

實驗動物操作技術講習班  
中國醫藥大學  
October 07, 2016

## 實驗動物分類 遺傳特性及命名法則簡介

丁崇原

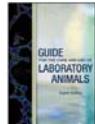
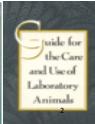
事業發展部  
樂斯科生物科技股份有限公司

**”實驗動物(Laboratory animal)”的定義**



- ❖ Any non-human member of the animal kingdom is kept in captivity for experimental or observational purposes.
- ❖ “Laboratory animals” are generally defined as any vertebrate animals (i.e., traditional laboratory animals, agriculture animals, wildlife, and aquatic species) produced for and used in research, testing, or teaching. (*The Guide, 2011*)



**廣義或現代的實驗動物**



1. 齒齒類，如小鼠、大鼠、倉鼠、天竺鼠等。
2. 小型哺乳類，如兔、犬、貓及猴。
3. 大型哺乳類，如豬、牛、羊、馬等。
4. 非哺乳類之脊椎動物，如鳥類、爬行類、兩棲類、魚類。
5. 無脊椎動物，如昆蟲。

**實驗動物的構成要件**



- ❖ 確立動物來源、建立詳實完備的背景資料，如：  
系譜
- ❖ 具有肯定明確的遺傳特性
- ❖ 嚴格的微生物控制

The origins and relationships of some of inbred strains of mice

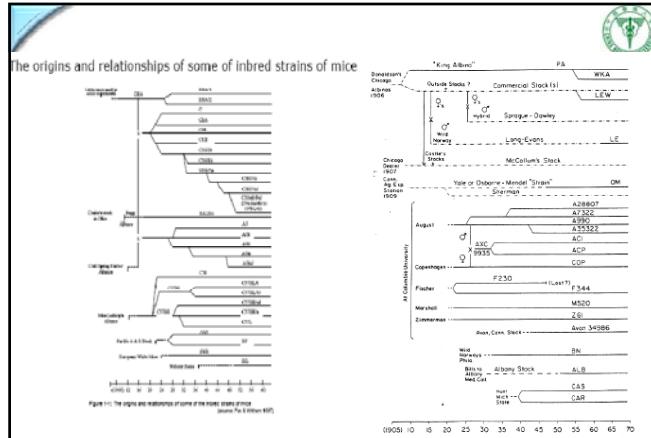


Figure 11: The origins and relationships of some of the inbred strains of mice  
(source: Fox & Johnson 1997)

**實驗動物的分類  
及遺傳特性**

**Taxonomic Classification of Laboratory Animals**

Order	Suborder	Family	Genus	Species
<i>Rodentia</i>	<i>Muridae</i>	<i>Mus</i>	<i>M. musculus</i> (house mouse)	
		<i>Rattus</i>	<i>R. norvegicus</i> (Norwegian rat)	
	<i>Myomorpha</i>	<i>Cricetidae</i>	<i>Mesocricetus</i>	<i>M. auratus</i> (Syrian hamster)
	<i>Hstricomorpha</i>		<i>Meriones</i>	<i>M. unguiculatus</i> (gerbil)
	<i>Cavidae</i>	<i>Cavia</i>	<i>C. porcellus</i> (guinea pig)	

**實驗動物的分類：依微生物等級**

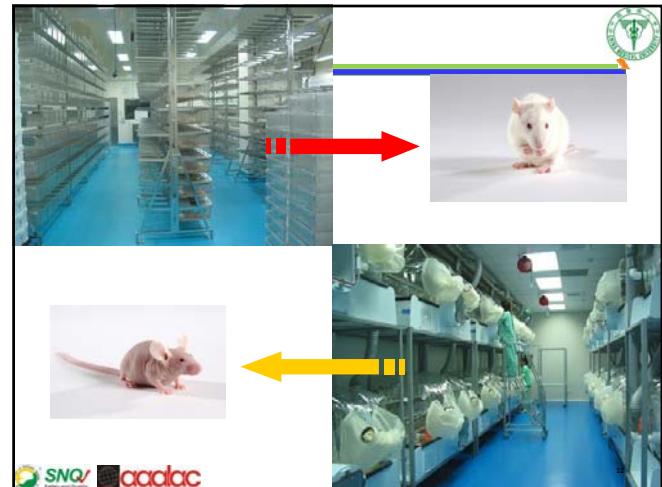
- ⦿ **Germfree (GF)**：無菌動物
  - ❖ 動物個體不帶有任何微生物；Germ代表所有微生物
  - ❖ **Isolator**
- ⦿ **Gnotobiotics (GN、DF)**：確知菌(或定菌)動物
  - ❖ 動物個體體內僅含一些已知種類的非病原性微生物；通常為腸道益生菌的菌叢
  - ❖ **Isolator**
- ⦿ **Specific pathogen free (SPF)**：無特定病原動物
  - ❖ 對沒有‘特定病原性微生物’來定義，該動物可能存在有目前微生物技術無法證明病原微生物或非特定的微生物
  - ❖ **Barrier system**
- ⦿ **Conventional (C)**：一般動物
  - ❖ 沒有特定的方法來改變已存在的微生物，包含病原性、機緣性和非病原性的微生物。
  - ❖ -- / Open



**屏障系統(Barrier system)**

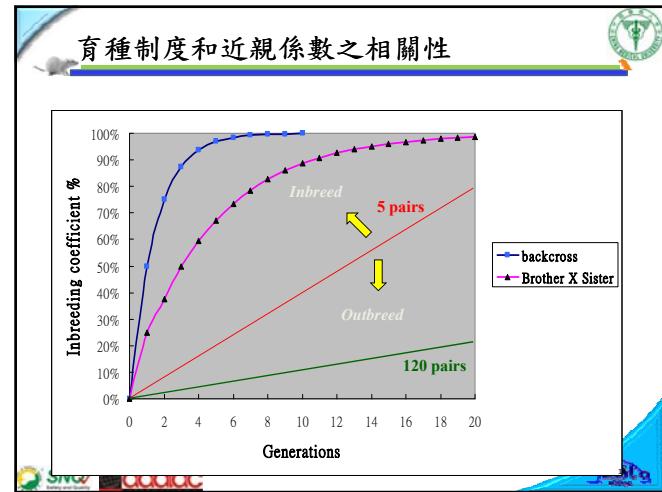
  



## 實驗動物的分類：依遺傳育種特性

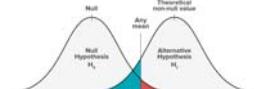
- 逢機配種群或遠交族群 (Random bred stock; Outbreed stock)
  - 閉鎖群 (Closed Colony)
  - 近親品系 (Inbred strain)
  - 雜交系群 (Hybrid Strain)
  - 特殊性狀動物
    - 突變系 (Mutant strain)
    - 基因工程品系 (Genetic engineered strain)



## 遠交族群 (Random bred / Outbreed stock)

- 利用配種制度，降低族群發生近親交配之機會 (減緩近親係數增加)
- 維持族群內個體彼此間基因異質性 (genetically heterogeneous)
- 維持族群間基因頻率之分布

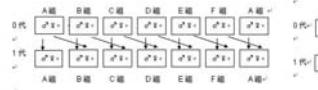
## 遠交族群 (Random bred / Outbreed stock)

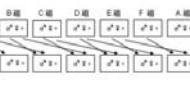
- 閉鎖群 (Closed colony)
  - 動物族群以非近親的方式連續配種達5年以上，且期間未從外部引入動物，稱之為閉鎖群
  - 必須控制群體內基因異質性程度的改變
- 近親係數 (F) 上升率
  - 動物群體之親本數必須大於50
  - $\Delta F = 1/(8N_m) + 1/(8N_f)$   $N_m$ : 雄性動物數  $N_f$ : 雌性動物數

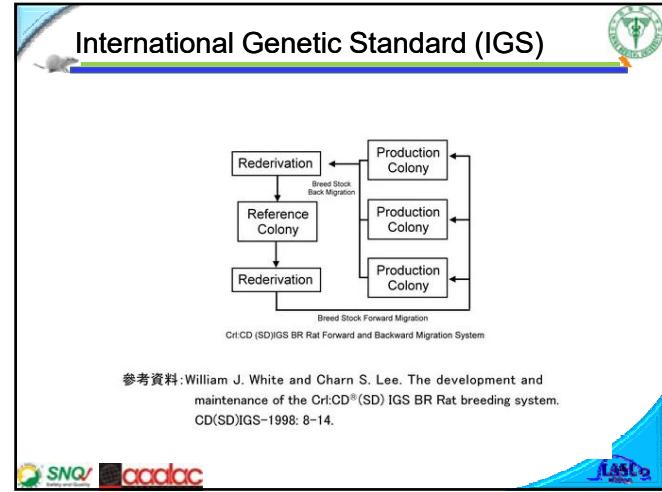
## 遠交族群 (Random bred / Outbreed stock)

- 配種制度
  - 逢機交配系統 (Random mating system)
  - 環型成對配種系統 (Circular pairing system)
  - 環型配種系統 (Circular system)

  
圖1 環型成對配種系統。

  
圖2 環型配種系統。



## Inbred strains (近親品系)

- 以全同胞兄弟姐妹 (Brother x Sister ; BXS) 交配方式，連續配種達20代或以上，所育成新的動物品系稱為近親品系或近交系
- 通常以”F”表示世代數
- 系譜(Pedigree)
  - 每一個個體都可追溯至原始共同祖先

## Inbred strains (近親品系)

- Advantages**
  - Genetic (only 0.01 residual heterozygosity) and Phenotypic uniformity
  - Well Characterized
  - Long term stability, International distribution ..etc.
- Disadvantages**
  - Inbreeding depression
  - Strain-specific characteristics
  - Expensive

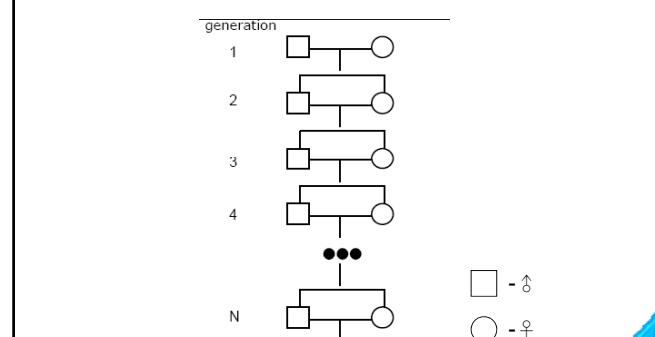
  

## Inbreeding Depression (近親衰退)

- 動物經長期近親交配所產生的後代常常會出現生長衰退、繁殖生育下降、抗病力降低、環境適應不良、甚至致死等現象
- 致因
  - 有害之隱性基因的出現
  - 多基因平衡的破壞
- 近親交配5~7世代時性狀衰退最為嚴重，10世代後即逐漸穩定

## 近親品系配種制度



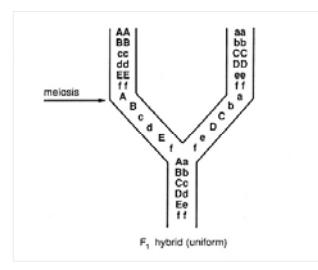
  

## F1 hybrid (第一代雜交品系)

- 由二種不同的近親品系相互配種(inter-cross)所生產之第一代子代
- 優點
  - 遺傳型(Genotype)和表型(Phenotype)的一致性
  - 雜交優勢(Hybrid Vigor)
  - 可接受任一親代品系動物的組織移植(transplantation).
  - 產生重要動物模式，如NZBWF1。
- 缺點
  - F1動物所產生的性狀無法穩定地遺傳給下一代

## F1 hybrid (第一代雜交品系)



**Note :**

- 父系與母系互相交換產生的雜交鼠其特性各有不同

**近交系、第一代雜交系和遠交系遺傳特性之比較**

遺傳特性	近交系	第一代 雜交系	遠交系
同型合子(Homozygosity)	很高	低	低
遺傳一致性(Isogenicity)	高	高	低
恆定性(Long term stability)	高	高	低
鑑定性(Identifiability)	高	高	低
外貌整齊性(Phenotypic uniformity)	中等→高	很高	中等
個體特性(Individuality)	高	?	低
生命活力(Vigor)	低	很高	不同

**實驗大、小鼠命名法則  
(Nomenclature)**



**實驗大、小鼠命名**

- 國際性實驗動物分類於1953年由“小鼠標準化遺傳命名國際委員會”就近親系小鼠之規定為準則，1972年發表非近親系(Outbred)之規定，之後各國實驗動物學會相繼訂出辦法。其他動物雖未訂定，但大鼠、倉鼠、天竺鼠等均準照已訂定之小鼠處理。
- 根據“小鼠標準化遺傳命名國際委員會”(International Committee on Standardized Genetic Nomenclature)之規範而定之，此組織由 International Committee Laboratory Animals (ICLA)所贊助。所有新品系的登錄與資料之更新或補充可查閱 Mouse Genome”期刊

**實驗大、小鼠命名**

- 2001年起，“小鼠標準化遺傳命名國際委員會”和“大鼠基因及命名委員會”同意聯合建立動物品系命名法則，作為實驗大、小鼠命名準繩  
<http://www.informatics.jax.org/mgihome/nomen/strains.shtml>
- 命名原則可歸納為：
  - 必須簡單且易於使用
  - 不可重覆、混淆
  - 由命名中之記號中可涵蓋最多的資料
  - 能被廣泛接受
  - 為因應日後之研究，相關命名系統需有修正的可能性

**實驗大、小鼠命名**

- Rules for Nomenclature of Mouse and Rat Strains**
  - Last updated: April 2014  
[http://www.informatics.jax.org/mgihome/nomen/2014\\_strains.shtml](http://www.informatics.jax.org/mgihome/nomen/2014_strains.shtml)
- Rules for Nomenclature of Genes, Genetic Markers, Alleles, and Mutations in Mouse and Rat**
  - Revised: November 2014  
[http://www.informatics.jax.org/mgihome/nomen/2014\\_gene.shtml](http://www.informatics.jax.org/mgihome/nomen/2014_gene.shtml)

**Categories of Characterised animals**

- Inbred strains
  - Substrains
- Hybrids
  - F1 Hybrids
- Recombinant Inbred Strains
- Genetically Engineered strains
  - Transgenic
  - Target mutations (“knock out” or “knock in”)
- Congenic Strains
- Coisogenic Strains
- Consort Strains & Coplasmatic Strains
- Outbred Stocks

## Inbred strains (近親品系；近交系)

- 品系名以大寫英文字母、數字、羅馬數字或英文字母與數字組合而成
  - 如AKR、A、129、C3H、C57BL、BDIX、LEW..
- 依不同的特性
  - 毛色
    - DBA (Dilute Brown non-Agouti : the first inbred mouse)
  - 來源(國家、實驗室、公司)
    - NZW (New Zealand White)
  - 表型
    - NOD (Non-Obese Diabetic)
  - 其他
    - BALB/c, C57BL, 129

## Inbred strain / Substrain (次品系)

- Substrains(次品系，亞株)
  - 為近親品系之分支，確知其與原族群遺傳基因不同
- 定義：
  - 與原族群分離超過20代以上。
  - 與原族群具有遺傳的歧異性(Distinct)
    - 殘留的異型合子(Residual heterozygosity)
    - 遺傳污染
    - 基因漂移(Genetic Drift)
  - 和祖先族群(progenitor strain)完全獨立維持

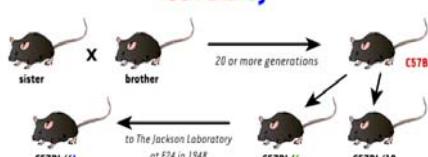
## Inbred strain / Substrain (次品系)

- Substrain：在母品系(parent strain)名稱後加一斜線“/”，之後加入適當之亞株標誌，作為近親品系基本命名
  - 數字
    - 可省略(Optional)
    - C57BL/6, C57BL/10
    - Note : DBA/1和DBA/2為獨立品系而非次品系 ( substrains )
  - 育種者的實驗室註冊標號(Lab code)
    - 如A/He，A品系之Heston亞株
    - CBA/J, CBA品系之Jackson實驗室亞株
  - 二者結合
    - 如FL/1Re、FL/4Re

## Inbred strain / Substrain (次品系)

**C57BL/6**



**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

## Inbred strain / Substrain (次品系)

[品系名] / [次品系(Optional)] [實驗室代碼(Lab Code)]

- 次品系之後，若再接續附加該品系育種者的實驗室代碼，毋須再以斜線區別
- 若遺傳改變發生且持續一段時間後，則實驗室代碼可以被附加

**C57BL/6J<sub>Ola</sub>HsdEi**

- C57BL = parent strain designation
- 6J<sub>Ola</sub>HsdEi = substrain designation
  - J = laboratory code
  - Ola = laboratory code
  - Hsd = laboratory code
  - Ei = Laboratory code

## 實驗室代碼(Lab code)

- ILAR(Institute for Laboratory Animal Research)為國際公認實驗室代碼註冊機構
  - <http://dels.nas.edu/global/ilar/Lab-Codes>
- 確認實驗室或機構持有並育種該品系的動物
- 環境因素會影響品系的特性，透過實驗室代碼可充分了解動物的來源
- 實驗室代碼由1~5個英文縮寫組成，首字須為大寫
  - J : The Jackson Laboratory
  - N : National Institutes of Health
  - He : Walter E. Heston (Retired)
  - Crl : Charles River Laboratories, Inc.



### 第一代雜交系(F1 hybrid)

其命名法為由二個親代品系名的英文縮寫(大寫)組成，將雌性近親品系名置前，雄性近親品系名於後，再加上“F1”表示之

[母系品系][父系品系]F1

B6D2F1 = (♀ C57BL/6 X ♂ DBA/2)F1  
NZBWF1 = (♀ NZB X ♂ NZW)F1

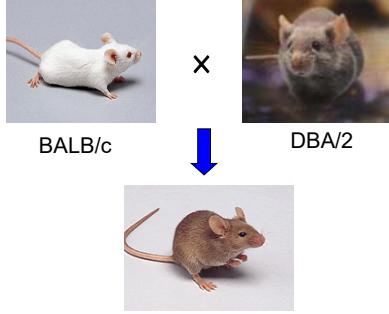
  

### 常用近親品系命名之縮寫符號

Abbreviation	Strain	Abbreviation	Strain
129P	129P3/J	L	C57L/J
129S	129S1/SvImJ	CBACa	CBA/CaGnLe
AHe	A/HeJ	CB	CBA
A	A/J	C3	C3H/HeJ
AK	AKR/J	C3Fe	C3HeB/FeJ
CBy	BALB/cByJ	D1	DBA/1J
C	BALB/cJ	D2	DBA/2J
B	C57BL	NZB	NZB/BINJ
B6	C57BL/6J	NZW	NZW/LacJ
B10	C57BL/10J	SJL or J	SJL/J
BR	C57BR/cdJ	SW	SWR/J

### 第一代雜交系(F1 hybrid)



BALB/c X DBA/2 → CD2F1

### 重組近交系(Recombinant Inbred Strains)

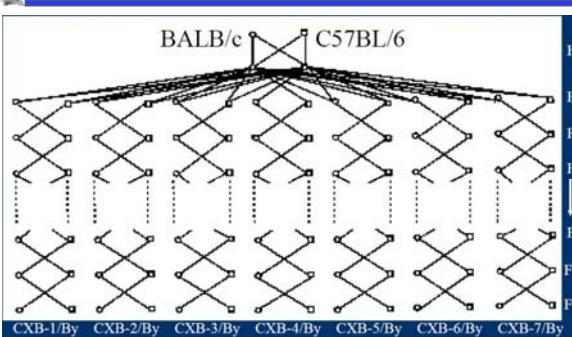
兩種近親品系雜交，產生F1子代進行互交(Intercross)，由F2的個體中逢機選擇配對，再經過連續20代(或以上)兄妹近親交配而得不同之重組近交系系列

用途

- 鑑定基因的分離(Segregation)和連鎖(linkage)
- 數量性狀基因座之定位(Quantitative trait loci ; QTL's)
- 建立新的動物模式

### Recombinant Inbred Strains



### 重組近交系(Recombinant Inbred Strains)

命名以二個親代近親品系之縮寫(大寫)，中間加上大寫“X”，品系與X間無空格，母系於前，父系於後；品系名之後以數字代表不同之重組近交系系列

[母系親代品系] X [父系親代品系][序號]

- 如：CXB1和CXB2表示，由BALB/c(♀)及C57BL(♂)而得之重組近交系，且分別為系列1及系列2
- 如果原始品系符號中已有數字，系列序號則可用“-”區隔，以免混淆，如：CXB6-2。

## 同源近交系(Congenic Inbred Strains)

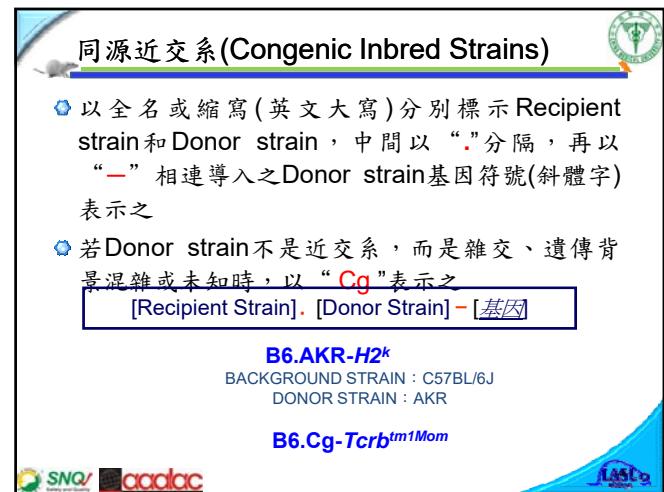
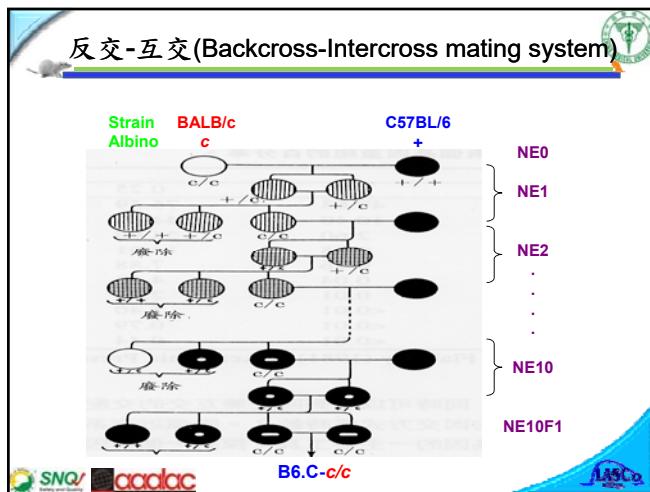
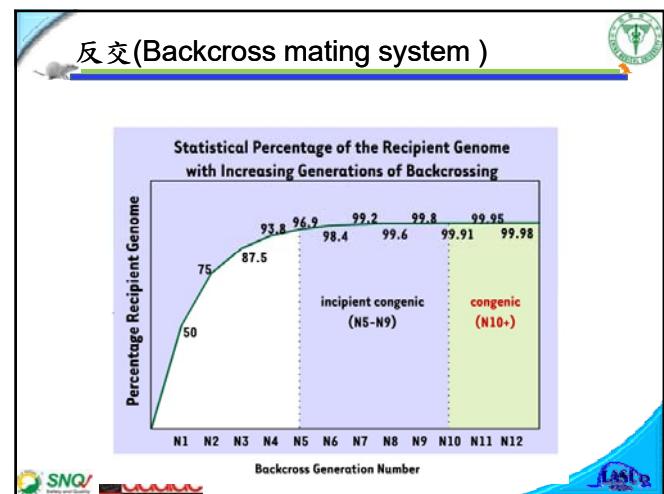
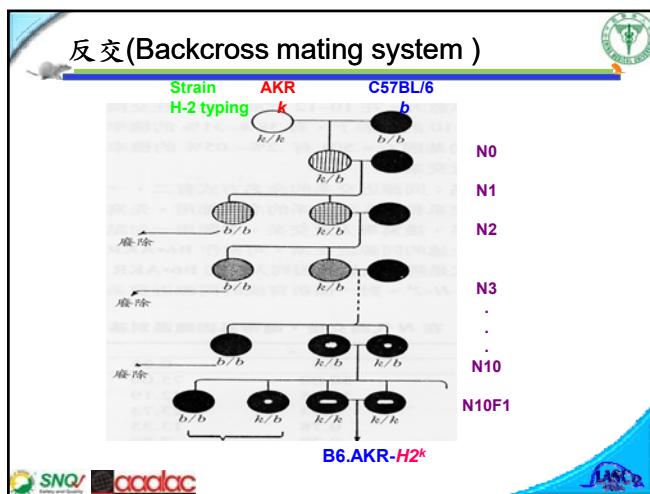
將近交系A (Donor strain)帶有的遺傳基因(連帶一段染色體)導入到近交系B (Recipient strain)，取代近交系B原來的同位基因(和連帶一段染色體)，產生近交系B的同源近交系

同源近交系是連續10代(或以上)以特殊交配方式(連續反交或連續反交兼互交)育成

- ◆ 捐贈者(Donor)品系的基因殘留通常少於0.01
- ◆ “N”是指反交的世代數(Backcross mating system)
- ◆ “NE”(N equivalents)是指反交-互交的世代數(Backcross-intercross mating system)
- ◆  $5 \leq N < 10$  被認為是初期同源近交系(Incipient congenic)

## Mating Scheme

Mating type	Autosomal	X linked	Matings of
Incrosses	$+/+$ $x$ $+/+$	$+/+$ $x$ $+/Y$	Like homozygotes
	$r/r$ $x$ $r/r$	$r/r$ $x$ $r/Y$	
Crosses	$+/+$ $x$ $r/r$	$+/+$ $x$ $r/Y$	Unlike homozygotes
	$r/r$ $x$ $+/+$	$r/r$ $x$ $+/Y$	
Backcrosses	$+/+$ $x$ $r/+$		Homozygote and heterozygote
	$r/+$ $x$ $+/+$		
	$r/+$ $x$ $r/r$	$r/+$ $x$ $r/Y$	
	$r/r$ $x$ $r/+$		
Intercrosses	$r/+$ $x$ $r/+$		Heterozygotes



## 基因符號命名原則

nomenclature	gene	protein
mouse	<i>Apc</i> , adenomatosis polyposis coli	APC
human	<i>APOA1</i> , apolipoprotein A1	APOA1

基因符號以斜體英文字母，第一個字母大寫，第二個以後小寫  
蛋白質符號全部大寫，不需斜體

SNQ aadac JASCo

## 突變同源近交系(Coisogenic strains)

- 與原近交系僅為單一個突變基因座的差別，且保有突變基因及其他遺傳特性。並利用回交或回交/互交等方式所保留下來之新品系
- 突變發生
  - 自發性突變(spontaneous mutation)
  - 化學或放射線誘發突變
  - 標靶突變(targeted mutations)或具有相同ES Cell背景的次品系間雜交

SNQ aadac JASCo

## 突變同源近交系(Coisogenic strains)

[品系]/[次品系] - [基因突變基因]

Spontaneous or Random Mutation  
*C3H/HeJ-md<sup>2J</sup>*  
The mahogonoid 2J mutation in the C3H/HeJ strain

Targeted Mutation  
*129S7/SvEvBrd-Fyn<sup>tm1Sor</sup>*  
A targeted mutation of the *Fyn* gene was produced using the AB1 ES cell line derived from 129S7/SvEvBrd. Chimeric animals were mated to 129S7/SvEvBrd and the allele subsequently maintained on this coisogenic strain.

SNQ aadac JASCo

## 基因工程品系(Genetically Engineered strains)

- Transgenesis
  - Adding new genetic material
- Homologous Recombination
  - Targeting a specific gene using ES cells
    - Knock-out、Knock-in
- Random Mutagenesis
  - chemicals or irradiation
    - ENU

SNQ aadac JASCo

## Transgenic Mice

- Pronuclear microinjection
  - Random insertion-integration of multiple copies: head to tail array at single site
  - Insertional mutations
- Tissue specific expression
- Inducible expression
  - Tetop tet system
- Uses
  - Gene Function
  - Disease Models

SNQ aadac JASCo

## Homologous Recombination

- Targeted mutations
  - null mutation ("knockout")
  - specific alterations in gene
- Process
  - in vitro gene targeting in ES cell lines
  - Blastocyst injection
  - Production of mice carrying mutation (chimeras)
  - Generation of strains
- Uses
  - Disease Models
  - Drug Discovery
  - Conditional Mutagenesis

SNQ aadac JASCo

## 基因工程品系\_ Transgenic

品系/次品系 - **Tg**[(基因)][序號][Lab code]

**FVB/NCrI – Tg(Pgk1-EGFP)3Narl**

- ✓ **FVB/NCrI** : genetic background
- ✓ **Tg** : Transgenic
- ✓ **(Pgk1-EGFP)** : insert designation
  - promoter : Phosphoglycerate kinase 1 (recommended)
  - gene : enhanced green fluorescent protein
- ✓ **3** : laboratory assigned number (founder number)
- ✓ **Narl** : Lab code

※ 資料來源：95年實驗動物人道飼養管理課程講義資料(吳和周, 2006)

**SNQ** **aaclac**

## 基因工程品系\_ Targeted Mutation

品系/次品系-基因 **tm**[serial number][Lab Code]

- 以 **tm** 代表 targeted mutation
- Serial number**:來自於實驗室原始編號
- Lab Code**:突變株所來自之實驗室

**knock-out** : **129X1-Cftr<sup>tm1Unc</sup>**  
the first targeted mutation of the cystic fibrosis transmembrane regulator (*Cftr*) gene at 129X1, produced at the University of North Carolina

**knock-in** : **129X1-En1<sup>tm1Otx2</sup>Wrst**  
the coding region of *En1* was replaced by the *Otx2* gene, originating from the W. Wurst laboratory

**SNQ** **aaclac** **JASCo**

## 基因工程品系\_ Targeted Mutation

**B6.129P2-Apoa1<sup>tm1Unc</sup>**  
**STOCK-Apoa1<sup>tm1Unc</sup>**  
**B6.129P2-Apoa1<sup>tm1Unc</sup>**

STOCK	Mixed genetic background derived from more than two progenitor strains or having genetic contribution from an unknown or outbred source
Semicolon ;	The genetic background is some mixture of the strains separated by the semicolon, with no implication of proportions thereof.
Period .	Incipient congenic(N5-N9) congenic(N10 or greater)

**SNQ** **aaclac** **JASCo**

## Nomenclature of Congenic Inbred Strains

**B6.129P2-Apoa1<sup>tm1Unc</sup>/J**

**Donor Strain** 129P2 via E14TG2a ES cell line  
**Recipient Strain** C57BL/6J  
**; (semicolon)** indicates a mixture of C57BL/6 and 129P2 (from ES cell line). The strain is segregating alleles from the two parental strains (a mixed genetic background).

**. (period)** indicates transfer of locus to new genetic background, i.e., congenic  
**J** laboratory code for The Jackson Laboratory

**SNQ** **aaclac** **JASCo**

## Conomic Strains

- Chromosome substitution strains
- 利用重覆回交(Repeated backcrossing)的方式將整段染色體加進另一近親品系內

[品系]-Chr # [DONOR STRAIN]

Chr # : 為捐贈品系的染色體編號

**C57BL/6J-Chr 19<sup>A</sup>**

A strain Chromosome 19 has been backcrossed onto C57BL/6J

**SNQ** **aaclac** **JASCo**

## Conplastic Strains

- 將某一品系的細胞核連同染色體移入另一品系的細胞質(cytoplasm)內，在反交期間，粒線體都是由雌性親代提供

[NUCLEAR GENOME品系]-mt [CYTOPLASMIC GENOME品系]

mt : 指粒線體(mitochondrial)

**C57BL/6J-mt BALB/c**

A strain with the nuclear genome of C57BL/6J and the cytoplasmic (mitochondrial) genome of BALB/c

**SNQ** **aaclac** **JASCo**

