

实验动物科学丛书之一

实验动物的育种繁殖

林熙



9.105
75
11.1

上海市科学技术委员会条件处
上海市畜牧兽医学学会实验动物科学学组
上海实验动物研究中心

一九八二年十月

实验动物的育种繁殖

林 熙

上海市科学技术委员会条件处
上海市畜牧兽医学会实验动物科学学组
上海实验动物研究中心

1982.10.

繁殖

畜牧学 动物科学学组

印

安徽人民出版社

发 行

上海市科学技术协会资料组

1982年10月第1版 第1次印刷 1—6000

编写实验动物科学丛书缘起

近年来，随着生物学、医学以及农牧学科研工作的发展，我国实验动物科学工作已受到有关各方重视。决定筹设国家实验动物科学研究中心、在高等院校内兴办实验动物科学专业、组织人员出国参观考察、邀请国外知名学者来华讲学，凡此种，对推动本学科事业的发展，提高专业工作者的水平，都起了良好的作用。但是，由于我国从事这一专业人员本来不多，十年内乱，更造成“青黄不接”的局面。“后继有人”的问题显得十分突出。如何使从事这一专业的各级技术人员，特别是直接从事实验动物饲养繁育管理技术工作的初级和中级技术人员获得系统的、现代水准的专业知识，实为当务之急。而在这一培训教育工作中，合乎标准的教材对保证教学质量又起着关键性的作用。此外，国内有关实验动物的书籍也极为缺乏，因此，学组同仁有鉴于此，便在市科委的领导和支持下，通过酝酿讨论，拟订了系统性的选题，决定分批编写实验动物科学丛书出版，试图弥补目前没有教材与缺乏参考书的状况。这套丛书分请有专长的同志执笔，陆续印行。读者对象为从事本专业工作或涉及实验动物工作的各级科技人员，推荐为办学的教材，及供广泛有关工作者作为参考之用。

编写丛书是一项尝试性的工作。限于水平，我们不可能做得尽善尽美。抛砖引玉，实所至希。尚祈海内同道给予支持。

上海市畜牧兽医学会实验动物科学学组

1982年11月

目 录

前 言

一、近交系的培育

A. 降低动物遗传的杂合性

1. 培育遗传性纯化的近交系方法…………… (3)
2. 近交系数…………… (4)
3. 近交过程因遗传变异而产生亚系…………… (5)

B. 近交衰退

1. 有害隐性基因的暴露…………… (7)
2. 纯合性引起的衰退…………… (7)
3. 多基因之间丧失平衡…………… (7)

C. 近交系的保持

1. 保证每个动物身份明确…………… (8)
 - a. 动物标记…………… (8)
 - i. 耳记…………… (8)
 - 甲, 楔状三角剪口…………… (8)
 - 乙, 以打孔钳穿洞或切口为记…………… (8)
 - 丙、刺花…………… (9)
 - ii. 趾记…………… (9)
 - iii. 其它…………… (9)
2. 记录…………… (9)

a. 表达动物个体的记录.....	(9)
i. King氏记录法.....	(9)
ii. 林氏记录法.....	(10)
b. 牌记.....	(11)
c. 记录用卡参考资料.....	(11)
i. 美国Wistar研究所用卡.....	(11)
ii. 日本实验动物研究会资料.....	(11)
iii. 林氏用卡	
上海第二医学院	
上海市免疫学研究所	(11)
d. 家系遗传图.....	(11)
3. 按选定的近交方式进行繁殖.....	(11)
4. 配种雌雄比例.....	(14)
5. 争取保持合适恒定的外环境.....	(20)
6. 要有高度负责的管理技术人员.....	(20)
D. 近交系的亚系	(20)
E. 近交系动物的大量生产	(22)
F. 品系命名	
1. 命名对象.....	(22)
2. 符号用字.....	(23)
3. 亚系的形成.....	(23)
4. 亚系的命名.....	(23)
5. 同类系.....	(24)
6. 因寄奶、卵或卵巢移植所形成的亚系.....	(25)
7. 复合亚系符号.....	(25)
8. 近交代数的表示.....	(26)
9. 品系符号的优先权.....	(26)

- 10. 冰冻保存近交系的命名..... (26)
- 11. 应使用公布的全称, 不能随便缩写..... (26)
- 12. 杂交系 F_1 的命名..... (27)
- 13. 已公布为公认的品系缩写..... (27)
- 14. 重组近交系..... (27)

G. 选择反应

- 1. 遗传率..... (28)
- 2. 选择差数..... (29)
- 3. 抑制选择反应的因素..... (31)
 - a. 缺乏遗传变异..... (31)
 - b. 生育力低..... (32)

H. 质量、数量以及阈值性状的选择

- 1. 质量性状..... (32)
- 2. 数量性状..... (37)
- 3. 阈值性状..... (39)

I. 选择方法

- 1. 个体选择..... (39)
- 2. 家系选择..... (40)
- 3. 家系内选择..... (40)

J. 生育力的选择..... (40)

二、杂交一代 (F_1) 的培育..... (41)

三、封闭群 (非近交群) 的培育

A. 生物适合度..... (43)

B. 近交系数..... (43)

四、特殊遗传性动物的培育

A. 突变动物

1. dw—dwarf (侏儒) (47)
2. hr—hairless (无毛) (47)
3. gl—grey-lethal (灰色致死基因) (48)
4. ob—obese (肥胖症) (48)
5. dy—dystrophia muscularis (肌萎缩症) (48)
6. rd—retinal degeneration (视网膜退化) (49)
7. dl—dilute-lethal (淡化致死基因) (49)
8. Pt—pintail (针尾) (49)
9. Cat—cataract (白内障) (49)
10. W—white spotting (显性白斑) (49)
11. nu—nude (裸) (49)

B. 具有天然标志的动物

1. 毛色标志 (50)
 - a. 影响毛色的主要基因组合 (50)
 - i. A、B、C的组合 (51)
 - ii. d等位基因 (51)
 - iii. p等位基因 (51)
 - iv. s等位基因 (51)
 - b. A、B、C的复等位基因
 - i. A复等位基因 (52)
 - ii. B复等位基因 (53)
 - iii. C复等位基因 (53)
2. 细胞学标志及其他 (54)

C. 同质动物与同类系	(54)
D. 特殊遗传性品系的保种	
1. 有生活力与生育力的显性突变	(57)
2. 有生活力与生育力的隐性突变	(57)
3. 致死与不育的隐性突变	(58)
a. 给予适当的生活环境	(58)
i. 饮食调理	(58)
ii. 窝与垫料的调理	(59)
iii. 寄奶或哺乳期雌雄分居	(59)
iv. 激素处理	(59)
b. 杂合体的遗传检测	(60)
c. 利用连锁标志基因	(62)
d. 平衡致死基因的方法	(65)
e. 卵巢移植	(65)
f. 人工授精	(67)
g. 冰冻保存	(67)
h. 染色体异常	(67)
编后语	(68)
主要参考文献	(69)

前 言

目前一般人对实验动物还缺乏正确的概念，以为凡是供作实验用的动物就叫做“实验动物”，而与“实验用动物”混淆起来。其实目前作为实验用的动物包括了人工饲养的家畜家禽等经济生活、观赏动物、野生动物，以及本课题所要讲的“实验动物”三大类。那末，专门养殖供作实验用的动物是否就叫做“实验动物”呢？对这个问题不能予以完全肯定的回答。因为从现代实验动物科学的角度看，是否算为“实验动物”要取决于动物的质量是否符合实验动物科学的要求。如果确是由人工饲养供作实验之用，但动物的内在环境与外在环境完全没有以现代实验动物科学的要求来加以控制的话，这与一般经济生活动物、观赏动物又有什么两样呢？所以这类动物严格说来也不能看作实验动物。人们对实验动物的逐步认识已近八十年的历史。在本世纪初，一些研究肿瘤的科学工作者们在使用动物做实验中认识与奠基了实验动物这门科学。由于老鼠自发肿瘤同种移植的失败，借助于1900年孟德尔遗传学基本原理的重新发现，使科学工作者认识到老鼠肿瘤同种移植不能普遍成功是由于杂种个体的遗传差异，因此，根据孟德尔的遗传分离与自由组合法则，用近亲繁殖的方法，来培育遗传基因趋于纯化的“实验动物”，为使用动物机体作为实验对象的一切科学研究创造了更具科学性地进行动物实验的新时代。“遗传基因纯化”的动物，也就是国内常称之为“纯种动物”，这个名称当然是不很确切的；因为采用目前这种近交办法不可能得到绝对的“纯

种”。但这类近交系的“纯种动物”又不同于一般非近亲交配的畜牧学或民间所谓的“纯种”，前者与后者在遗传纯合化的程度上是大不相同的。近交虽然不能达到绝对纯合，但能够达到基本纯合，而具有高度科学价值的，下面将要作详细的叙述。

实验动物要求具有高度标准化，要达到这水平不是很容易的，既要求内在环境标准化，即遗传标准化；还要求外在环境标准化，譬如微生物、营养以及一切外环境标准化。只有这样才能使实验动物标准化、规格化，使品系内个体间的均一性高、实验的可重覆性强，才能保持不同品系动物的特性以及各种特殊的动物模型，等等。从而使实验动物培育成为好比精密仪器的活体，迥然与天然动物从性质与科学意义来看都是不同的。现代的实验动物在分类上可分两个方面，一个是从遗传学角度分类，如近交动物、杂交动物、非近交动物、基因突变动物、嵌合体动物以及一般杂种动物等；另一个是从微生物学角度分类，如无菌动物、悉生动物、无特定病原体动物以及普通污染动物等。本课程专门从遗传学分类角度来讨论实验动物的育种繁殖。

一、近交系的培育

这是根据孟德尔自交遗传分离和遗传自由组合的原理，让动物在人工控制下有系统地进行近亲交配繁殖，由于杂型合子逐代的遗传分离，从而逐渐提高个体与群体的基因纯合率。纯度提高的快慢，与所进行交配动物的亲缘远近有直接关系，父本与母本亲缘关系越近则纯度提高得越快。

A. 降低动物遗传的杂合性 自然界的动植物在遗传上一般都是杂合体，故最初培育近交系动物都是取源于杂种，换句话说也就是取源于异型接合体的动物。既是高等雌雄异体的动物，当然谈不上什么“自交”，只能采用近亲交配的形式。

1. 培育遗传性纯化的近交系方法 近交繁殖一般采用全同胞兄弟姊妹或亲子——子女与年青父母进行交配的两种形式，以前一种交配形式较为方便而多采用。如果用杂种亲本作为基代开始采用上述近交方式，至少要连续繁殖二十代才初步育成了近交系；因到此时基本接近纯化，品系内个体间的差异也很小。在二十代以前，尽管是执行着严格的近亲交配制度，但这些动物不能称为“近交系”。在育种过程中，如遇到同窝缺一性别而无法成配，而该窝动物又确为重要，非留不可，则可与非同窝的全同胞配种，因它们的父母是一致的；其所生的子代的代数可以晋级，即如果交配亲本是第十代，所产的子代可晋级为十一代。如果同胞缺配，在不得已的情况下也可与亲一代回交作为过渡，其所生的子代的代数不晋级，以后即恢复同胞兄妹交配形式进行。如果与旁亲交配，则所生的子代的代数要退回到他们(指旁亲交配的亲本)共同祖先的代数，因为所生子

代异质基因相遇的组合可能恢复到其共同祖先级。如此类推。这样情况，万不得已不采用。到二十代后，不但还有少量杂型基因，而且存在抽样误差，还可能发生自然突变；所以，只要品系存在，不管已经多少代，都要保持近亲交配，何况绝对纯合是不存在的；而且还可能有突变的发生。

近交系数 近交系数通称为 F (Wright, 1921) 可用以计算在一定的近亲交配形式下各代减少异质基因的百分数，从而可以大约知道不同代次纯化程度。如以全同胞兄弟姊妹交配形式，其每进一代异质基因减少19%。如果以子女与年青父母交配，对常染色体来说也同样取得19%的效率；而对与性连锁的基因来说，则减少杂合率更高，接近29%。当亲缘稍远则近交系数就显而降低，如以亲堂表兄弟姊妹交配形式，则每进一代近交率仅上升8%。如以半同胞交配形式近交系数上升率为11%。由此可以看到交配亲本亲缘越近效果越好。有了近交系数，对不同亲缘交配形式，其不同代次相应纯度的理论值就很容易计算出来。如采用全同胞交配形式，其每进一代的近交系数上升率是19%，即到子一代时杂合性减少了19%，尚留81%；到第二代时将再减少第一代81%杂合性的19%，约等于15%，于是到第二代时杂合性将减少19% + 15% = 34%。如此类推。当然，这些数值仅是大约接近正确的理论值。据Falconer(1960)的研究认为头几代数值不恒定，以全同胞兄妹交配为例，前四代近交系数上升率分别为25%、17%、20%和19%，以后每代上升率是个恒定值，为19.1%。Falconer还提供一便于计算的公式， $F_n = 1 - (1 - \Delta F)^n$ ， n 是近交代数， ΔF 是每进一代的近交系数上升率。例，如果繁殖了十代， ΔF 是19%，则：

$$F_{10} = 1 - (1 - 0.19)^{10}$$

$$=1-(0.81)^{10}$$

$$=1-0.1216$$

$$=0.8784$$

$$=87.84\%$$

也就是说到第十代纯度可达到 87.84%，还有 12.16% 是杂合的。全同胞兄妹或亲子交配前二十代的近交系数计算状况参看表一。从表一可看到第二十代纯合度的理论值可达 98.6%，但

表一 前20代全同胞兄妹或亲子交配的近交系数

代数	F	代数	F
0	0.0	11	.908
1	.250	12	.926
2	.375	13	.940
3	.500	14	.951
4	.594	15	.961
5	.672	16	.968
6	.734	17	.974
7	.785	18	.979
8	.826	19	.983
9	.859	20	.986
10	.886		

(取于 Falconer, 1960)

实际情况不一定如此。然而纯与不纯仅从代数来说明还不足为凭，还有许多纯度检测的方法来加以鉴定。

3. 近交过程因遗传变异而产生亚系 以近交繁殖形式不断进行下去，由于异型合子的基因分离、突变的产生以及抽样误

差等都会造成近交过程中的遗传趋异而产生亚系。化分成亚系的多少与基代的杂合性程度有直接关系，基代状况越是杂，亚系趋分得越是多；否则反之。亚系产生还与留种家系分支时的代数有关，代数越早就分支，产生亚系的机会就越大，质的区别也越大；晚分则亚系产生的机会就越小，而且在质的区别也越小。因早期种群中杂合性高，晚则反之。此外，分支留得越多，当然亚系也就相应多。Bailey (1959) 报告，通过对小鼠的骨骼六个特征的测量，发现同胞兄妹近交三十多代的 $C_{57}BL/6$ 小鼠和七十八代的 $BALB/c$ 小鼠两个品系分别都得到两个亚系。Hamer (1955) 发现 $C_{57}H/Bi$ 近交系小鼠的肝脏 β -尿苷酸化酶的水平高低分成两个亚系，并不知道是受单个的基因控制。McLaren 和 Michie (1954, 1955) 发现椎骨数目不同而分出 $C_{57}H$ 的亚系。有从研究二十七个骨骼的特征的趋异分 $C_{57}BL$ 的亚系于长期近交之后，并分出 $C_{57}BR$ 的亚系于第九代；前者可能为突变，后者可能为杂合性的分离 (Deol 等; 1957; Carpenter 等, 1957)。

分为亚系曾定一条规则，全同胞近交从第八至十九代开始分支，在同一实验室继续再分别近交十二或更多代数便可认为建立了亚系。或是动物转移给别的单位长期繁殖，如有可检的遗传变异，也可成为另一亚系。此外，凡遗传性发现变异者，当然也就建立了亚系。

因此，亚系之间的遗传性应视为不均一的，亚系本身内部个体间的遗传性应该是相对均一的。亚系与亚系之间交配其代数要退回到它们分支时共同祖先的代数。如果与无亲缘关系交配则其子代近交系数要降到 0。

B. 近交衰退 近亲交配常常造成保持正常生物适合度的

基因组合受到不同程度的破坏，出现了某些不利的性状效应，诸如体形大小、生长率、寿命、对疾病的感受性、生活力、体力以及生殖力等，这就是所谓的“近交衰退”。所以，从杂种作为基代开始培育近交系，要尽量多保留来源于同基代动物的不同支系的后代，经过几代近交后，可能某些支系便失去生殖力而断种；有的支系可能影响不大而得到保存下来，终于育成近交系。很清楚，留的支系与个体越多，成功的可能性就越大；但是留量是受到人力、物力的限制，这欲望是不可能满足的。至于各线全军覆没的事也是有的，所以育种在某些方面是很艰苦的，必须有顶得住失败的决心，更必须有成功的信心。引起近交衰退有下面一些原因：

1. 有害隐性基因的暴露 一般病态的突变基因绝大多数都是隐性的，所以处于杂合状态时是不表现病态或不利的性状。经过一段近亲繁殖，纯合的基因逐渐增多，于是有害的隐性基因相遇，出现了不利的性状而造成育种失败。

2. 纯合性引起的衰退 除隐性有害基因外，可能纯合性本身也带来不利，使动物失去正常最低水平为保持足够生物适合度所必需的杂合状态，从而影响生活力。

3. 多基因之间丧失平衡 许多基因各自产生微小的效应，共同作用于机体的发育与生长。自然选择有利于这些多基因的组合而具有平衡作用的多基因系统，产生具有生物适合性的动物；而近交可能造成这平衡的破坏。近交动物的表型变异可由于遗传和环境变异两个原因，所以动物出现表型变异可能并非遗传性的不同，而是由于环境因素。高度纯化的动物在它们发育生长过程对不良环境因素的调节适应能力很差。由于不利的基因组合可致动物衰弱或有时也可致发育的某些异常与障碍。




C. 近交系的保持

1. 保证每个动物身份明确 为保证辨认每个动物的身份，必须做好每个动物的标记与记录。品系内外每个动物都绝对不能弄错，否则将造成混乱、基因污染，以至育种失败，前功尽弃。不但浪费了人力物力，影响有关实验，更追不回损失的时间。所以要做好下列事项。

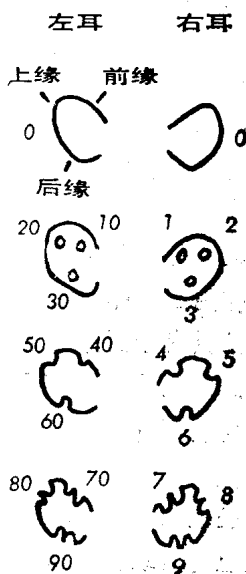
a. 动物标记

i. 耳记

甲、楔状三角剪口 以老鼠为例，作耳记最简便的方法是用剪刀在耳朵的前缘、上缘或后缘剪成楔状三角缺口为记，由于记认组合不多，常出现重复，但因有笼盒牌子和存档材料的记录，以及细心负责的管理，可以保证鉴别个体身份的安全。

这种耳记可用文字、记号或编数码进行记录，前两较安全，而尤以记号为简便、且形象化。如“左前”——, “右上”——, “左后右前”——, 其余类推。

乙、以打孔钳穿洞或切口为记，用打孔钳应用于耳记，可由不同位置的穿洞或作耳缘半圆切口，以及双耳的组合，能编为0~99号码，如图一。右耳为个位数，左耳为十位



图一 耳记