

В. З. Тарантул, Н. Н. Мудрик

ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОСНОВ ПАТОЛОГИИ НА МОДЕЛИ ТРАНСГЕННЫХ ЖИВОТНЫХ *

Рассматриваются эксперименты по трансгеннозу, в результате которых на лабораторных животных (мыши, крысы) удалось смоделировать отдельные аномалии развития и различные патологии, встречающиеся у человека (рак, сахарный диабет, гипертензия, синдром Дауна). Исследования, проведенные на трансгенных животных, позволили выявить молекулярно-генетические аспекты некоторых заболеваний.

Уже свыше 10 лет трансгенноз используют для решения множества различных задач современной молекулярной биологии и генетики. Одно из важных направлений приложения этого подхода — изучение молекулярно-генетических механизмов, определяющих возникновение патологических состояний и протекание заболеваний у животных организмов. Трансгенные животные в ряде случаев представляют собой уникальные модели, которые не имеют иных аналогов, позволяющих адекватно исследовать болезни человека. Наиболее распространенными объектами, используемыми в этих экспериментах, являются грызуны. Остановимся на некоторых конкретных примерах создания и исследования различных патологий с помощью переноса генов в мышей и крыс.

Опухолообразование и онкогены. На модели трансгенных животных проведены многочисленные исследования по выяснению роли различных онкогенов в злокачественных перерождениях клеток млекопитающих. Благодаря этим экспериментам установлено, в частности, что отдельные онкогены, перенесенные в мышей и крыс, могут определять появление у трансгенных особей опухолей в тех тканях, где они экспрессируются. Так, ген *c-myc* под контролем регуляторных элементов гена иммуноглобулина (гены иммуноглобулинов экспрессируются тканеспецифично в В-клетках) вызывал у трансгенных мышей лимфомы В- и пре-В-клеток [1], а этот же онкоген под контролем длинного концевой повтора вируса ММТВ обуславливал возникновение аденокарциномы в молочной железе самок, т. е. в том органе, где экспрессируются гены вируса ММТВ [2].

Вместе с тем анализ трансгенных мышей с генами ранней области аденовируса 12 показал, что, несмотря на транскрибируемость трансгенов во многих типах тканей, опухоли возникают только в желудке [3]. Следовательно, канцерогенное действие ранних аденовирусных генов органоспецифично и требует присутствия каких-то дополнительных продуктов или отсутствия специфических ингибиторов.

Почти во всех случаях исследования трансгенных животных с онкогенами наблюдали общую закономерность, которая заключается в развитии у этих животных пролиферативной гиперплазии до появления гистологически тестируемых солидных опухолей [1, 2, 4—6]. Кроме того, обнаружено, что для возникновения нарушений в пролиферации клеток под действием онкобелков необходим довольно протяженный период времени (иногда до года).

* Первые 10 статей настоящего номера — продолжение тематического выпуска по генной терапии (см. № 2 за этот год).

На трансгенных животных установлено также, что для формирования опухолей в ряде случаев требуются дополнительные генетические изменения. Так, специфические цитогенетические аномалии в хромосомах 8 (трисомия или дупликация) и/или 14 (моносомия или транслокация) были выявлены при исследовании кариотипа клеток в ходе развития фибросаркомы у трансгенных мышей с генами бычьего вируса папилломы [7]. Полученные данные позволили предположить существование у мышей супрессорного гена на хромосоме 14 и негативного регуляторного гена на хромосоме 8.

Таким образом, проведенные на трансгенных животных исследования свидетельствуют о том, что злокачественное перерождение клеток является многоэтапным процессом, в котором существенную роль играют как вводимые онкогены, так и клеточные гены, претерпевающие определенные изменения в результате трансгеноза.

У трансгенных мышей с геном Т-антигена вируса SV40 и промотором инсулинового гена человека обнаружена корреляция между развитием кровеносных сосудов и возникновением опухолей в панкреатической железе [8,9]. Исследование трансгенных животных с онкогеном *pim-1* позволило показать наличие синергизма при лимфогенезе между этим и другим онкогеном — *myc* [10]. Мыши с трансгеном *pim-1* оказались удобными в качестве модели для тестирования онкогенного потенциала различных химических веществ. В частности, такой канцероген, как N-этил-N-нитрозомочевина у всех трансгенных мышей с *pim-1* вызывал возникновение Т-клеточных лимфом, тогда как присутствие одного лишь онкогена обуславливало образование опухолей только у 20 % животных [10].

На модели трансгенных мышей продемонстрировано онкогенное свойство мутантного гена *p53* [11]. В кооперации с онкогеном *ras* мутантный ген *p53* вызывал злокачественное перерождение клеток. У 20 % трансгенных животных возникали аденокарциномы легких, остеосаркомы и лимфомы. Полученные данные позволили прийти к заключению о том, что нормальный ген *p53* является не онкогеном, а антионкогеном, продукт которого инактивируется при наличии мутантного белка P53.

Уже давно в качестве диагностического маркера лейкемии человека использовали так называемую Филадельфийскую хромосому, которая возникает в результате хромосомной транслокации t(9; 22) — (q34; q11). При этом происходит соединение онкогена *abl* с 5'-концевым экзоном гена *bcr*. В результате экспрессируется новый химерный белок *bcr/abl* с молекулярной массой 190 000. Чтобы установить наличие или отсутствие взаимосвязи между возникновением нового гена и острой лейкемией у человека, химерный ген человека *bcr/abl* вводили в зиготы мышей и получали трансгенных животных. У последних быстро развивалось заболевание, сходное с таковым человека, и они погибали вскоре после рождения. Таким образом, на модели трансгенных животных была впервые установлена причинная связь между возникновением Филадельфийской хромосомы и острой лейкемией человека [12].

Еще один интересный пример — использование трансгеноза для изучения механизма патологического действия Т-лимфотропного вируса человека (HTLV-I). Получали трансгенных мышей с одним из генов этого вируса (ген *tat* или в другой номенклатуре *tax*), который кодирует белок, обладающий транс-активирующей активностью. У ряда особей с геном *tat*, находящимся под контролем вирусного длинного концевого повтора, в возрасте 3 месяцев возникали опухоли, которые по морфологическим и биологическим свойствам очень напоминали нейрофиброматоз человека (болезнь Реклингхаузена) [13]. Как показало цитологическое исследование, образующиеся опухоли связаны с первыми стволами и развиваются из оболочек периферических нервов. Подобно нейрофибромам человека опухоли у этих трансгенных мышей состояли из перинейропальных клеток и фибробластов. Сходство моде-

ли с заболеванием человека подтверждается и одинаковым усилением роста опухолей при беременности, а также рядом других сопутствующих болезни явлений. Это позволило предположить, что инфицирование человека HTLV-I может способствовать развитию у него нейрофиброматоза. Ген *tat* индуцировал у трансгенных мышей также иные мезенхимные опухоли [14]. Все эти исследования позволили отнести ген *tat* к классу онкогенов, хотя первоначально он рассматривался исключительно как регуляторный ген вируса.

При введении мышам гена *pX* HTLV-I, который кодирует три полипептида, включая и белок *Tat*, наблюдали атрофию тимуса [15]. Как показало детальное исследование процессов, происходящих под воздействием гена *tat*, в опухолях, возникающих у трансгенных мышей, активируются гены колониестимулирующего фактора гранулоцитов-макрофагов и рецептора интерлейкина 2 [16]. Выяснилось также, что ген *tat* оказывает влияние на клеточные гены мыши только в сочетании со специфическими факторами клеток, поскольку наблюдаемая активация генов у трансгенных животных происходила не во всех тканях, в которых ген *tat* экспрессировался, а только в опухолях. Хотя окончательная картина еще не ясна, данные, полученные на модели трансгенных животных, существенно прояснили механизмы, действующие при образовании лимфомы и лейкемии у людей, инфицированных HTLV-I. Они позволяют, в частности, предположить, что экспрессия гена *tat* играет значительную роль в опухолеобразовании за счет стимуляции клеточных генов, участвующих в пролиферации.

Синдром Дауна. Синдром Дауна — хромосомная болезнь, связанная с трисомией хромосомы 21 человека. Механизм патологии, обусловленной присутствием лишней хромосомы, остается неясным. Имеются основания полагать, что заболевание связано с увеличением дозы одного или нескольких генов, локализованных на хромосоме 21, поскольку для многих генов в трисомных клетках характерно 1,5-кратное превышение продукта по сравнению с диплоидными клетками [17]. Для выяснения вопроса о том, повышенная доза какого гена (или генов) может обуславливать синдром Дауна, Элштейн с соавт. [18] получали трансгенных мышей с одним из генов хромосомы 21 человека — геном *Cu/Zn*-супероксиддисмутаза, обеспечивающим в клетках мышей синтез нормального человеческого полипептида, способного образовывать гетеродимерный (мышь — человек) фермент. В этой работе не было обнаружено заметных фенотипических изменений у трансгенных животных. Однако в дальнейшем этой же группой авторов проведен анализ тромбоцитов трансгенных животных с *Cu/Zn*-супероксиддисмутазой и показано, что в них, как и в тромбоцитах пациентов с синдромом Дауна, уменьшен уровень нейротрансмиттера серотонина [19]. По-видимому, *Cu/Zn*-супероксиддисмутаза влияет на транспортную систему плотных гранул мембраны, в результате чего и происходит снижение уровня серотонина в крови больных с синдромом Дауна. Таким образом, используя в качестве модели трансгенных животных, авторы получили уникальные данные, указывающие на возможную причину нейрофизиологических аномалий, сопровождающих заболевание: снижение эффективности синаптической передачи за счет уменьшения скорости транспорта серотонина.

Сахарный диабет. Сахарный диабет — эндокринное заболевание, связанное с недостаточным образованием инсулина, вырабатываемого β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. На трансгенных мышах с человеческим геном инсулина была продемонстрирована тканеспецифическая экспрессия этого гена [20, 21]. Максимальный стимулирующий уровень глюкозы, так же как и кинетика возврата инсулина к базальному уровню, был одинаков для трансгенных и контрольных животных [21]. Трансгенные мыши с большим числом копий человеческого гена инсулина явились ценной моделью для изучения регуляции экспрессии инсулинового гена и эффекта хронической гиперинсулинемии на уровень глюкозы [22].

Трансгеноз использовали для проверки гипотезы об аутоиммунном происхождении диабета [23]. Согласно этой гипотезе, «неподходящая» экспрессия молекул класса II главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) или сверхэкспрессия молекул ГКГС класса I на поверхности β -клеток может индуцировать нарушение этих клеток с помощью иммунной системы и приводить к аутоиммунному диабету. Для выяснения данного предположения получали трансгенных мышей с тремя видами генов ГКГС под контролем регуляторной области инсулинового гена: *I-E* [24] и *I-A* [25] (класс II) и *H-2b* (класс I) [26], а также трансгенных мышей с геном γ -интерферона, индуцирующим экспрессию молекул ГКГС класса II. Ни в одном из этих случаев не был выявлен аутоиммунный ответ, но, однако, у всех трансгенных мышей наблюдали нарушение секреторной функции β -клеток, которое приводило к инсулин-зависимому диабету. Вероятно, нарушение функционирования β -клеток происходило в результате усиленной экспрессии генов ГКГС. Следует отметить, что β -клетки в норме экспрессируют молекулы ГКГС класса I. Поэтому развитие диабета возможно только в результате сверхэкспрессии этих молекул у трансгенных животных. С другой стороны, не всякий уровень экспрессии молекул ГКГС класса II, которые в норме не экспрессируются в β -клетках, приводит к диабету. Так, у трансгенных мышей с геном ГКГС класса II под контролем инсулинового промотора уровень экспрессии этого гена был сравним с таковым в В-лимфоцитах, при этом никаких признаков диабета не было обнаружено [27].

У линии трансгенных мышей, несущих калмодулиновый миниген (калмодулин необходим для индуцибельной секреции инсулина), регулируемый промотором крысиного гена инсулина II, через несколько часов после рождения развивалась тяжелая форма диабета. Болезнь проявлялась в нарушении секреторной функции, разрушении β -клеток и, следовательно, в резком понижении уровня инсулина и увеличении концентрации глюкозы в крови. Эти эксперименты продемонстрировали, что ненормальный гомеостаз кальция может изменять тонко запрограммированную секреторную активность β -клеток и их нормальное развитие [28].

Вероятным диабетогенным фактором является также гормон роста, образующийся в передней доле гипофиза [29]. Поэтому трансгенные крысы, экспрессирующие ген гормона роста человека, явились моделью для изучения диабета [30]. У таких крыс было обнаружено нарушение функции и строения островкового аппарата поджелудочной железы и выявлено снижение толерантности к глюкозе.

Суммируя все вышеизложенное можно утверждать, что, по-видимому, сахарный диабет, возникающий у трансгенных животных с различными генами под контролем инсулинового промотора, развивается вследствие нарушений метаболизма β -клеток островков Лангерганса, приводящих к неспособности этих клеток секретировать физиологически нормальные количества инсулина. Данные, полученные на трансгенных животных, больше соответствуют одной из первоначальных гипотез, согласно которой причиной диабета может являться гиперфункция инсулинпродуцирующих клеток.

Гипертензия. Артериальная гипертензия у человека связана, по-видимому, с избыточной секрецией почками ренина, участвующего в образовании в организме вазопрессивных веществ. Для выяснения механизмов этого сердечно-сосудистого заболевания, вызывающего повышенное кровяное давление, использовали перенос гена *Ren-2* мыши в зиготы мышей и крыс [31, 32]. Ген *Ren* является центральным в ренин-ангиотензиновой системе, участвующей в гомеостазе кровяного давления. У трансгенных крыс с геном *Ren-2* наблюдали острую гипертензию. Максимальное развитие заболевания наблюдалось в возрасте 9 недель. При инъекциях крысам каптоприла, ингибирующего превращение ангиотензина I в ангиотензин II, происходило снижение кровяного давления. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о том,

что гипертензию может вызывать активация ренин-ангиотензиновой системы в надпочечниках и сверхпродукция стероидных гормонов.

Предшественником ангиотензина II, который, вероятно, играет важную роль в регуляции кровяного давления, является ангиотензиноген. В настоящее время уже получены трансгенные мыши с геном ангиотензиногена [33], однако пока еще нет сведений относительно воздействия этого трансгена на фенотип животных. Тем не менее настоящий подход представляется весьма перспективным в плане изучения такой патологии, как гипертензия.

Патология крови. Заболевание, сходное с полицитемией человека, было смоделировано на трансгенных мышцах, содержащих ген эритропоэтина человека [34]. Эритропоэтин — гормон, регулирующий эритропоэз у млекопитающих. При увеличении дозы этого гормона в организме трансгенных животных за счет активной экспрессии трансгена, находящегося под контролем собственного промотора, происходило увеличение индекса эритроцитов в периферической крови и возрастало количество эритроцитарных предшественников в гематологической ткани. Хотя продолжительность жизни мышей с искусственно вызванной полицитемией не отличалась от нормы, при вскрытии животных были обнаружены кардиоваскулярные изменения, включающие кардиальную гипертрофию и дегенерацию эндотелиальных клеток. Следовательно, нарушение экспрессии гена эритропоэтина может быть одной из причин такого заболевания, как полицитемия.

У трансгенных мышей с геном колониестимулирующего фактора гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF), находящимся под контролем промотора мышинного вируса лейкоза Молони, наблюдали ярко выраженную патологию, которая заключалась в повреждении полосатых мышц и разрушении сетчатки глаз [35, 36]. Известно, что GM-CSF стимулирует пролиферацию разных типов эритроидных клеток: макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов, эозинофилов, мегакариоцитов. Аномалии у трансгенных мышей с геном GM-CSF напоминали широкий спектр болезней человека, вызываемых инфильтрацией макрофагов в нормальных тканях. В жидкости, извлеченной из брюшной полости трансгенных животных, содержалось увеличенное количество клеток, 90 % которых составляли макрофаги. Однако в периферической крови никаких изменений обнаружено не было. Таким образом, эктопическая экспрессия большого количества GM-CSF приводит к увеличению количества макрофагов и их инфильтрации в нормальных тканях.

Данные, полученные на трансгенных животных с генами, стимулирующими кроветворение, важны не только для выяснения механизмов патологий, но и для учета возможных подобных эффектов при использовании в клинике таких препаратов, как эритропоэтин и колониестимулирующие факторы.

Наследственные аномалии развития. Существенный вклад трансгеноза в генетику развития млекопитающих, поскольку он позволил направленно изменять или инактивировать находящиеся в организме гены, а также добавлять новые мутантные гены. Это оказалось чрезвычайно полезным для моделирования и выяснения механизмов многих наследственных болезней человека. В частности, заболевание человека, при котором происходит гибель плодов и новорожденных в результате тяжелых нарушений костной системы, было смоделировано на трансгенных мышцах, содержащих про- $\alpha(1)$ -коллагеновый ген мыши с одной аминокислотной заменой в положении 859 [37]. Полученные результаты подтвердили вывод о том, что причиной этого наследственного заболевания является точечная доминантная мутация в коллагеновом гене, нарушающая формирование тройной спирали коллагена типа I.

Биологической моделью наследственного заболевания синдрома Леша — Найхана (заболевание человека, при котором в тканях накапливается мочевая кислота и развивается умственная отсталость) стали трансгенные мыши, содержащие в своем геноме мутированный трансген гипоксантинфосфорибозилтрансферазы [38].

Трансгенез использовали также для выяснения причины возникновения неонатального гепатита у человека. Существовало предположение, что это заболевание связано с мутацией в гене $\alpha 1$ -антитрипсина, который расположен в аутосоме. Однако патология чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. К тому же не все индивидуумы, гомозиготные по дефектному гену, заболевали гепатитом. Для решения этой задачи получили трансгенных мышей с нормальным и мутантным геном $\alpha 1$ -антитрипсина человека [39]. Аномалии, сходные физически и гистологически с неонатальным гепатитом человека, были выявлены только в случае присутствия дефектного гена. Таким образом, показана причинная связь между заболеванием и нарушением определенного гена, а также создана модель, которую можно применить для поиска подходов к лечению этой болезни.

Другой подход заключается в направленном разрушении определенных типов клеток организма с помощью введения в зиготы гена токсина под контролем соответствующего тканеспецифического промотора [40, 41] или использования такого трансгена, продукт которого в сочетании с определенным химическим реагентом специфически поражает клетки [42]. Последний прием теоретически может быть полезным для лечения некоторых патологий, например, вызываемых вирусной инфекцией клеток крови.

Прекращение добавления химического реагента после гибели инфицированных клеток должно приводить к появлению новых, но уже не пораженных вирусом клеток.

Явления, сходные с болезнью Хиршsprунга и заключающиеся в аномалии развития прямой кишки (мегаколон), были обнаружены у трансгенных мышей с гомеобокс-содержащим геном *Hox-1.4* [43]. Известно, что гомеобокс-содержащие гены экспрессируются в эмбриональных тканях и у взрослых организмов, участвуя, по-видимому, в регуляции развития и дифференцировки клеток. У трансгенных мышей с *Hox-1.4* наивысший уровень транскрипции трансгена наблюдали в эмбриональной кишке. Авторы предполагают, что аномалия развития кишки связана с недостатком клеток ганглия в мышечном слое прямой кишки.

В другой работе мышам вводили гомологичный гомеобокс-содержащий ген *Hox-1.1* под контролем промотора гена β -актина курицы [44]. Этот ген в норме экспрессируется на ранних стадиях развития в определенных типах нервных клеток, а экспрессия трансгена происходила во многих типах клеток на разных стадиях. В результате у трансгенных животных имели место черепно-лицевые аномалии, такие, например, как расщепленное небо и открытые глаза у эмбрионов. Эти мыши погибали вскоре после рождения. Наблюдаемые фенотипические изменения оказались сходными с эмбриопатией, вызываемой у мышей ретиноидной кислотой. На основании этих данных делается вывод о том, что черепно-лицевые аномалии являются результатом ectopic экспрессии гена *Hox-1.1* в клетках нервного креста эмбрионов.

Таким образом, даже краткое перечисление результатов, полученных с использованием трансгенных животных, свидетельствует о широких возможностях такого подхода для выяснения механизмов различных патологий у животных и особенно у человека. Уникальные возможности, предоставляемые трансгенезом, безусловно, и в дальнейшем будут реализовываться, причем не только на грызунах, но и на других организмах.

Резюме

Розглядаються експерименти по трансгенезу, в результаті яких на лабораторних тваринах (миші, криси) вдалось змодельовати окремі аномалії розвитку та різні патології, що зустрічаються у людини (рак, цукровий діабет, гіпертензія, синдром Дауна). До-

слідження, проведені на трансгенних тваринах, дозволили визначити молекулярно-генетичні аспекти деяких захворювань.

Summary

Transgenic experiments are discussed that made it possible to model some anomalies of development and different pathologies found in human (cancer, diabetes, hypertension, Dawn's syndrome). Studies on transgenic mice and arts allowed to elucidate some molecular and genetic aspects of the diseases.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Alexander W., Schrader J. W., Adams J. M. Expression of the *c-myc* oncogene under control of an immunoglobulin enhancer in *F₁*-*myc* transgenic mice // *Mol. and Cell. Biol.*—1987.—7, N 4.—P. 1436—1444.
2. Consequences of widespread deregulation of the *c-myc* gene in transgenic mice: multiple neoplasms and normal development / A. Leder, P. K. Pattengale, A. Kuo et al. // *Cell.*—1986.—45, N 4.—P. 489—495.
3. Transgenic mouse model for human gastric carcinoma / K. Koike, S. H. Hinrichs, K. J. Isselbacher, G. Jay // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1989.—86, N 14.—P. 5615—5619.
4. Deregulated *c-fos* expression interferes with normal bone development in transgenic mice / U. Ruther, C. Garber, D. Komitowski et al. // *Nature.*—1987.—325, N 6103.—P. 412—416.
5. Relationship between simian virus 40 large tumor antigen expression and tumor formation in transgenic mice / T. A. van Dyke, C. Finlay, D. Miller et al. // *J. Virol.*—1987.—61, N 6.—P. 2029—2032.
6. Hanahan D. Transgenic mice as probes into complex system // *Science.*—1989.—246, N 4935.—P. 1265—1274.
7. Specific chromosomal abnormalities characterize fibrosarcomas of bovine papilloma-virus type I transgenic mice / V. Lindgren, M. Sippola-Thiele, J. Skowronski et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1989.—86, N 13.—P. 5025—5050.
8. Teitelman G., Alpert S., Hanahan D. Proliferation, senescence, and neoplastic progression of β -cells in hyperplastic pancreatic islets // *Cell.*—1988.—52, N 1.—P. 97—105.
9. Introduction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia / J. Folkman, K. Watson, D. Ingber, D. Hanahan // *Nature.*—1989.—339, N 6219.—P. 58—61.
10. Very high frequency of lymphoma induction by chemical carcinogen in *pim-1* transgenic mice / M. Breuer, R. Slebos, S. Verbeek et al. // *Ibid.*—340, N 6228.—P. 61—63.
11. High incidence of lung, bone, and lymphoid tumors in transgenic mice overexpressing mutant alleles of the *p53* oncogene / A. Lavigneur, V. Maltby, D. Mock et al. // *Mol. and Cell. Biol.*—1989.—9, N 9.—P. 3982—3991.
12. Acute leukaemia in *bcrlabl* transgenic mice / N. Heisterkamp, G. Jenster, J. ten Hoeve et al. // *Nature.*—1990.—344, N 6263.—P. 251—254.
13. A transgenic mouse model for human neurofibromatosis / S. H. Hinrichs, M. Nerenberg, R. K. Reynolds et al. // *Science.*—1987.—237, N 4820.—P. 1340—1343.
14. The *tat* gene of HTLV-I induced mesenchymal tumors in transgenic mice / M. Nerenberg, S. H. Hinrichs, R. K. Reynolds et al. // *Ibid.*—P. 1324—1329.
15. Thymic atrophy characteristic in transgenic mice that harbor *pX* gene of human T-cell leukemia virus type I / Y. Futura, S. Aizawa, Y. Suda et al. // *J. Virol.*—1989.—63, N 7.—P. 3185—3189.
16. Trans activation of granulocyte-macrophage colonystimulating factor and the interleukin-2 receptor in transgenic mice carrying the human T-lymphotropic virus type I *tax* gene / J. E. Green, C. G. Begley, D. K. Wagner et al. // *Mol. and Cell. Biol.*—1989.—9, N 11.—P. 4731—4737.
17. Epstein C. J. The consequences of chromosomal imbalance: principles, mechanisms, models.—New York: Cambridge Univ. press.—1986.—203 p.
18. Transgenic mice with increased Cu/Zn-superoxide dismutase activity: animal model of dosage effects in Down syndrom / C. J. Epstein, K. B. Avraham, M. Lovett et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1987.—84, N 22.—P. 8044—8048.
19. Diminished serotonin uptake in platelets of transgenic mice with increased Cu/Zn-superoxidismutase activity / M. Schickler, M. Knobler, K. B. Avraham et al. // *EMBO J.*—1989.—8, N 5.—P. 1385—1392.
20. Pancreatic expression of human insulin gene in transgenic mice / D. Bucchini, M.-A. Ripoché, M.-G. Stinnakre et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1986.—83, N 8.—P. 2511—2515.
21. Regulation of human insulin gene expression in transgenic mice / R. F. Selden, M. J. Skockiewicz, K. B. Howie et al. // *Nature.*—1986.—321, N 6069.—P. 525—528.

22. Marban S. L., De Loia J. A., Gearhart J. D. Hyperinsulinemia in transgenic mice carrying multiple copies of the human insulin gene // *Develop. Genet.*—1989.— **10**, N 5.— P. 356—364.
23. *In situ* characterization of autoimmune phenomena and expression of HLA molecules in the pancreas in diabetic insulinitis / G. F. Bottazzo, B. M. Dean, J. M. McNally et al. // *New. Eng. J. Med.*—1985.— **313**, N 3— P. 353—360.
24. Diabetes and tolerance in transgenic mice expressing class II MHC molecules in pancreatic beta cells / D. Lo, L. C. Burkly, G. Widera et al. // *Cell.*—1988.— **53**, N 2.— P. 159—168.
25. Insulin-dependent diabetes mellitus induced in transgenic mice by ectopic expression of class II MHC and interferon gamma / N. Sarvetnick, D. Liggitt, S. L. Pitts et al. // *Ibid.*— **52**, N 5.— P. 773—782.
26. Diabetes in transgenic mice resulting from overexpression of class I histocompatibility molecules in pancreatic beta cells / J. Allison, J. L. Campbell, G. Morahan et al. // *Nature.*—1988.— **333**, N 6173.— P. 529—533.
27. Transgenic mice with I-A on islet cells are normoglycemic but immunologically intolerant / J. Bohme, K. Haskins, P. Stecha et al. // *Science.*—1989.— **244**, N 4909.— P. 1179—1183.
28. Epstein P. N., Overbeek P. A., Means A. R. Calmodulin-induced early-onset diabetes in transgenic mice // *Cell.*—1989.— **58**, N 6.— P. 1067—1073.
29. Хэм А., Кормок Д. Гистология.— М.: Мир, 1983.— Т. 5.— С. 108—119.
30. Искатова Т. В., Голинский Г. Ф. Моделирование некоторых форм диабета на трансгенных мышах, экспрессирующих ген гормона роста человека // *Биополимеры и клетка.*—1990.— **6**, № 2.— С. 24—31.
31. Expression of the *DBA/2J Ren-2* gene in the adrenal gland of transgenic mice / J. J. Mullins, C. D. Sigmund, C. Kane-Haas, K. W. Gross // *EMBO J.*—1989.— **8**, N 13.— P. 4065—4072.
32. Mullins J. J., Peters J., Ganter D. Fulminant hypertension in transgenic rats harbouring the mouse *Ren-2* gene // *Nature.*—1990.— **344**, N 6266.— P. 541—544.
33. Clouston W. M., Lyons J. G., Richards R. J. Tissue-specific and hormonal regulation of angiotensinogen minigens in transgenic mice // *EMBO J.*—1989.— **8**, N 11.— P. 3337—3343.
34. Polycythemia in transgenic mice expressing the human erythropoietin gene / G. L. Semenza, M. D. Traysman, J. D. Gearhart, S. E. Antonarakis // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1989.— **86**, N 7.— P. 2301—2305.
35. Transgenic mice expressing a haemopoietic growth factor gene (GM-CSF) develop accumulations of macrophages, blindness, and a fatal syndrome of tissue damage / R. A. Lang, D. Metcalf, R. A. Cuthbertson et al. // *Cell.*—1987.— **51**, N 4.— P. 675—686.
36. Cuthbertson R. A., Lang R. A. Developmental ocular disease in GM-CSF transgenic mice is mediated by autostimulated macrophage // *Develop. Biol.*—1989.— **134**, N 1.— P. 119—129.
37. Perinatal lethal osteogenesis imperfecta in transgenic mice bearing an engineered mutant pro- $\alpha 1(I)$ collagen gene / A. Stacey, J. Bateman, T. Choi et al. // *Nature.*—1988.— **332**, N 6160.— P. 131—136.
38. A potential animal model for Lesch-Nyhan syndrome through introduction of HPRT mutations into mice / M. Kuchen, A. Bradley, E. Robertson, M. J. Evans // *Ibid.*—1987.— **326**, N 6110.— P. 295—298.
39. Neonatal hepatitis induced by $\alpha 1$ -antitrypsin: a transgenic mouse model / M. J. Dyaico, S. G. N. Grant, K. Felts et al. // *Science.*—1988.— **242**, N 4884.— P. 1409—1412.
40. Genetic ablation: Targeted expression of a toxin gene causes microphthalmia in transgenic mice / M. L. Breitman, S. Clapoff, J. Rossant et al. // *Ibid.*—1987.— **238**, N 4833.— P. 1563—1565.
41. Evans G. A. Dissecting mouse development with toxigenos // *Gene and Develop.*—1989.— **3**, N 3.— P. 259—263.
42. Transgenic mice with inducible dwarfism / E. Borrelli, R. A. Heyman, C. Arias et al. // *Nature.*—1989.— **339**, N 6225.— P. 538—541.
43. Transgenic mice overexpressing the mouse homeobox-containing gene *Hox-1.4* exhibit abnormal gut development / D. J. Wolgemuth, R. R. Behringer, M. P. Mostoller et al. // *Ibid.*— **337**, N 6206.— P. 464—468.
44. Craniofacial abnormalities induced by ectopic expression of the homeobox gene *Hox-1.1* in transgenic mice / R. Balling, G. Mutter, P. Gruss, M. Kessel // *Cell.*—1989.— **58**, N 2.— P. 337—347.

Ин-т молекуляр. генетики АН СССР, Москва

Получено 05.07.90