



# 基因修饰小鼠饲养管理及使用过程中问题探讨

田 枫<sup>1</sup>,任 波<sup>1</sup>,张云凤<sup>1</sup>,马利伟<sup>2</sup>,郑振辉<sup>1</sup>

(1. 北京大学医学部实验动物科学部,北京 100191;2. 北京大学生物化学与分子生物学系,北京 100191)

**【摘要】** 随着基因修饰小鼠的广泛使用,在饲养管理中必然会遇到一些新问题。文章以北京大学医学部实验动物科学部清洁级动物实验设施中饲养的基因修饰小鼠为对象,着重探讨其在饲养管理和使用中出现的問題,并加以分析,为建立基因修饰小鼠的管理规范奠定基础。

**【关键词】** 基因修饰小鼠;管理;使用;管理规范

**【中图分类号】** Q95-33 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2014) 07-0072-03

doi: 10.3969.j.issn.1671.7856.2014.007.015

## Discussion on the management and usage of genetically modified mice

TIAN Feng<sup>1</sup>, REN Bo<sup>1</sup>, ZHANG Yun-feng<sup>1</sup>, MA Li-wei<sup>2</sup>, ZHENG Zhen-hui<sup>1</sup>

(1. Department of Laboratory Animal Science, Peking University Health Center, Beijing 100191, China;

2. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Peking University Health Center, Beijing 100191, China)

**【Abstract】** The genetically modified mice, as a helpful model, have been widely used in life scientific research. However, several new issues appeared subsequently with the wide application of the genetically modified mice. Here, we mainly discussed and analyzed the problems in the management and usage of genetically modified mice, which underlies the foundation for establishing management practice of the genetically modified mice.

**【Key words】** Genetically modified mice; Management; Usage; Management practice

进入二十一世纪以来,国内越来越多的研究人员开始应用基因修饰小鼠进行各种科学研究,如研究疾病的发生机制、研究基因的表达与调控、研究药物的作用机制等。然而随着基因修饰小鼠的广泛使用,在饲养管理中必然会遇到一些新情况,这些新情况、新问题对于实验动物从业者和管理者而言也是一个崭新的课题。本文以北京大学医学部实验动物科学部清洁级动物实验设施中饲养的基因修饰小鼠为对象,着重探讨在管理和使用中出现的問題,并加以分析,为建立基因修饰小鼠的管理规范奠定基础。

### 1 饲养在清洁级动物实验设施中基因修饰小鼠的概况

基因修饰小鼠包括转基因小鼠、基因敲除小鼠和基因敲入小鼠。根据我们记录的清洁级动物实验申请统计,截止到目前,在清洁级动物实验设施中饲养的基因修饰小鼠达100多个大类,涉及的实验单位为80多个。这些小鼠大都是2004年以后,从不同的实验动物设施中陆续引入的。而且近一、二年来,引入的基因修饰小鼠呈逐渐增加的趋势。

**【基金项目】** 国家自然科学基金资助项目(31000609)。

**【作者简介】** 田枫,女,副主任技师,博士,研究方向:实验动物管理与研究,E-mail:fengtian\_38@163.com。

**【通讯作者】** 田枫。

## 2 基因修饰小鼠在饲养管理和使用中存在的问题

### 2.1 来源的复杂性与质量控制问题

对于从国外引进的动物,我们制定了一整套完整的操作规程<sup>[1]</sup>,实验人员须严格按照进口程序完成。对于从国内其他实验动物设施中引进基因修饰小鼠,我们亦制定了相应的执行办法。实验人员须先提出申请,进入清洁级动物实验设施之前须提供近三个月的将引进的品系小鼠或与该小鼠处于相同饲养环境的小鼠的动物质量检测报告。动物质量检测应按照实验动物国家标准中关于清洁级啮齿类动物的检测标准进行,包括细菌、病毒和寄生虫的检测,并且要求检测结果需符合国家标准<sup>[2]</sup>。

清洁级动物实验设施承担着医学部及各大附属医院的大、小鼠动物实验,涉及的研究范围、研究领域非常广泛。科研人员使用的基因修饰小鼠来源也是多途径、多渠道的,总结起来主要有以下五个来源。

#### 2.1.1 国外实验动物设施中引进

从国外实验动物设施中引进的小鼠主要来自于杰克逊实验室(The Jackson Laboratory)和查士利华实验室(Charles River Laboratory)。The Jackson Laboratory 作为全球小鼠模型资源中心,保有 3,000 多个品系,并向全世界科研机构提供。Charles River Laboratory 是世界上最大的实验大、小鼠商品化生产销售公司。从这两大公司引进的小鼠质量比较有保障。

#### 2.1.2 国外某大学或研究机构的动物实验设施中引进

有的研究者与国外的某些大学或科研机构科研人员合作,常常通过科研赠送的形式,将国外的基因修饰小鼠引进国内。

#### 2.1.3 国家遗传工程小鼠资源库中购进

国家遗传工程小鼠资源库位于南京大学,也是目前国内基因修饰小鼠的主要来源。

#### 2.1.4 国内某研究机构动物实验设施中引进

国内某些研究机构也保有一些基因修饰小鼠。实验人员将在其他科研院所实验动物设施中饲养的小鼠引进到我们的设施中进行饲养繁殖。

#### 2.1.5 国内制作基因修饰小鼠的公司或科研机构引进

对于国内外还没有的基因修饰小鼠,研究人员

委托国内的专门制作基因修饰小鼠的公司或科研机构制作目标品系的小鼠,以供实验所用。在相应的公司或科研机构制作成功后,引进到我们的设施中进行饲养繁育及实验。

尽管我们制定了相应的规章制度,也是严格的按照制度执行,但是由于动物来自于多个设施,各个设施管理水平不均,而且运输过程中存在不可控因素和不确定性,都会影响到引入到我们设施中动物的质量。

### 2.2 长期保种繁育中的问题

无论从国外引进还是从国内引进的基因修饰小鼠,引进的数量都相对有限,一般为 2-3 对。首先需进行交配、繁殖扩大种群,待种群数量足够时,研究人员方开始实验,种群数量长期保持在一定的数量才能保证实验所需。通常而言,引进的小鼠涉及实验都是一个长期的、连续的研究工作,不会在几个月以内就结束,短则一、二年、长则几年以上,由于研究工作的连续性导致不太可能采用胚胎冷冻的方法保种。同时在繁育过程中,基因修饰小鼠不同于正常的小鼠,往往需要进行监测,以确保基因修饰的正确性。

问题在于动物实验设施不同于实验动物生产设施,人员流动性大,设施中所进行的实验各种各样,会给长期繁育动物造成不良影响。建议在可能的情况下,当种群扩大到一定数量时,通过剖腹净化,进入实验动物生产设施中保种、繁育,在生产设施中保种、繁育的动物可确保质量。当实验人员需要时再从生产设施中取出到动物实验设施中进行实验。但是这样的做法可能加重了生产设施的负担及实验人员的经济负担,也可能会给实验操作带来不便。

### 2.3 饲养繁育中饲养人员水平问题

基因修饰小鼠的广泛使用,给饲养管理人员提出了新要求。由于基因修饰小鼠的特性,在繁育过程可能繁殖力比较低,需要饲养管理人员配合实验人员选好种、育好种;也可能动物出现的某些病理变化正是基因修饰后小鼠特有的变化,需要饲养管理人员认真观察动物状态,认真记录,及时反馈给实验者。基因修饰小鼠的品系名称一般比较复杂,需要饲养管理人员具备一定的英文基础,在记录繁育卡片时确保品系名称的正确性,因为一个字母或符号的错误可能就会混淆了小鼠的品系,给科研工作带来损失。从现在情况来看,在未来的研究中小

鼠模型将大多是多基因修饰的小鼠模型,可能是双基因敲除小鼠、三基因敲除小鼠或转基因小鼠与基因敲除小鼠交配的模型等。因此与传统繁育小鼠相比,繁育基因修饰小鼠的工作对饲养人员提出了更高的要求,要求具备相应的专业背景知识和专业的技能,饲养管理人员需紧跟科研发展的步伐。

但事实却是由于饲养管理工作的性质,行业内饲养人员的整体素质偏低是不可回避的事实。今后将吸纳更多的具有相关背景知识的人员从事动物实验服务工作,从软件上提高基因修饰动物的管理水平。同时加强对现有从业人员的专业技术培训,使之不断适应新形势的需要。

#### 2.4 使用基因修饰小鼠过程中实验人员的问题

对于进入清洁级动物实验设施的实验人员我们要求必须经过实验动物从业人员上岗培训并通过考试,获得北京实验动物行业协会颁发的《北京市实验动物从业人员岗位证书》。在开始实验前还要签署清洁级动物实验知情同意书,内容包括动物实验执行程序、实验人员须知、动物实验室管理规定等。

实验人员大都是医学部及各大附属医院的研究人员,虽然使用基因修饰小鼠的实验课题是连续性的,但是人员流动性比较大,尽管有的研究生具备

岗位证书,但刚开始动物实验时对实验动物的知识掌握比较有限,技术操作也不甚熟练,这也会直接影响到基因修饰小鼠的管理,但当他们熟练掌握了相关的技术之后,他们的实验工作可能已经结束,新的研究生继续他们的课题研究。同样新的研究生也面临这样的一个过程,从陌生到熟悉到离开。在高校这个特殊的实验动物领域,如何使研究人员尽快进入动物实验角色需要多方面加以努力。

### 3 小结

综上所述,基因修饰小鼠在饲养管理及使用中出现的各种问题,是生命科学研究中不可避免的,希望引起实验动物管理者的足够重视,能够建立起完善的关于基因修饰动物的管理规范,为科研工作奠定良好的基础,推动生物医学的发展。

#### 参考文献:

- [1] 田枫,康爱君,郑振辉,等. 疾病小鼠模型的引进及其繁育保种实践[J]. 中国比较医学杂志,2012,22(9):84-86.
- [2] 李根平,邵军石,李学勇. 实验动物管理与使用手册[M]. 北京:中国农业大学出版社,2010.

[修回日期]2014-05-27