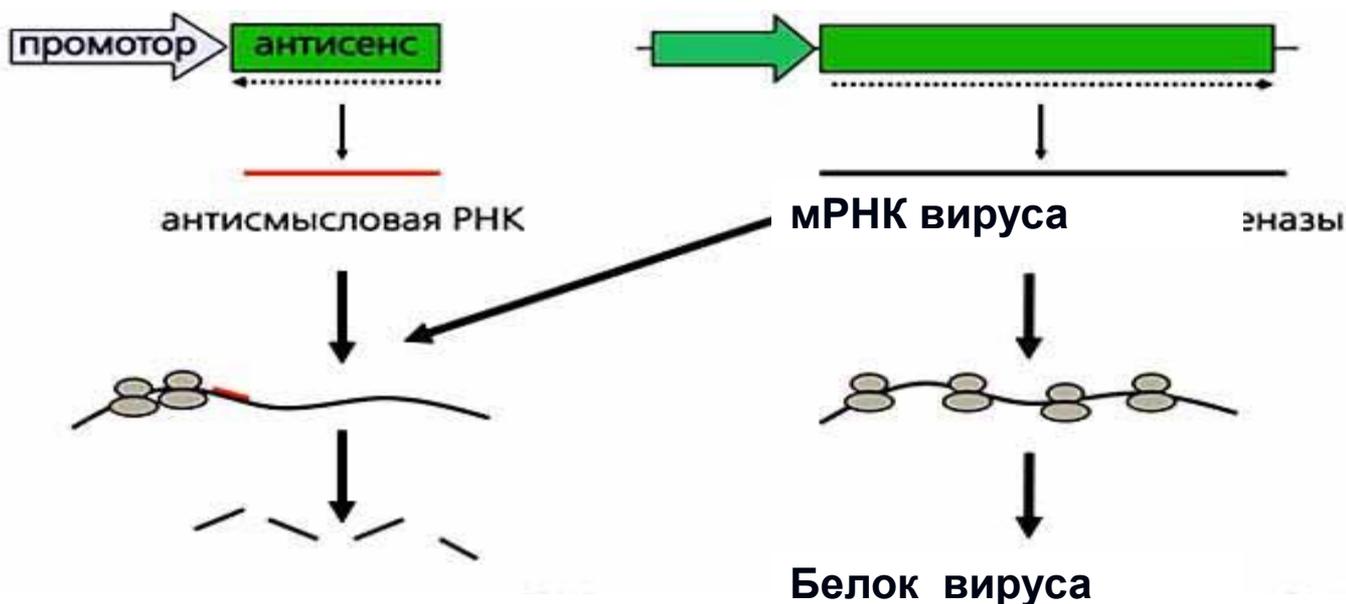


# Генетическая резистентность к болезням

Животные с добавочным геном интерферона

Животные с генами вирусных белков –  
внутриклеточная иммунизация против вирусов

Животные с генами антисмысловой РНК к вирусам



# Животные-биопродуценты лекарственных веществ для человека (фарминг, pharm)

Трансген	Промотор	Реципиент
Активатора плазминогена	Белка сыворотки	Коза
$\alpha 1$ -антитрипсиная	$\beta$ -лактоглобулина	Овца
Фактора IX свертываемости крови	$\beta$ -лактоглобулина	Овца
Интерлейкина 2	$\beta$ -казеина	мышь
Урокиназы	$\beta$ -казеина	кролик



# Животные-доноры органов для человека

Ксенотрансплантация – межвидовая пересадка органов.



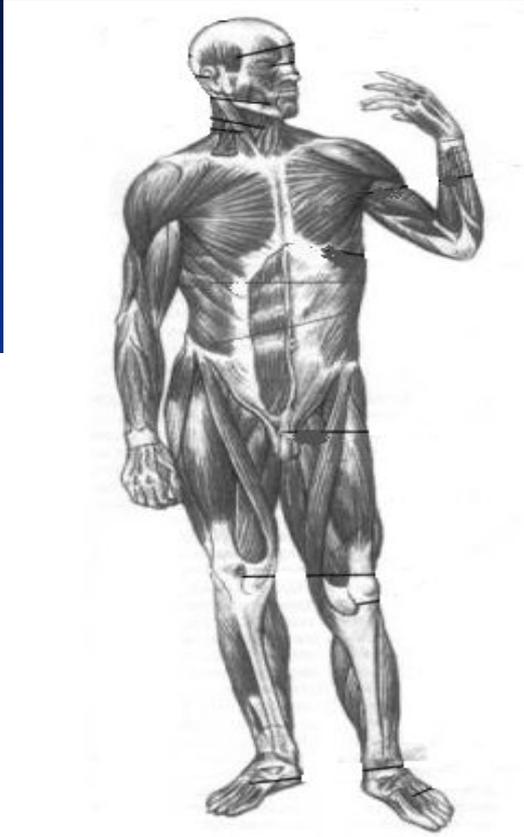
Дискордантная



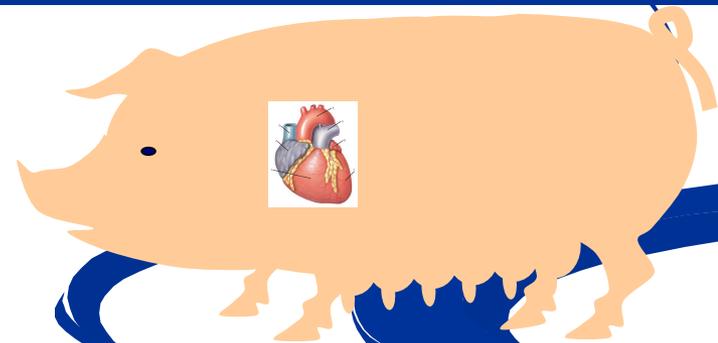
Острая реакция отторжения связана с образованием иммунных антител у человека к поверхностному мембранному антигену – 1,3 галактозе ( $\alpha 1,3Gal$ ), синтезирующемуся с участием фермента  $\alpha 1,3$  галактозилтрансферазы ( $\alpha 1,3GT$ ).



# Пути преодоления трансплантационного иммунитета



Гены белков-ингибиторов  
комплемента: DAF, CD59



Нокаут гена  
галактозилтрансферазы  
( $\alpha 1,3GT$ ).



# Трансгенные животные в фундаментальных исследованиях





CP 712 448  
TAKONG GROUP



# Основные проблемы при создании трансгенных животных

- низкий выход жизнеспособных эмбрионов после микроинъекции
- мозаицизм трансгенных особей
- создание конструкции с эффективной экспрессией, подбор промотора
- достижение тканеспецифической экспрессии трансгена

Конец

---

