

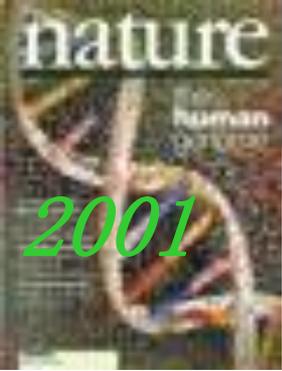
# 第二章 实验动物遗传质量控制



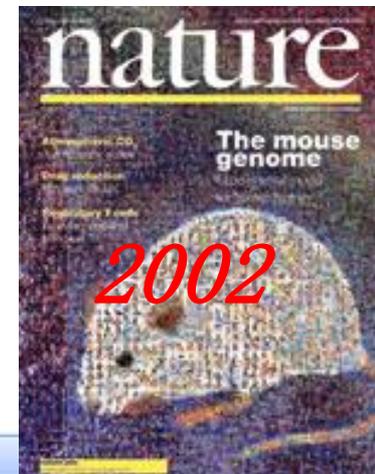
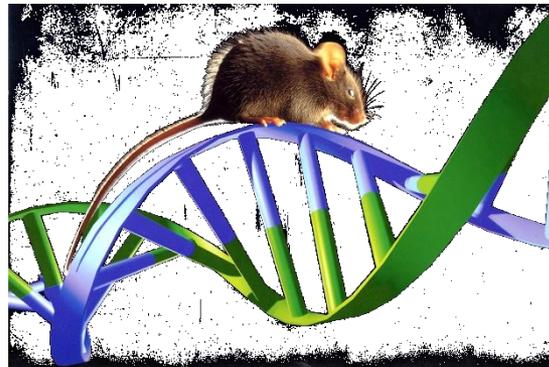
陈 丽

安徽省动物中心

安徽医科大学实验动物中心

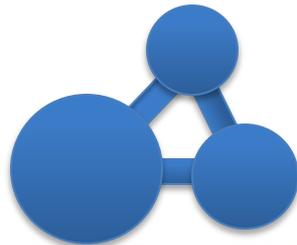
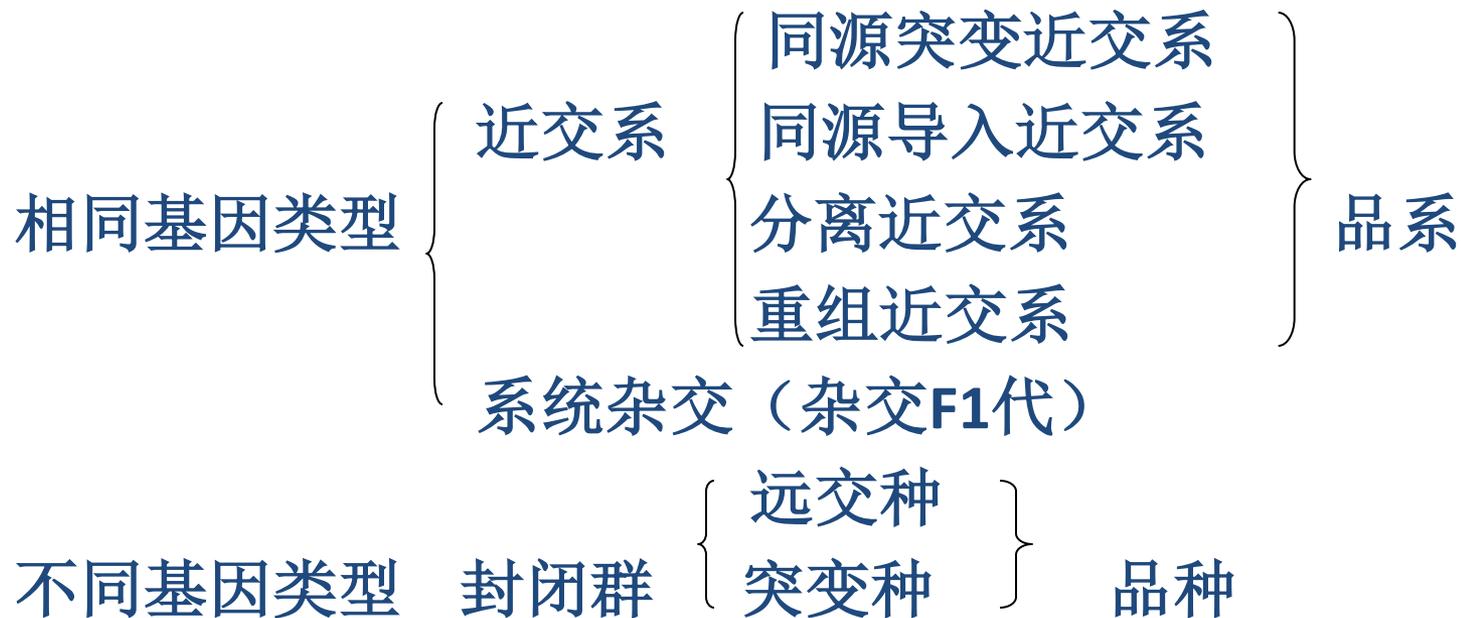


- 第一节 实验动物的遗传学分类
- 第二节 近交系
- 第三节 同源导入、同源突变和分离近交系
- 第四节 重组近交系和系统杂交动物
- 第五节 封闭群动物
- 第六节 实验动物的遗传监测



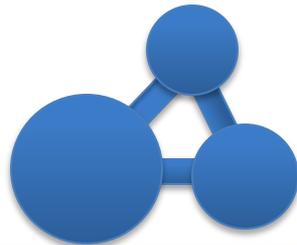
# 第一节 实验动物的遗传学分类

## 一、分类



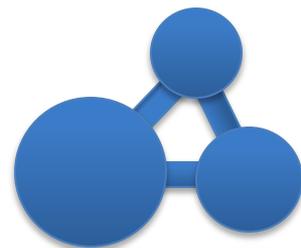
## 二、实验动物的品种（stock）和品系（strain）

- **品种**：指具有有一些容易识别和人们所需要的形状，具有稳定的遗传特性的动物群体。
- **品系**：在实验动物中把基因高度纯合的动物称作品系动物。
- 品系与品种差异：
  - 1、品系比品种的群体特点更加突出。
  - 2、品系的性状及适应性必须相同。
  - 3、品系的基因型相同。



## 作为一个品种、品系，应具备以下条件：

- 相似的外貌特征——毛色、体型等；
- 独特的生物学特性——TA-2小鼠经产后高发乳腺癌；
- 稳定的遗传性能；
- 具有共同的遗传来源和一定的遗传结构。

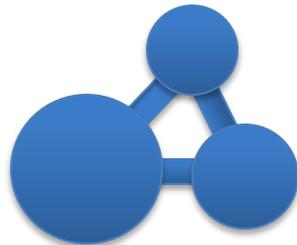
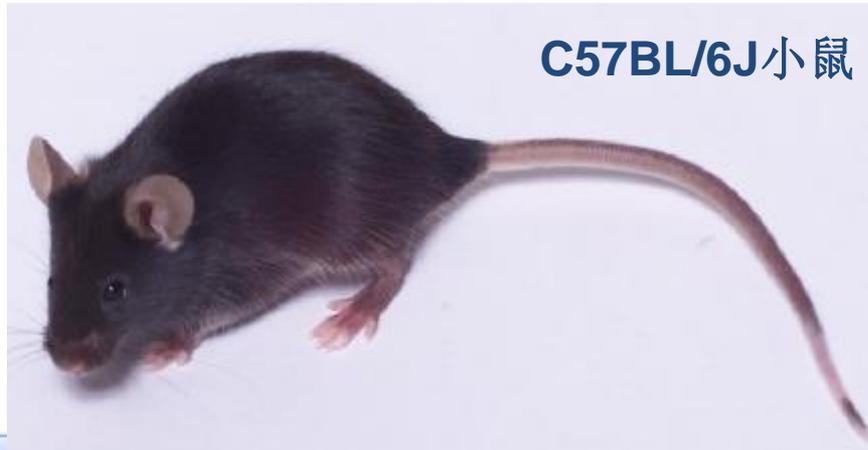


## 第二节 近交系

### 一、概念

- 近交系 ( inbred strain ):

指至少经连续**20代**以上**全同胞交配**或**亲子交配**培育而成，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**，**近交系数达98.6%**以上的遗传群体。



- 近交系数:

指群体中某个个体通过遗传携带两个同源等位基因的概率。

$$98.96\% F_n = \left[ 1 - (1 - \overset{19.1}{\Delta F})^n \right] \times 100\%$$

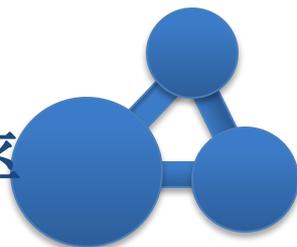
全同胞  $\Delta F = 19.1\%$

同父异母  $\Delta F = 11.0\%$

堂兄妹  $\Delta F = 8\%$

亲子交配  $\Delta F = 19.1\%$

n: 近交的代数;  $\Delta F$ : 每一代近交系数上升率



- 近交衰退 ( inbred inflation ):

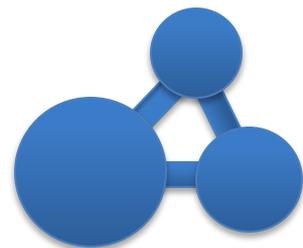
指在**近交过程中**动物群体由于**基因分离和纯合**而产生的**不利于个体和群体发育**的现象。

- 近交衰退包括:

1. 由于有害隐性基因的纯合，出现遗传缺陷或某种疾病发生率的提高。

2. 影响繁育如产子数下降、母性不良。

3. 个体发育不良，对环境的适应性差。

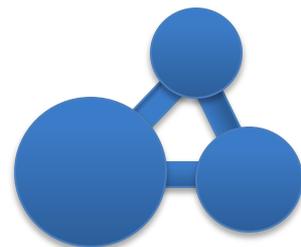


- 亚系 ( substrain ):

指育成的近交系在繁育过程中，由于残余杂合基因的分离、基因突变的产生和抽样误差导致部分遗传组成改变而形成遗传差异的近交系动物群体。

- 命名:

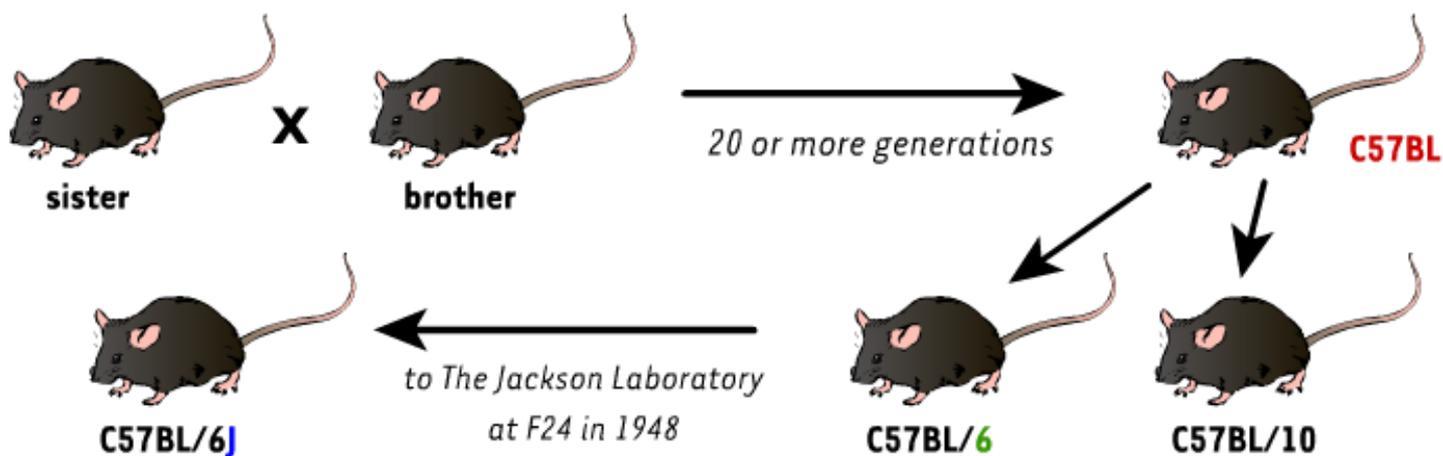
DBA/2 ; CBA/J ; C57BL/6J



# Nomenclature of Inbred Substrains

[原始品系] / [序号(可省略)][实验室编码(Lab Code)]

**C57BL/6J**



**C57BL** parent strain designation

**/ (forward slash)** separates the parent strain from the substrain

**6** line number

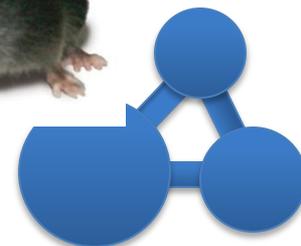
**J** laboratory code for The Jackson Laboratory

**6J** substrain designation



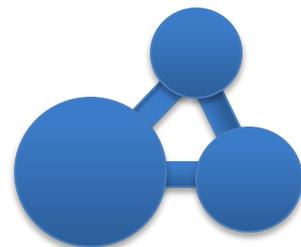
# 近交系动物的命名

- ✓ 以英文大写字母或字母连接数字表示
  - based on coat color  
DBA (Dilute Brown nonAgouti,  
first inbred mouse)
  - based on origin  
NZW (New Zealand White)
  - based on phenotype  
NOD (Non-Obese Diabetic)
  - others  
**BALB/c**, C57BL, 129



- 亚系分化:

1. 全同胞交配达40代之前形成分支，很可能由于残余杂合基因分离导致。
2. 一个分支与其他分支分开繁殖超过100代，可能由突变形成。
3. 已发现一个分支与其他分支存在遗传差异。产生这种差异的原因可能是残留杂合、突变或遗传污染 (genetic contamination)



## 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, 对某些动物特征产生影响, 形成不同的支系。

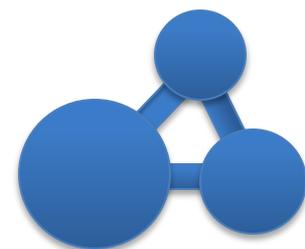
如: 引种、

精卵或胚胎移植 (egg or embryo transfer, e)、

代乳 (foster nursing, f)、

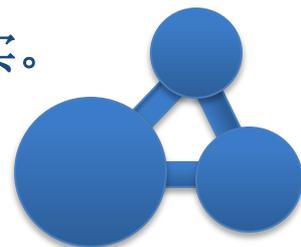
人工喂养 (hand-rearing, h)、

冷冻保存 (freeze preservation, p)。



## 二、近交系的特征

- **基因纯合性**：20代以上近亲繁殖，基因高度纯合。
- **遗传稳定性**：近亲繁殖增加特定部位纯合子相互配合，减少遗传变异。
- **遗传同源性**：近交系个体在遗传上是同源的。
- **表型一致性**：相同的环境因素下，遗传是均质的，表型均一，反应性一致。
- **个体性**：不同品系各有不同的特点。
- **可分辨性**：每个近交系有独特的生化标志基因，可检测。
- **分布的广泛性**：许多近交系在国际上广泛分布。
- **资料可查性**：在培育和保种过程中有详细的记录，背景资料详实。

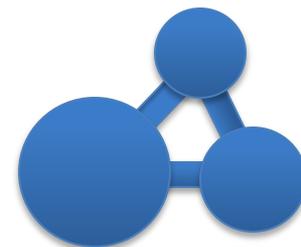


### 三、常用近交系品系

- BALB/c小鼠

#### 遗传背景:

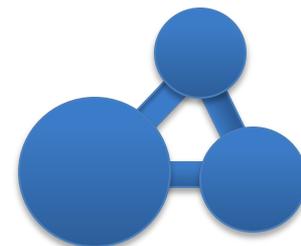
1923年Mac Dowell近交26代  
引到Snell (加/c) 1935年引到  
Andervont (An: 美国国立肿瘤研  
究所Andervont 博士) 1951年72  
代引到NIH。单倍型为H-2<sup>d</sup>



- **C57BL/6J**

遗传背景:

1921年Little获得C57BL，1937年分成两个亚系C57BL/6和C57BL/10，1974年从JAX引种到LAC，1983年引种到OLAC（英国牛津实验动物场）。单倍型为H-2<sup>b</sup>。



- DBA/2N

## 遗传背景:

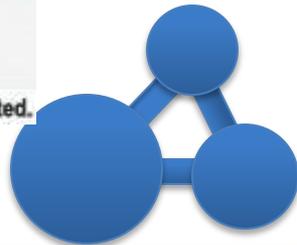
1909年Little培育，1951年由JAX引到NIH。淡棕色。单倍型为H-2<sup>d</sup>



Stanton Short, ©The Jackson Laboratory. Reproduction prohibited.



Stanton Short, ©The Jackson Laboratory. Reproduction prohibited.



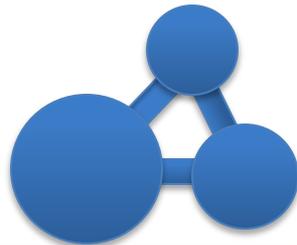
## 第三节 同源导入、同源突变和分离近交系

### 一、同源性 (homologous)

指基因的来源相同，即控制同类性状的基因。

### 二、同源突变近交系和同源导入近交系

- 同源突变近交系 (coisogenic inbred strain) :  
两个近交系，除一个指明位点等位基因不同外，其他遗传基因相同。

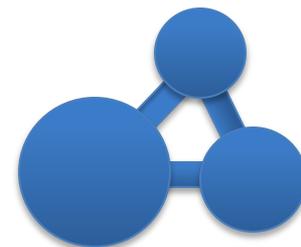


- 命名:

C57BL/6J-bg/bg

原品系

突变基因以纯合状态保存



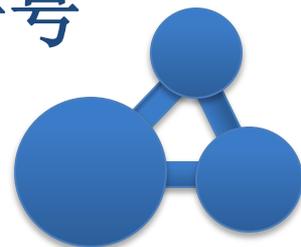
- 同源导入近交系 (congenic inbred strain) :  
通过杂交-互交或回交等方式将一个基因导入到近交系中，由此形成的一个新近交系与原近交系只在一个小染色体片段上的基因不同。

- 命名: B10. 129-H-12b

配系C57BL/10

供系129

目的基因符号

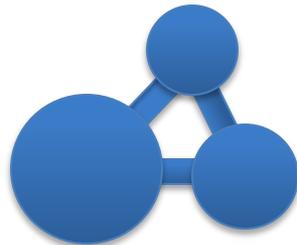


### 三、分离近交系

- 分离近交系 ( segregating inbred strain ):

培育近交系的同时，采取一定的交配方法使个别位点的基因处于杂合状态，从而分离出该基因位点上带有不同等位基因的两个近交亚系。

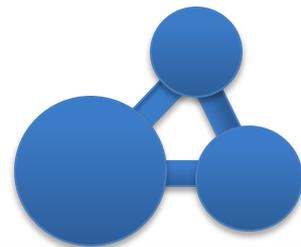
- 命名： $DW-\underline{dw}/+$   
品系                      杂合基因符号



## 第四节 重组近交系和系统杂交动物

### 一、重组近交系 (recombinant inbred strain RI)

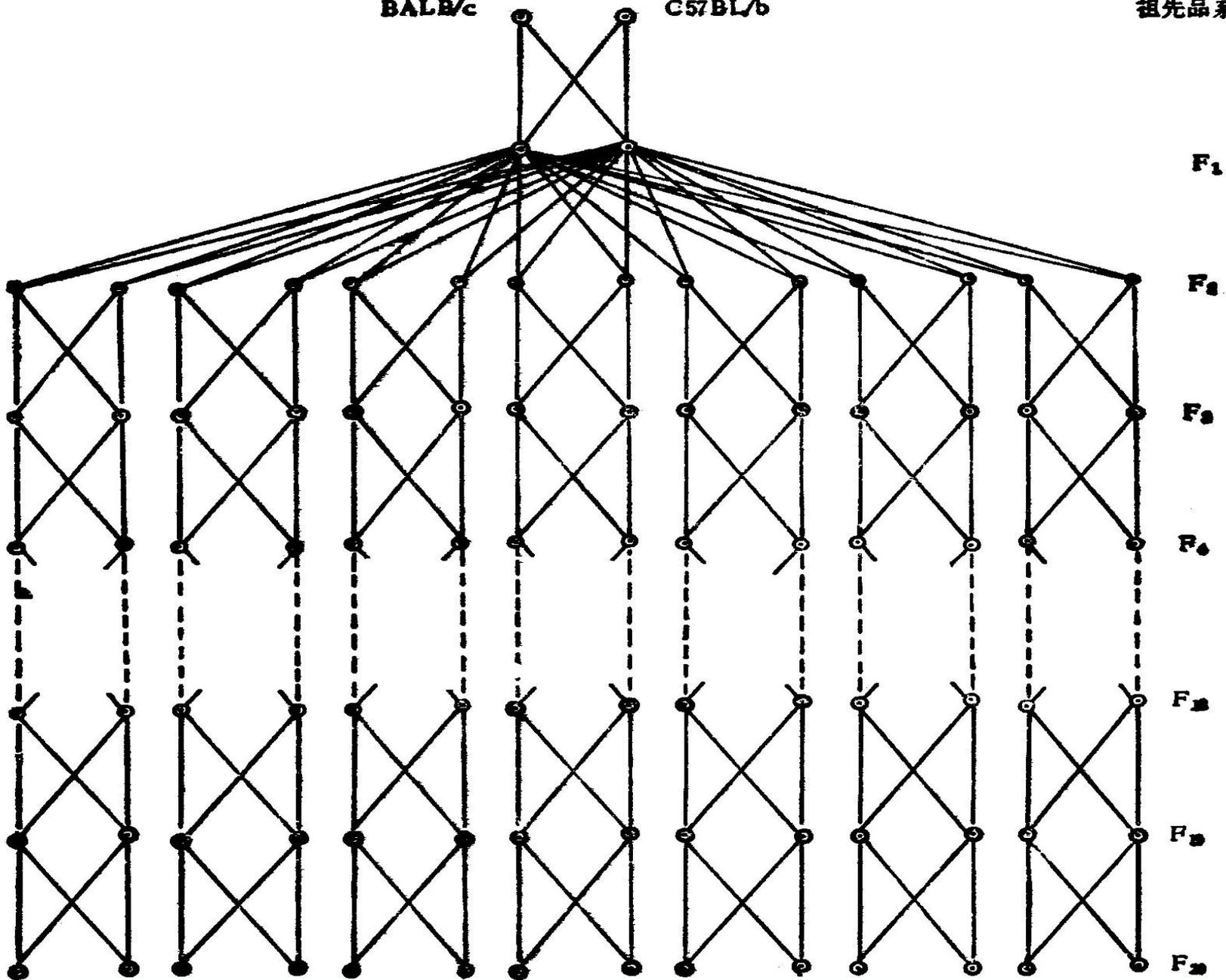
- 概念：由两个无血缘关系的近交系杂交后得到F<sub>2</sub>代，分组分别连续20代以上全同胞交配而育成的一组近交系。
- RI特点：
  - 1、 RI的遗传成分虽然限于两个祖系，但不均等。
  - 2、 与普通近交系一样，具有极高的纯合性。
  - 3、 品系分布模式的形成，由基因自由组合与 互换导致。
- 应用：分离分析、连锁分析、功能分析



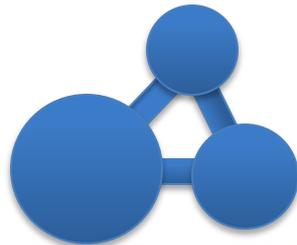
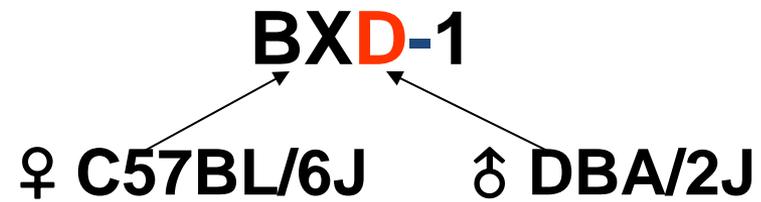
BALB/c

C57BL/b

祖先品系



■命名:



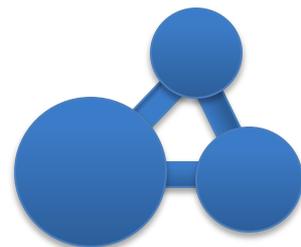
## 二、系统杂交动物（hybrids）

- 概念：

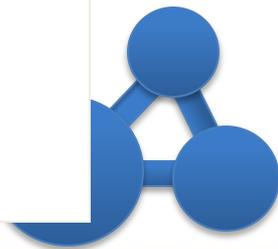
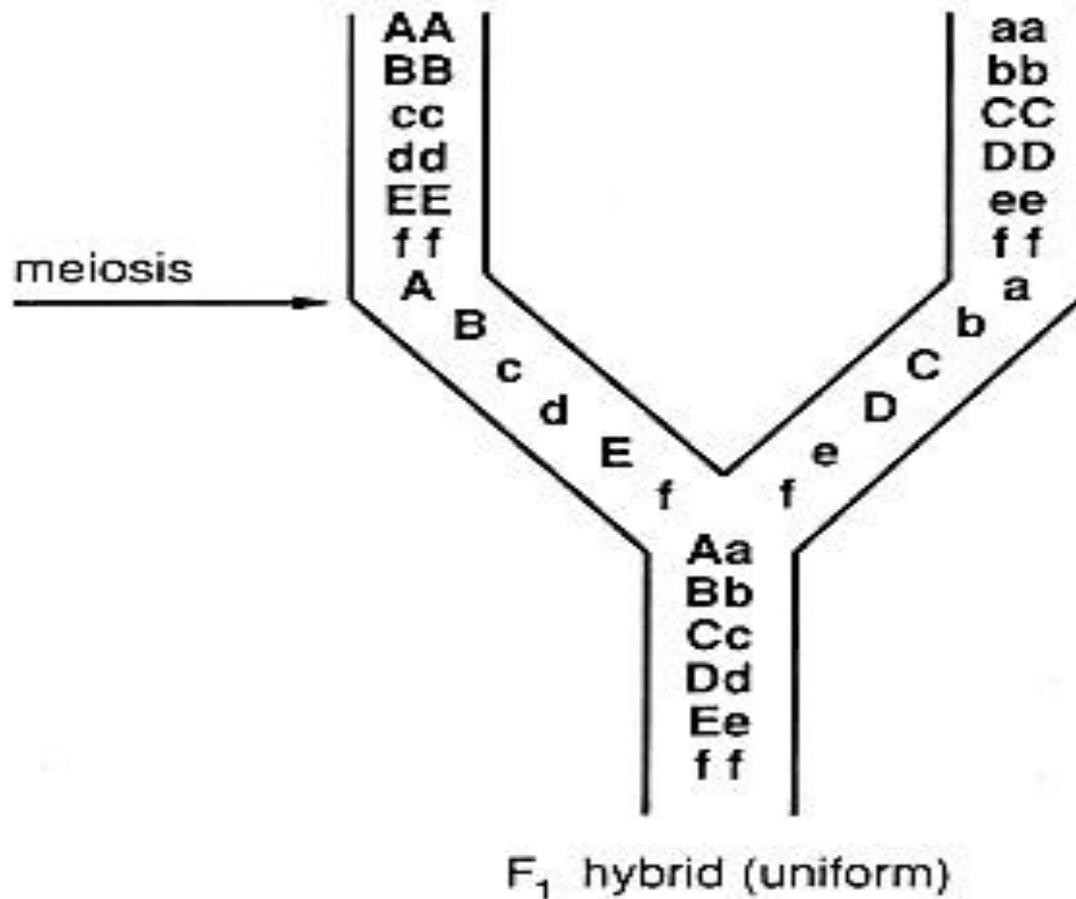
由不同品系或种群之间杂交产生的后代。

- 杂交一代动物（F1代杂交）：

由两个无关的近交品系杂交而繁殖的第一代动物，其遗传组成均等地来自两个近交品系，属遗传均一并具有表现型相同的动物。



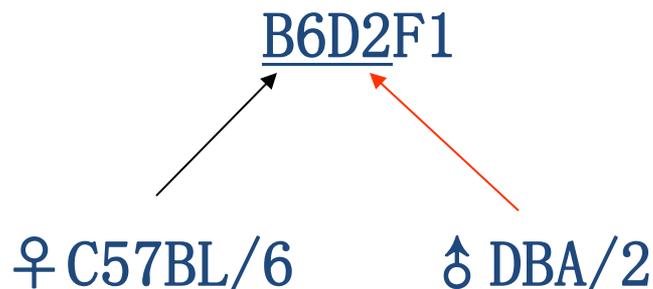
F1 hybrid在每个基因座上都有与父系或母系  
相同的遗传基因 (isogenicity)



■ 特点:

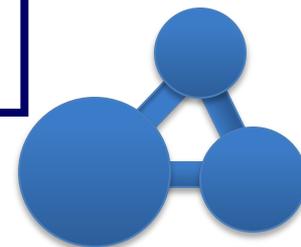
- 1、杂交优势，克服了近交引起的近交衰退。
- 2、遗传与表型上的均质性。
- 3、分布广泛。

■ 命名:



[母系亲代品系\*][父系亲代品系\*]F1

\*英文大写缩写



- 应用：
  - 1、干细胞研究。
  - 2、移植免疫研究。
  - 3、细胞动力学研究。
  - 4、单抗研究



## 第五节 封闭群动物

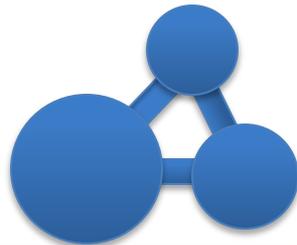
### 一、群体的遗传结构

- 基因频率 ( alleles frequency ):

在一个二倍体群体中某一基因对其等位基因的相对比率 ( $p$ 、 $q$ )。

- 基因型频率 (genotype frequency ):

一个群体中某一性状的各种基因型间的比率 ( $D$ 、 $H$ 、 $R$ )。

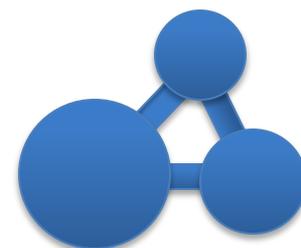


- 基因频率与基因型频率的关系

$$P=D+1/2H \quad q=R+1/2H$$

- 随机交配( random mating ):

在一个有性繁殖的生物群体中，任何一个雌性或雄性的个体与任何一个相反性别的个体交配的概率都相等。



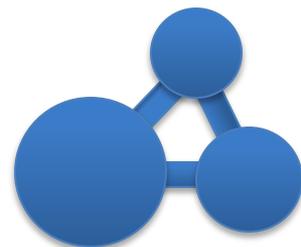
- Hardy-Weinberg定律:

- 1、在随机交配的大群体中，如果没有突变、选择和迁移，则群体每一世代的基因频率保持不变。

- 2、任何一个大群体，无论其基因频率如何，只要经一代随机交配，基因型频率达到平衡。

- 3、平衡状态下

$$D=p^2 \quad H=2pq \quad R=q^2$$



## 二、封闭群动物 (closed colony)

- 定义:

以非近亲交配方式进行繁殖生产, 在不从外部引入新的血缘条件下, 至少连续繁殖4代以上的种群。

- 特点:

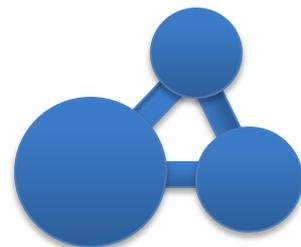
- 1、一定的杂合性: 不引入新的基因, 又不使群体内基因丢失。

- 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。



- 命名:

N: NIH

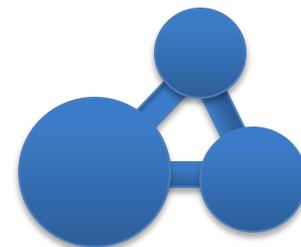
由美国国立卫生研究院保存的NIH小鼠。

- 应用:

- 1、类似人群体遗传的异质性组成，在药物筛选、毒性试验方面有不可替代的作用。

- 2、可大量供应，用于预试验、教学。

- 3、用于携带突变基因。

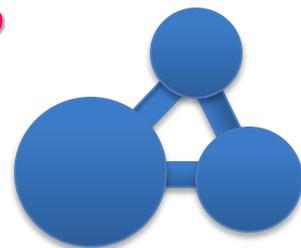


## 第六节 实验动物的遗传监测

遗传是会发生改变的



我们为什么长的不同呢?



# 一、近交系的遗传监测

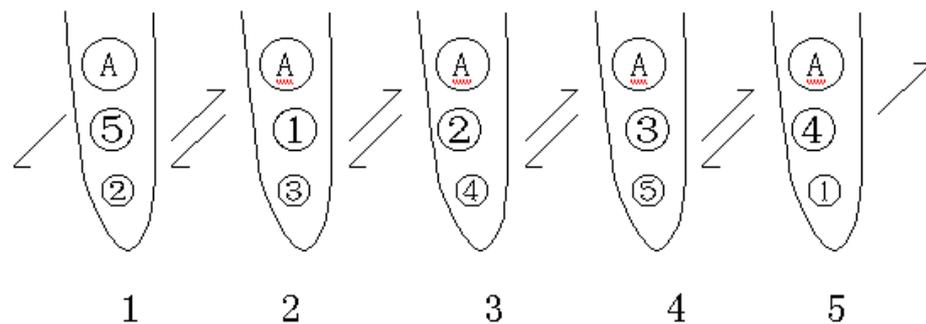
- 免疫学方法

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

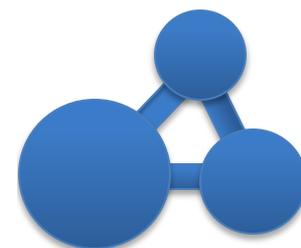
- 生化电泳法

1、生化标记：同工酶、同种异构蛋白。

2、支持物：纸电泳、凝胶电泳、薄膜电泳。

表 3-11 位于 13 条染色体上的 18 个等位基因生化标记法

基因符号	基 因 名 称	染 色 体	组 织 <sup>①</sup>	检测方法 <sup>②</sup>
Ca-2	碳酸酐酶-2	3	e	E
Es-1	血清酯酶-1	8	e.k.p	E
Es-3	血清酯酶-3	11	k.l.e	E
Es-10	血清酯酶-10	14	e	E
Gpd-1	磷酸葡萄糖脱氢酶-1	4	k	E
Gpi-1	磷酸葡萄糖异构酶-1	7	e	E
Gpt-1	谷丙转氨酶-1	15	l	E
Gus	葡萄糖苷酸酶	5	l	E. T. S
Hbb	血红蛋白 β 链	7	e	E
Idh-1	异柠檬酸脱氢酶-1	1	l.k	E
Ldr-1	乳酸脱氢酶调节体-1	6	e	E
Lv	α-氨基-γ-酮戊酸脱水酶	4	l	E
Pep-3	肽醇-3	1	e	E
Pgm-1	磷酸葡萄糖变位酶-1	5	e	E
Pre-1	前白蛋白成份-1	12	e	E
Sep-1	血清蛋白-1	9	p	E
Svp-1	精囊蛋白-1	2	s	E
Trf	转铁蛋白	9	p	E

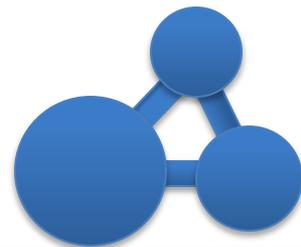


- 形态学方法

- 1、毛色基因检测法
- 2、下颌骨测量

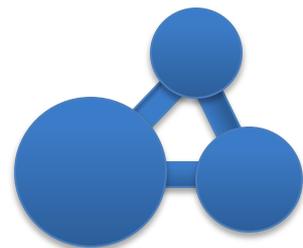
- 分子生物学技术

- 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



# Thank You!

