

第二章 实验动物的遗传学控制

武汉大学人民医院 范明霞

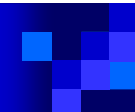


实验动物的遗传背景与反应特性
是影响实验结果的重要因素。不同遗传背景与反应性的实验动物，对同一刺激有时可引出不同质和量的反应



实验动物标准化

首先要遗传控制标准化



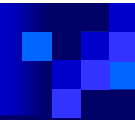
第一节 实验动物的遗传分类

第二节 近交系动物

第三节 同源近交系和杂交F1代动物

第四节 封闭群动物

第五节 遗传质量控制

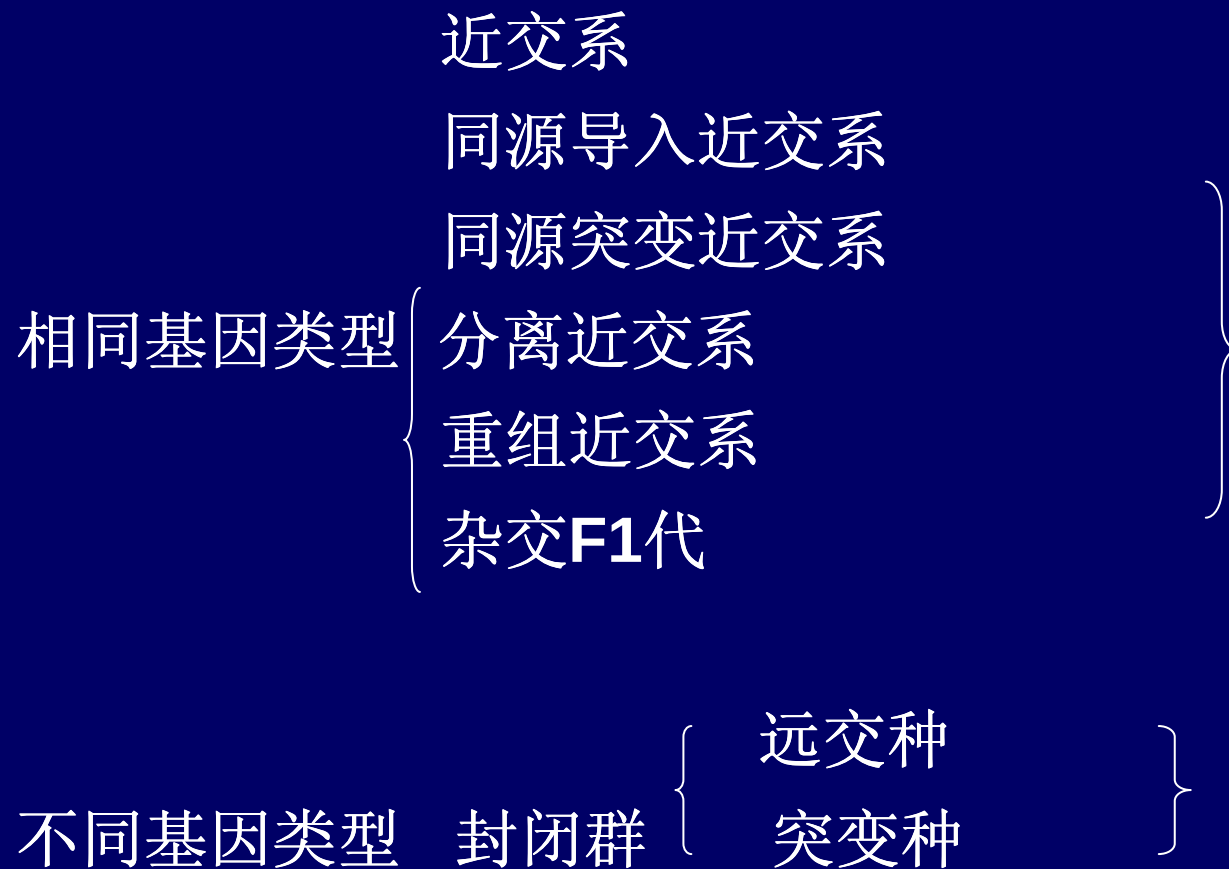


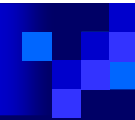
第一节 实验动物的遗传学分类

实验动物是具有明确遗传背景并受严格遗传控制，属于遗传限定性动物

根据其遗传特点的不同，将实验动物分为不同的类别

第一节 实验动物的遗传学分类





根据实验动物不同的遗传分类，各类实验动物的特点，使用实验动物人员,分别选择适合自己研究需要的动物类型来做实验



近交系大鼠

移植免疫学实验



封闭群动物



药物安全性评价

二、实验动物品种(strain) 、品系(stock)的概念

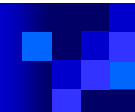
在生物学分类学中，“种”是生物学分类的基本单位。如：小鼠属于脊椎动物门、哺乳纲、啮齿目、鼠科、小鼠属、小鼠种动物

实验动物中的品系、品种的概念已超出一般生物学分类学的概念

- 概念:

同一种动物中具有不同遗传特性的动物分为不同的品系和品种, 品种和品系才是实验动物分类的基本单位

- 在近交系动物中具有不同遗传特性的动物称为品系, 如C57BL/6J小鼠、BALB/C小鼠
- 品种一般指具有一些容易识别和人们所需要的性状, 而且可以基本稳定遗传的动物群体称为品种, 如KM小鼠、NIH小鼠、大耳白兔



实验动物的一个品种、品系应该具备以下四个条件：

- 相似的外貌特征
- 独特的生物学特性
- 稳定的遗传性能
- 具有共同的遗传来源和一定的遗传结构



豚鼠



沙鼠



DBA/2



C3H



BALB/cA



C57BL/6



第一节 实验动物的遗传分类

第二节 近交系动物

第三节 同源近交系和杂交F1代

第四节 封闭群动物

第五节 遗传质量控制

一、近交系

1. 近交与近交衰退

近交（**selfing inbreeding**）指任何血缘关系相近的个体间进行的交配，属于基因型分离交配。在近交过程中，动物群体基因不断地分离、纯合，进而使动物群体的基因纯合达到稳定

- 近交衰退 (**inbred inflation of fluctuation**)

近交过程中动物群体

由于基因分离与纯合将发生一系列不利于个体或群体发育的变化和现象称为近交衰退

近交衰退的表现

- 由于有害隐性基因的纯合，可能暴露出一些遗传缺陷或某种疾病较高的发生率，这些特殊的生物学特征，在医学领域非常重要。
- 出现生育能力和生活能力的下降

近交系数 (inbreeding coefficient)

是指群体中某个体通过遗传携带两个同源等位基因(同一基因的拷贝)的概率。

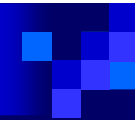
在兄妹交配到20代时，近交系数为98.6%，意味着任何一个位点上，带有两个同源基因的概率为98.6%，个体的所有基因平均有98.6%是同源的，而同源基因自然就是纯合基因。剩下1.4%的非同源基因就有可能就是杂合基因。



因此，近交的遗传效应就是减少杂合性，增加纯合性，使每个个体都有一致的遗传组成。



实验证明：小鼠全同胞兄妹近交过程的前四代中，其近交系数上升率分别为**28%**、**17%**、**20%**和**19%**，以后每代恒定为**19.1%**

- 
- 一个近交系动物与非本品系的动物杂交引起的遗传改变称为遗传污染。常由于人为因素造成。
 - 一旦发生遗传污染，对于近交系来说将是影响巨大的，可能彻底改变其遗传组成。



高度近交的品系具有稳定的生育能力，近交系生育能力下降，通常是由于环境因素或者新的有害突变基因造成的，如果生育能力增加，则说明可能发生遗传污染

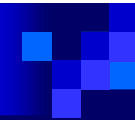
2、近交系 (Inbred Strain)

■ 概念

经连续**20**代（或以上）的全同胞交配（或者亲代与子代交配）培育而成，且品系内所有个体都可追溯到起源于**20**代或以后代数的一对共同祖先的遗传群体称为近交系(**Inbred Strain**)



近交系动物是通过连续**20**代以上兄妹交配(或者父女和母子交配)之后培育而成。从遗传上说，近交系的培育是从群体多态杂合的遗传组成中，选择保留一小部分，淘汰其它大部分的过程。

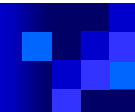


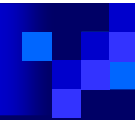
近交系动物遗传上的稳定性归因于遗传**纯合程度高**，不容易发生杂合基因分离，不受**近交、选择和遗传漂变**的影响。

近交系动物的遗传变化由**突变和残余杂合性**所导致

近交系具有以下八个特征：

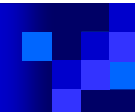
- **纯合性 (homozygosity)** 近交系动物经20代以上近交后任何一个基因位点上纯合子的概率高达**98.6%**，在它们的基因中没有暗藏的隐性基因。品系内个体相互交配不会出现性状分离，因而也能繁殖出完全一致的纯合子后代。

- 
- **同基因性 (isogenicity)** 指一个近交品系中任意两个个体之间在遗传上是同源的，品系内所有动物个体都可追溯到一对共同祖先，同一品系内基因型完全一致。

- 
- 均一性（**uniformity**）由于近交系动物的基因型一致，同一品系内的表型也是一致的，即任何可遗传的生物学特征完全一致。



如：毛色、组织型和生化同功酶等特征，甚至行为的类型也趋于一致。但环境、营养等非遗传因素的影响，使品系动物的一些定量特征，如体重、产仔数等产生差异。

- 
- **长期遗传的稳定性**（**long term genetic stability**）近交系动物 在遗传 上具有高度的稳定性，虽然残留杂合基因或突变会导致个体遗传变异，但这种机率非常低。人为选择不会改变品系动物的基因型。通过严格的遗传控制，近交系动物各品系的遗传特征可稳定的世代相传。



这种相对稳定性来自纯合性。因为基因高度纯合，所以纯合子基因可以极稳定地传给后代。如**DBA**系已维持好**60**多年，**C57BL**系已维持了**50**多年，但至今仍与原品系极相似。

近交品系动物的性状可
高度遗传，均衡一致性
远比远交系为强。



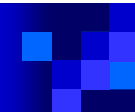
当然近交系动物有时会因突变造成基因改变而发生变异，是为例外。



■ 可分辨性 (identification)

每个近交系都有各自特有的遗传组成和生物学特性。

通过遗传检测（生化位点法、皮肤移植法、毛色基因法和下颌骨测量法），就可将混合在一起的两个貌似近似的近交系分辨开来。

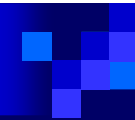


■ 个体性 (individuality)

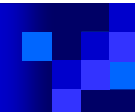
每一个品系从物种的整个基因库中只能获得极少部分基因，这些基因的组合构成了品系的遗传组成，所以各品系之间具有不同的基因型和表型

各个品系具有各自独特的表型特征。
这些遗传和表型的独特性使各个近交品系
之间的差异相当大。





目前国际上公认的**250**个近交品系小鼠间，均各有明显的区别，有其不同的反应性和敏感性。如自家免疫病鼠、白内障鼠、脑积水鼠、多尿症鼠、缺乏免疫球蛋白**M**鼠、对胰岛素敏感鼠等等



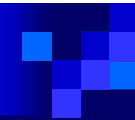
因此，选择近交品系鼠时，必须注意其是否适合各项研究设计的需要，可从众多的近交系中筛选对某些因子敏感或非敏感的品系以达到不同的实验目的。决不能认为近交系动物遗传均一、基因型相同、反应性一致，就随便选一个品系来做实验

- 分布的广泛性 (international distribution)

近交系动物个体具备品系的全能性，任何个体均可携带该品系的全部基因库，引种非常方便，便于在不同国家、地区建立几乎完全相同的标准近交系，科学家能重复或验证已取得的数据，各国的研究结果具有可比性。

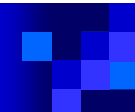


但因环境变化可引起遗传变异，因此环境条件应力求尽可能一致。如同一近交品系的两只动物，一只吃完善营养的饲料，另一只吃营养不足的饲料，则二者可发生不同的变化



■ 背景资料的完整性 (background data)

近交系动物都有详细记录，这些动物分布广泛，经常使用，已有相当数量的文献记载着各个品系的生物学特性，这些基本数据对于设计新的实验和解释实验结果提供了有价值的参考信息。

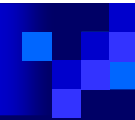


3. 近交系动物的应用

近交系由于其遗传的纯合高，个体差异小和特征稳定，而越来越广泛地应用于生物学和医学的各个领域



在生理学、药理学、毒理学、微生物学、免疫学、肿瘤学、遗传学、实验动物行为学等学科，使用近交系动物所作论文比例增加很快。近交系动物的使用极大地提高了科学实验的正确性和重复性。



① 近交系动物的个体具有相同的遗传组成和遗传特性，对实验反应极为一致，可以消除杂合遗传因素对实验结果的影响，因此在实验中，只需使用少量的动物，即可得到非常规律的实验结果。

因此可用较少量的近交品系动物，达到统计需要的精密度。





② 近交系动物个体之间组织相容性抗原一致，异体移植不产生排斥反应，是组织细胞和肿瘤移植实验中最为理想的材料。



③ 近交系动物在近交中，隐性基因纯合性状得到暴露，产生明显的生物学特点，如先天畸形、先天性糖尿病、高血压、高肿瘤发病率、对某些因子敏感和耐受等，这些特点是医学领域研究的理想材料



④ 多个近交系同时使用不仅可分析不同遗传组成对某项实验的不同反应与影响，还可观察实验结果是否具有普遍意义。

二、亚系和支系

1、亚系 (Substrain):

育成的近交系在培育过程中，由于杂合子基因的分离、基因突变的产生以及抽样误差导致部分遗传组成发生变化而形成的十分可能存在遗传差异的近交系动物群



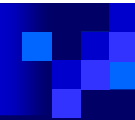
C57BL/6J

发生亚系的几种情况：

- 同一品系在兄妹交配代数达到**40**代之前形成分支，很可能由于残余杂和子基因的分离而导致亚系
- 同一品系的一个分支与其他分支分开繁殖**100**代以上，可能由于突变而形成亚系
- 同一品系中已发现一个分支与其他分支存在遗传差异

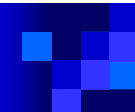
2、支系 (subline)

由于饲养环境的改变，或对动物进行人为的技术处理，可能对某些生物特征产生影响，形成了不同的支系。这些特征可能是遗传性的，也可能是非遗传性的。这种变化在某些实验中会影响实验结果，因此，有必要对同一品系（亚系）进行区分。



下面两种情况可视为支系：

- 引种到另一实验室
- 经过某种技术处理，包括：
 - 受精卵或胚胎移植
 - 代乳
 - 人工喂养
 - 卵巢移植
 - 冷冻胚胎



三、命名方法

国际实验动物科学委员会（**ICLAS**）领导下的小鼠遗传标准化委员会制定了小鼠品系国际命名规则，其他动物到目前没有标准命名法，命名时均以这一标准作为参考。



了解已命名大小鼠的途径:

《 **Mouse News Letter** 》 每2年

《 **Inbred Strains of Mice** 》 每2年

《 **Cancer Research** 》 每4年

<http://www.informatics.jax.org>

<http://www.rgnc.gen.gu.se>

近交系实验动物在国际上一般按以下原则进行命名：

(1) 一个或几个英文大写字母表示。

如**A**、**AKR**、**DBA**

(2) 大写英文字母加阿拉伯数字

如**C57BL**、**C3H**

(3) 近交代数是在品系符号后加括号写上**F**及代数表示
如**C3H (F130)** 表示**C3H**品系实验动物连续近交繁殖**130**代。

■ 常用小鼠近交系名称缩写

B=C57BL;

B6=C57BL/6;

C=BALB/c;

CB=CBA;

C3=C3H;

D=DBA;

D2=DBA/2

(4) 亚系的命名

是在品系名称后加**斜线号 (/)**，再加上数字或培育者与培育单位名称缩写。**C57BL/6J**

由**Jackson
Laboratory**

培育的**6J**亚系。



(5) 支系的命名

在品系（亚系）的名称后加双斜线号，再加上保持者名称的缩写。例如：
C57BL/6J//Lac指由英国实验动物中心
(**Lac**)维持的**C57BL/6J**品系的支系。



单纯用阿拉伯数字（仅限与一些历史较长，已经广泛使用并获得认可的体系）如**615**，**129**等。

某些技术上的处理，则应该用小写英文字母作为相应的符号加以注明。例如：代乳
Foster nursing, f。

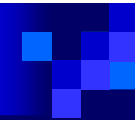
C3HfC57BL表示由**C57BL**品系代乳的**C3H**品系，通常也可缩写为**C3HfB6**。

C57BL/6peCBA/H表示**C57BL/6**的受精卵（胚胎）经过冷冻保存后，移植到**CBA/H**怀孕代乳而培养出来

- 乳母代乳 Foster nursing, **f**
- 人工喂养 Hand-rearing, **h**
- 受精卵或胚胎移植
Egg or embryo transfer, **e**
- 卵巢移植 Ovary transplant, **o**
- 人工代乳 Foster onhand-rearing, **fh**
- 冷冻保存 Freeze preservation, **p**

(6) 如果要说明携带或没有携带某种垂直感染的病毒，在必要时可予以指明，在品系名称后加连字号，再加大写病毒符号，再加“+”或“-”符号。

例如：C3H/He—MTV⁺、C3H/He—MTV⁻，分别表示有或无乳腺肿瘤病毒（mammary tumour virus, MTV）



四、常用品系

目前世界上近交品系的数目超过一千多种。由于近交系动物在生物医学应用中有着许多优点，所以越来越多地为研究者所使用



在所有近交系小鼠和大鼠品系中，就小鼠近交系而言，占有使用频率**80%**的品系只有十个左右。



研究肿瘤常用的品系：**A**、**AKR**、**BALB/C**、**RF**、**SWR**、**C3H**、**C57BL**、**C58**、**C57BR**等品系

免疫研究上常用的品系：**C3H**、**C57BL**、**DBA/2**、**BALB/C**等品系

生理学研究上常用的品系：**A**、**BALB/C**、**SWR**、**C3H**、**C57BL**、**C57BR**等品系

研究辐射损伤常用的品系：**RF**、**SJL**、**C3H**、**C57BL**等品系

一些常用近交系小鼠的特点:

- **A/J小鼠** 毛色:白色, 组织相容性基因:H-2^a
- **BALB/CAnN** 毛色: 白化, 组织相容性基因: H-2^d, 常用于小鼠单克隆抗体杂交瘤的生产
- **CBA/J** 毛色: 野鼠色, 组织相容性基因: H-2^k, 对维生素K不足高度敏感, 用Bagg白化雌鼠与DBA雄鼠交配后, 选择低乳腺肿瘤发病率动物, 近交培育而成

- **C3H/He** 用Bagg白化雌鼠与DBA雄鼠交配后，选择高乳腺肿瘤发病率动物，近交培育而成，组织相容性基因：H-2^k,和CBA/J一样携带视网膜退化基因
- **C57BL/6J** 毛色：黑色，组织相容性基因：H-2^b,常被认作“标准”的近交系，对鼠痘病毒有一定的抗性，强嗜酒性，有较强的吗啡嗜好
- **DBA/2** 毛色：淡棕色，组织相容性基因：H-2^d，听源性癫痫发作率在35日龄为100%

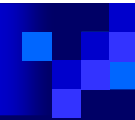
常用近交系大鼠

- **BN** 毛色：棕色，组织相容性基因：RT1ⁿ
- **F344/N** 毛色：白化，组织相容性基因 RT1¹
- **LEW** 毛色：白化，组织相容性基因：RT1¹，对诱发自身免疫性复合性肾小球肾炎敏感

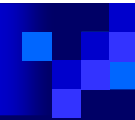
第三节 同源近交系和杂交一代动物

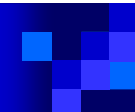
1、杂交F1代 动物

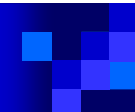
是由两个不同近交系动物之间杂交所获得的第一代动物。



杂交**F1**代动物不是一个品系或品种，
因为它带有许多杂合位点，进一步交配繁殖
杂交二代(**F2**代)就会出现遗传分离和基因重
组，个体间的一致性也就随之消失，不具有
育种功能，不能自群繁殖成与杂交**F1**代相
同基因型的动物。

- 
- 如果要生产杂种一代动物，只能维持两个亲本近交系的存在。作为亲本近交品系的选择主要取决于实验研究对杂种一代遗传组成的要求。在这个前提下，可以选择遗传上差异较大的品系进行杂交，以提高杂交优势的程度。
 - 由于杂交优势，杂交一代动物具有较强的生命力。

- 
- 用于生产杂交一代的两个近交系称为亲本品系.
 - 提供雌性的为母系
 - 提供雄性的为父系

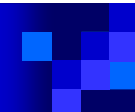


杂交一代的遗传组成均等地来自两个亲本品系，即：每个位点上的两个等位基因分别来自母系和父系。如果亲本品系之间某位点上的基因相同，则杂交一代在这个位点上就为纯合基因；相反，如果不相同，则为杂合基因。尽管杂交一代携带有许多杂合位点，但其个体在遗传上和表型上是高度一致的。

■ 命名

杂交一代的命名是在两个亲本近交系名称中间加表示杂交的乘号“ $\times$ ”，然后在后面加上**F1**。

通常将母系放在前面，父系放在后面。



例如 **C57BL/6 × DBA/2F1**

表示以 **C57BL/6** 为母系，以 **DBA/2**
为父系杂交后生育的杂种一代
简写为 **B6D2F1**



在杂交一代动物生产中必须**强调**
两个亲本品系的性别，因为用一样的
两种近交系杂交，由于所用的雌雄不
同，则可产生两种不同的杂交一代动
物。



产生不同杂交一代动物差异的主要来源是：（1）父系因素，Y染色体，由于父系不同，两种杂交一代动物的雄性Y染色体不同。（2）母系因素，包括细胞质成分，子宫环境和母乳等。

例如用**C57BL/6**和**DBA/2**来生产杂种一代
就有两种情况：

C57BL/6 ♀ × DBA/2 ♂



B6D2F1

DBA/2 ♀ × C57BL/6 ♂



D2B6F1

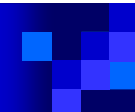
特征与应用

我的优点也很多
哦！

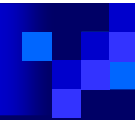




(1) 遗传和表型上的一致性 虽然它的基因不是纯合子，但基因是整齐一致的，表型一致，遗传性稳定，就某些生物学特征而言，杂种一代比近交系动物具有更高的一致性，不容易受环境因素变化的影响，广泛地适用于营养、药物、病原和激素的生物评估。



(2) **杂交优势** 杂交一代具有较强的生命力，对疾病的抵抗力强，寿命较长，繁殖旺盛，克服了品系的近交繁殖所引起的各种近交衰退现象。容易饲养，适合于携带保存某些有害基因，长时间慢性致死实验，也可作为代乳动物以及卵、胚胎和卵巢移植的受体。



(3) 对各种实验结果重复性好

(4) 同时具有两个亲本品系的特点

杂交一代的遗传物质均等地来源于两个亲本近交系，可接受两个亲本品系的细胞、组织、器官和肿瘤移植。适用于免疫学和发育生物学等领域的研究。

(5) 国际上分布广

因为杂交一代动物是由两个亲本的近交系杂交产生，具有近交系动物相同的特点。

(6) 作为某些疾病研究的模型 例如
NZB×NZWF1是自身免疫缺陷的模型，
C3H×IF1是肥胖病和糖尿病的类型。

(7) 细胞动力学研究

C3H/He ♂ × C57BL/6J ♀ → F1

乳腺癌高发 乳腺癌低发 乳腺癌低发

C3H/He ♀ × C57BL/6J ♂ → F1

乳腺癌高发

乳腺癌因子可通过母乳传递给后代。

常用小鼠杂交一代	亲本品系		杂交一代
	♀	♂	
	C57BL/6	DBA/2	B6D2F1
	C57BL	DBA	BDF1
	NZB	NZW	NZBWF1
	C57BL/6	C3H	B6C3F1
	C3H	DBA/2	C3D2F1
	C57BL/6	A	B6AF1
	C57L	A	LAF1
	C57BL/6	CBA	B6CBF1
	CBA	C57BL/6	CBB6F1
	C3H	C57BL/6	C3B6F1
	C57BL	C3H	BC3F1
	C57BL	CBA	BCBF1
	CBA	C57BL	CBBF1
	BALB/C	DBA/2	CD2F1

2、同源突变近交系和同源导入近交系

(1)、同源性

如果两个近交系除了个别位点上携带不同的基因外，其他位点上的基因都一样，我们就称这两个近交系是同源的，即遗传上相同。而称个别不同的基因为**差异基因**。获得遗传上同源状态的途径有三种：**基因突变、基因导入和强制基因杂合**

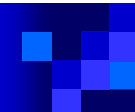
(2)、同源突变近交系

是指两个近交系，除了一个指明位点等位基因不同外，其他遗传基因全部相同的品系。

裸鼠(nu/nu)、严重联合免疫缺陷小鼠

(3)、同源导入近交系

是通过基因导入的方法将一个差异基因导入某个近交系的基因组内，由此形成的一个新的近交系与原来近交系只是一个很小的染色体的片段上的基因不同

- 
- 第一节 实验动物的遗传分类
- 第二节 近交系动物
- 第三节 同源近交系和杂交F1动物
- 第四节 封闭群动物
- 第五节 遗传质量控制

第三节 封闭群动物

一、基因平衡与封闭群

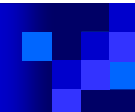
1、基因平衡

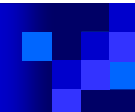
在一个无限大的随机交配群体中，如果没有突变、选择和迁移等因素的作用，则每代的基因频率和基因型频率保持不变。

群体一旦具有世代恒定不变基因频率和基因型频率，就称为**Hardy-weinberg**平衡群体。



群体由一群可以相互交配繁殖的个体所构成。由于单个个体有许多遗传位点，而群体中每个位点又有多个不同的基因(等位基因或复等位基因)，所以整个群体的遗传组成是相当复杂的。

- 
- 把基因频率认为是描述群体遗传组成的基本参数。
 - 基因频率是一个位点上各个等位基因所占的比例。通常用百分率或小数来表示。



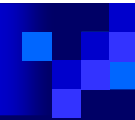
2、影响平衡的因素:

- (1) 随机遗传漂移
- (2) 近亲交配
- (3) 迁移
- (4) 突变
- (5) 选择

3、封闭群动物

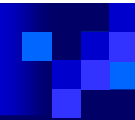
- 封闭群动物（**closed colony**）

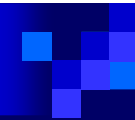
以非近亲交配方式进行繁殖生产的实验动物种群，在不从外部引入新个体的条件下，至少连续繁殖4代以上，称为一个**封闭群**，或叫**远交群**。

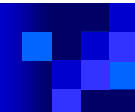


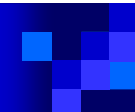
■ 特点：

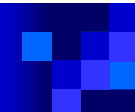
- 1、一定的杂合性：不引入新的基因，又不使群体内基因丢失。
- 2、相对的稳定性：群体在一定范围内保持相对稳定的遗传特征。
- 3、个体差异取决于祖代动物。
- 4、较强的繁殖力、抗病力。
- 5、群体易保存有模型价值的突变基因。

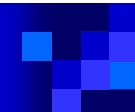
- 
- 封闭群是一个长时期与外界隔离，雌雄个体之间能够随机交配的动物群。其遗传组成较接近于自然状态下的动物群体结构。

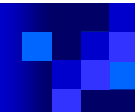
- 
- 在封闭群中个体之间由于具有遗传杂合性而差异较大，但是从整个群体来看，封闭状态和随机交配使得基因频率能够保持稳定不变，从而使群体在一定范围内保持有相对稳定的遗传特征。

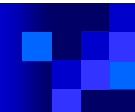
- 
- 封闭群内个体间的差异程度主要取决于其祖代来源，若祖代来自一般杂种动物，则个体差异较大，若祖代来自同一个品系的近交系动物，差异则较小。

- 
- 封闭群动物的关键是不从外部引进任何新的基因，同时亦不让群内基因丢失，以保持封闭群一般遗传性和杂合性，而选择性交配或近交则会导致群内基因丢失和群体分化成若干不同遗传特性近交系小群体。

- 
- 封闭群由于其遗传组成的杂合性较高，容易受到选择、近交和随机遗传漂变的影响而发生遗传上的改变。在较长时间繁殖和各个保存地分离繁殖之后，其遗传组成肯定有一定程度的改变。其遗传上的杂合性导致个体间有较大差异。

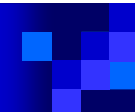
- 
- 通常根据某些标记基因的频率变化与否来估计远交类型品系遗传组成的稳定性，或比较不同群体之间的差异，对其进行遗传质量控制。

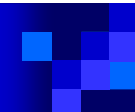
- 
- 有的封闭群携带有个别突变基因，这样的封闭群也可称为**突变种**。
 - 突变基因可能是以纯合或杂合状态存在于群体中，保持者在考虑种群遗传稳定的同时，还要注意突变基因的遗传规律和保存，为实际应用提供参考。



二、培育与维持

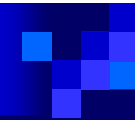
在培育的初始阶段，群体的遗传组成是较不稳定的，有些基因可能因为无意识的选择、近交和随机遗传漂变而被淘汰。随着繁殖代数增加，群体的遗传组成将逐渐趋于稳定，基因频率接近平衡状态

- 
- 远交类型品系培育的要求是不能从外界引入新的基因，同时又要尽可能避免群体内基因的丢失，保持群体基因频率的平衡和稳定。

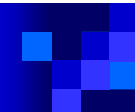


1、培育过程和维持

(1)隔离：要保持群体与外界隔离，同时又要避免群体内个体之间发生隔离，使每个个体和所有异性都有同等的交配繁殖机会。如果群体内出现隔离，则群体就会出现遗传分化，导致被分隔的各小群之间出现遗传上的差异。

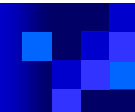


(2)选择：在培育和维持过程中，除了对不健康个体和异常个体进行淘汰之外，应该避免对任何特征进行选择，包括动物繁殖能力的选择。选择能改变群体内被选择遗传特征的基因频率，同时因为基因的连锁关系而导致其它在同一染色体上基因的增加或丢失。



3、有效群体大小：在实际饲养繁殖中，动物群体是有限的。

然而，不管是初始群体、培育群体还是维持群体，都需要达到一定的个体数量。群体较小将导致近交个体大量增加，群体杂合性降低+随机漂变增加。这些变化都会使群体偏离原有的遗传组成。不能少于**25**对。

- 
- 国际实验动物委员会规定远交系的培育至少繁殖4代。
 - 这是必须达到的繁殖代数。要使遗传组成达到更加稳定的状态，4代是不够的。但是通过4代的随机交配繁殖之后，群体的遗传组成所经历的变化将大幅度地减少。

三、封闭群的命名

- 封闭群由**2—4**个大写英文字母命名
- 种群名称前标明保持者的英文缩写名称
- 第一个字母大写，一般不超过**4个字母**
- 保持者名称与种群名称之间用**冒号**分开

- **N: NIH**

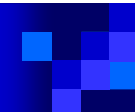
表示由美国卫生研究院（**N**）保持的**NIH**封闭群小鼠。

- **Han: NMRI**

表示由德国实验动物繁育中心研究所保存的**NMRI**小鼠。

- **Lac: LACA**

表示由英国实验动物中心（**Lac**）保持的**LACA**封闭群小鼠。

- 
- 由于历史原因已广泛使用，又广为人知的封闭动物，名称与上述规则不一致时，可沿用其原来的名称。

如：**Wistar**封闭群大鼠，

日本**ddy**封闭群小鼠等。



- 把保持者的缩写名称放在种群名称的**前面**，二者之间用**冒号**分开，是封闭群动物与近交系动物命名中最**显著的区别**。

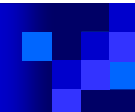
- 突变种的命名是在封闭群命名的基础上加上突变基因符号，用连字号相连，基因符号用斜体字。

- **N: NIH—*nu/nu***

表示由美国国立卫生研究院保存的，带有纯合裸基因的**NIH**小鼠

- **Lac: LACA—*Dh/+***

表示英国实验动物中心保存的带有杂合半肢畸形基因的**LACA**小鼠。



四、特征及应用

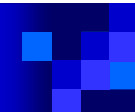
1、封闭群动物的遗传组成具有很高的杂合性，因此在遗传学上可作为选择实验的基础群体，用于对某些性状遗传力的研究。



2、封闭群可携带大量的隐性有害突变基因，可用于估计群体对自发和诱发突变的遗传负荷能力。所携带的突变基因通常导致动物在某些方面的异常，从而可成为生理学、胚胎学和医学研究的模型。



3、封闭群具有类似于人类群体遗传异质性的遗传组成，因此在人类遗传研究、药物筛选和毒性试验等方面起着不可替代的作用。



4、封闭群避免了近交，从而避免了近交衰退的现象。繁殖力和生活力都较强，表现为每胎产仔多，胎间隔短，仔鼠死亡率低、生长快、成熟早，对疾病抵抗力强，寿命长、生产成本低等优点。因而广泛应用于预试验、学生教学等实验中。

常用封闭群的品种

- 小鼠: **KM; NIH; ICR**
- 大鼠: **Wistar; SD**
- 豚鼠: 英国短毛豚鼠
- 家兔: 日本大耳白; 新西兰; 青紫蓝兔。
- 犬: **Beagle**犬

第四节 实验动物的遗传质量监测

- 使遗传上高度限定的动物品系在世界范围内长期保种繁殖后，其遗传特征稳定不变，这就是实验动物遗传质量控制
- 为了对实验动物进行严格的遗传质量控制，我国已先后颁布了各级实验动物遗传质量标准，许多科技人员围绕着实验动物的遗传质量控制开展了大量的研究工作。

一、近交系的遗传监测

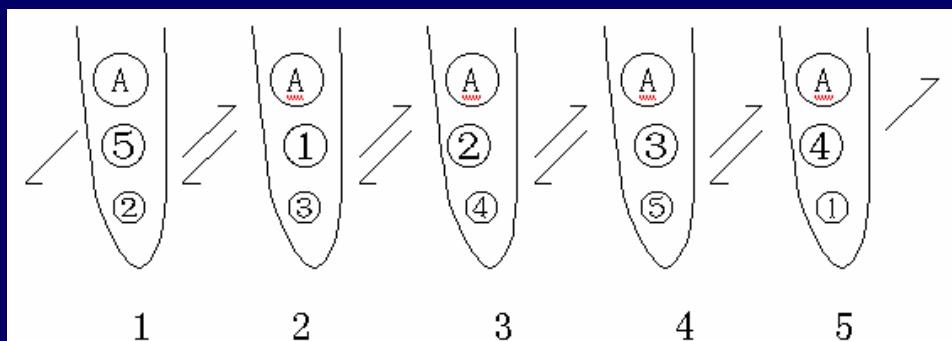
■ 免疫学方法

1、**皮肤移植**：背部、耳部、尾部，但雌性对雄性的Y抗原产生排斥。

2、血凝试验

3、细胞毒试验

4、免疫双扩散试验



A—自体移植对照；1，2，3，4，5—编号小鼠供体的皮片

图1 皮肤移植相互循环系统

- 形态学方法

- 1、毛色基因检测法
- 2、下颌骨测量



- 分子生物学技术

- 1、限制性片段长多态
- 2、简单序列长多态
- 3、**DNA**指纹

二、封闭群动物的遗传监测

- 群体的形态学：毛色、体型、体重、下颌骨
- 繁殖性能：离乳率、产仔率
- 血液常数：白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白含量
- 一些质量性状的基因与基因型频率：生化标记、免疫遗传标记



谢谢！