

【小鼠大学问】达人干货分享

基础知识

- 模式生物
- 近交系和远交系
- 杂交和回交
- 繁育代数
- SPF
- 哨兵鼠

生物模式

提到模式生物，你想到的第一个是什么？是小鼠、斑马鱼、线虫还是拟南芥？

恭喜你，答对了！以上都是常见的模式生物。所谓的模式生物是可用于研究与揭示生命体某种具有普遍规律的生物现象的一类生物。当然，并不是所有的生物都适合作为模式生物，看了模式生物所具备的特点后你就能理解啦。

模式生物主要有 3 大特点：

- 有利于回答研究者关注的问题，生理特征能够代表生物界的某一大类群
- 世代短、子代多、易于在实验室内饲养繁殖、遗传背景清楚
- 容易进行实验操作，特别是遗传操作以及表型分析

关于常用模式生物的详细介绍请参见今天推的另一篇文章哦，不是小编偷懒，内容实在太丰富，分开介绍更容易阅读。

近交系

经连续 20 代(或以上)的全同胞兄妹交配(或者亲代与子代交配)培育而成，近交系数应大于 99%，品系内所有个体都可追溯到一对共同祖先。

特点：遗传背景均一，实验结果一致性好；近交系由于近交衰退，生活力弱，对饲养环境要求高，产仔少，营养要求高。

由于近交系小鼠具有遗传背景均一、实验结果一致性好的优点，在使用小鼠作为我们研究基因功能或疾病机制的实验动物时，近交系小鼠往往是我们的首选。需要注意的一点是：某些基因突变导致的表型在不同的近交系中可能有所不同。

常用的近交系小鼠有：

C57BL/6J

C57BL/6J 也叫 B6、B6J、Black 6 或 C57 Black，是使用最为广泛的近交系小鼠，也是第一个完成基因组测序的品系。



来源: jax.org

C57BL/6J 近交系小鼠由 Clarence Cook Little 博士通过将 57 号雌鼠与 52 号雄鼠交配获得, 毛色为黑色。自发肿瘤较少, 乳腺肿瘤自发率很低; 对放射物耐受力中等; 补体活性高; 抗听源性惊厥; 骨密度较低; 随年龄增长会发生听力障碍; 高脂饮食诱导后易有肥胖表型、易发生 2 型糖尿病以及动脉粥样硬化; 小眼睑炎及其他相关眼睛异常发生率高; 有过度理毛行为, 导致脱毛; 偏好酒精和吗啡; 咬合错位和脑积水发生率较高。

C57BL/6J 是目前最常用的基因工程小鼠模型、人类疾病小鼠模型、自发或诱导突变品系的遗传背景, 用于心血管生物学, 发育生物学, 糖尿病和肥胖, 遗传学, 免疫学, 神经生物学和感觉神经研究。

BALB/c

BALB/c 小鼠毛色为白色, 被大家熟知主要是由于其在单克隆抗体与免疫学研究中的贡献。BALB/c 小鼠对实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 和实验性过敏性睾丸炎 (EAO) 具有抗性。对放射线极为敏感。乳腺癌发病率低, 但随着年龄增长, 患其他癌症 (如肺癌和肾癌) 的几率大为增加。有一定数量的卵巢、肾上腺和肺部肿瘤、白血病的发生。



来源: jax.org

FVB

FVB 小鼠, 毛色白色, 起源于 Swiss 小鼠, 1966 年起开始选育, 在接种白鼠疫疫苗后, 其中一系 HSFS/N 对组胺敏感。到 70 年代初 HSFS/N 系第 8 代中, 发现携带 Fv1b 等位基因的小鼠对 B 型 Friend 白血病毒敏感, 后将这些小鼠育成 Fv1b 同型合子近交系, 故称 FVB。由于 FVB 小鼠受精卵中的原核突出显着且生产性能好、产仔数大, 常用于转基因显微注射。FVB 小鼠自发肿瘤率低, 但化学诱导易发鳞状细胞癌。

远交系

在一定群体内，以非近亲交配方式育成的动物品系，且连续 15 代不从外部引入新的动物种群。

特点：遗传背景具有群体均一性，但个体各异，实验能够反映特定群体遗传背景下的情况；繁殖能力强，环境适应能力高。

ICR 鼠和昆明鼠都是常见的远交系品系。

杂交一代

两个不同近交系杂交所生的第一代动物称为杂交一代动物或 F1 代。

特点：个体间遗传均一，其基因位点均为杂合型，实验结果比较一致；具有杂种优势，如体质健壮、生长快、易于饲养管理、发育均匀等优点。

回交

用于遗传背景的纯化：在基因工程小鼠模型（例如基因敲除、基因敲入等）的应用中，由于小鼠胚胎干细胞品系的局限性，通过胚胎干细胞打靶技术获得的特定基因修饰小鼠遗传背景与研究者希望的实验小鼠遗传背景可能是不一致的。这时就需要通过与特定近交系小鼠回交的方式，将实验小鼠从一种遗传背景（A）转换到另一种研究人员想要的遗传背景（B）上去。

随着回交代数的增加，后代小鼠中 A 遗传背景的比例逐渐减低，而 B 遗传背景的比例不断提高，最终获得接近于带有 100% B 遗传背景基因修饰实验小鼠，通常需要回交 10 代以上。需要指出的一点是：在这种回交过程中，修饰位点附近区域，很难被回交品系 DNA 重组。

用于不同基因型小鼠的交配，与相同基因型自交相对应：以 C 基因敲除小鼠为例，通常将 C 基因野生型小鼠用 $+/+$ 表示，将 C 基因敲除纯合子小鼠用 $-/-$ 表示，将 C 基因敲除杂合子小鼠用 $+/-$ 表示。C 基因敲除杂合小鼠之间相互交配，称为自交，即 $+/- \times +/-$ ；而 C 基因敲除杂合子或纯合子与野生型小鼠交配，也可叫回交，即 $+/- \times +/+$ 或 $-/- \times +/+$ 。

繁育代数

小鼠交配后获得子代即为繁育一代。我们在查阅小鼠品系背景时，经常会看到类似 N3F2 的字段，这其实表示了该品系小鼠回交和杂交的情况。

字母 N 加上具体数字表示回交代数，如回交了 3 代可表示为 N3；

字母 F 加上具体数字则表示自交或杂交代数，如杂合子自交了 2 代可表示为 F2。

因此，N3F2 表示该小鼠是先回交 3 代后再自交 2 代获得的。

SPF

SPF是 Specific-pathogen-free 无特定病原体的缩写，指不携带可能干扰实验的特定病原体和寄生虫的动物，需饲养于屏障系统中，实施严格的微生物和寄生虫控制。SPF 级动物作为国际公认的标准实验动物，可广泛应用于生命科学与医学科研实验。目前各个国家对于 SPF 的标准不同，需要检测的微生物名录也存在差异。

哨兵鼠

哨兵鼠主要是指将背景健康的外源小鼠引入重要的繁殖饲养群体，通过直接接触目的鼠或间接接触脏垫料的方式对饲养区域进行病原微生物的检测，并替代重要饲养群体进行健康体检的一类小鼠。通常未受特定病原污染的大于 4w 以上健康小鼠（免疫缺陷鼠除外）可选作哨兵鼠。

哨兵鼠的品系可根据需要选择，如：ICR（CD1）、BALB/c、FVB、C57BL/6等等。哨兵鼠一般2-3只一笼，放置于所在笼架的最后一个回风位。一般一笼哨兵动物监控 60-100 笼的饲养架。哨兵鼠所用的垫料为这些饲养笼中其它小鼠生活过的脏垫料大约每笼 30-50g，且必须在脏垫料内至少持续生活 4 周以上。

一般国标规定三个月为一个检测周期，通过对哨兵鼠的检测，可以在不影响实验动物的情况下，实时监控环境中病原体的状况，保证实验动物健康和质量标准化，保障实验研究获得可重复的结果。哨兵动物检测也有局限性对于通过空气传播的，非接触性传播的病原微生物会漏检。如仙台病毒，嗜肺巴斯德杆菌等。因此建议对于随机动物也要进行检测。