

曹愿,岳秉飞,柳全明,等. 大小鼠模型命名方法与规则简介 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(4): 117-120,141.
Cao Y, Yue BF, Liu QM, et al. The introduction of nomenclature and rules for rat and mouse models [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(4): 117-120,141.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.04.018

大小鼠模型命名方法与规则简介

曹 愿,岳秉飞,柳全明,范昌发*

(中国食品药品检定研究院 实验动物资源研究所,北京 102629)

【摘要】近年来,随着生命科学以及生物医药工程技术的迅猛发展、基因编辑技术的突破,建立了越来越多的大小鼠模型动物,并广泛应用于基础研究中,如肿瘤学、传染病学、免疫等的研究。模型动物资源总量不断增加,模型动物命名不规范统一,给模型动物管理、国际交流和知识产权的保护带来一些困扰。本文以美国 JAX 实验室命名规则为基础,较详细的介绍了常见的模型动物(如大鼠、小鼠)的命名方法,并对不同类型模型的命名方法进行举例说明,以期建立符合国际规范、便于国际交流的模型动物命名方法。

【关键词】大鼠;小鼠;动物模型;命名法

【中图分类号】R-33 【文献标识码】A 【文章编号】1671-7856(2020) 04-0117-04

The introduction of nomenclature and rules for rat and mouse models

CAO Yuan, YUE Bingfei, LIU Quanming, FAN Changfa*

(Institute for Laboratory Animal Resources, National Institute of Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

【Abstract】Recent rapid developments in life sciences and biomedical engineering technology, as well as breakthroughs in gene editing technology, an increasing number of rat and mouse models have been established and widely applied in basic research, including oncology, infectious diseases and immunology research. Although the total amount of animal model resources is increasing constantly, there is no unifying standard nomenclature, which makes the management of model animals as well as international exchange and intellectual property protection difficult. This paper is based on the rules of the JAX laboratory in America and summarizes the nomenclature of common model animals (rat and mouse) in detail. Examples of different types of models are given in order to establish nomenclature and rules that are in compliance with international norms and exchange.

【Keywords】rat; mouse; animal model; nomenclature

遗传修饰动物是指通过人工诱发突变或者使用现代基因工程手段,如转基因、基因打靶或者基因组编辑技术等,人为地修饰、改变或者干预生物原有 DNA 的遗传组成,并且能稳定遗传的新品系,包括转基因动物、基因敲除动物、基因定点突变动物、诱变动物等。遗传修饰动物用途广泛,不但能用于整体水平和组织器官水平的研究,还能深入

的细胞和分子水平研究提供工具,是疾病发病机制、药物筛选及临床医学研究的理想实验体系。

近年来,包括中国在内的全球范围内,遗传修饰动物使用范围不断扩大,构建遗传修饰动物的技术手段也在不断更新,由经典的干细胞打靶(ES cell target)技术,到人工锌指核酸酶(zinc finger nucleases, ZFN)技术,到类转录激活因子效应物核

【基金项目】创新生物技术药评价及标准化研究(2018ZX09101001);新发突发重大传染病动物模型的构建及标准化(2017ZX10304402-002)。

【作者简介】曹愿(1990—),女,硕士,研究方向:模型动物构建。E-mail: caoyuan0512@163.com

【通信作者】范昌发(1970—),男,博士/研究员,研究方向:疾病动物模型研究。E-mail: fanchf@nifdc.org.cn

酸酶 (transcription activator-like effector nucleases, TALEN) 技术, 一直发展到目前广泛使用的 CRISPR/Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9) 技术等^[1]。随着模型动物种类和数量的不断积累, 国际交流频繁, 模型动物经济价值凸显等, 逐渐暴露出模型动物的命名混乱、命名缺乏统一规律等问题, 给国际间同行交流、知识产权保护带来困难。在笔者实验室内, 也曾发生因命名前后不统一, 导致模型构建与生产繁殖管理中出错、以及同一种模型在不同的论文中采用不同的命名问题, 增加了与国际间同行交流的难度。

美国杰克逊实验室 (The Jackson laboratory, JAX) 是全球著名的小鼠模型资源保存与研究机构, 该机构在模型研究工作领域取得的成就对全球实验动物行业影响深远, 其产生的观点与方法为业界广为学习与借鉴^[2]。本实验室在与该机构长期交流过程中, 学习和采纳了该实验室对模型动物命名的方法。本文结合自身工作实际, 对美国 JAX 实验室的模型动物命名体系给予简要介绍, 以期对模型动物命名提供参考方法, 促进建立符合国际规范的模型动物命名体系, 为同行国际交流, 模型知识产权保护奠定基础。鉴于近远交系、自发突变或诱导突变、转基因鼠模型、基因敲除/敲入四个类型是目前使用最为广泛的模型动物类型, 本文也侧重介绍此类模型的命名原则。

1 命名体系

美国 JAX 实验室作为世界上实验鼠最多的实验室之一, 其品系目前占世界的 3/4, 是全球顶尖的实验小鼠供应机构^[2], 并且是目前世界上规模最大, 最具有影响力的资源库, 其命名方法是根据小鼠遗传命名标准化国际委员会 (International Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice) 制定的^[3]。其所有的小鼠表示方法中均用“J”所有表示。

1.1 近交系和远交系

近交系是经连续 20 代 (或以上) 的同胞兄妹交配 (或亲代与子代交配) 繁育而成, 近交系数应大于 99%, 品系内所有个体都可追溯到一对共同祖先。如 C57BL/6J (简称 B6, 如图 1), 其中, C57BL 表示小鼠亲本的背景, 6J 表示亚种。其子代 F1 表示方法如图 1 所示。远交系是在一定群体内, 以非近亲

交配方式繁育的动物品系, 且连续 15 代不从外部引入新的动物种群。如 ICR 小鼠和昆明小鼠。图 1 近交系中, 如果母本为 C57BL/6 (简称 B6), 父本为 129S1/SvImJ (简称 129S), 那么其后代 F1 命名为 B6129SF1/J。同样的, 如果将表 1 中, C57BL/6 - *Kdr*^{em1(hKDR)}/NIFDC (简称 hKDR, 母本) 与 B6 - *Rag2*^{em5}/NIFDC (简称 *Rag2*^{2-/-}, 父本) 交配, 那么得到的 F1 命名为 hKDR*Rag2*^{2-/-}F1/NIFDC。对于不同代的基因工程小鼠, 只需将 F1 改为对应的代次。

1.2 自发突变或诱导突变

自发突变是由于生物体内的正常代谢产物或自然环境、物理、化学或生物等因素引起的突变, 诱导突变是用放射性各种化学诱变剂诱导的基因缺失和突变^[3-4]。在命名时, 基因全名不用斜体, 基因符合常用斜体表示, 由 2~4 个字母和阿拉伯数字表示, 首字母大写, 如 *Es1*、*B2m*、*Myc*、*Tyr* 等。在等位基因中, 隐性基因以小写字母开头并用上标表示, 显性、半显性和共显性基因的符号以大写开头, 然后是小写字母, 如 *Mclr*^e 表示 *Mclr* 基因的黄色隐性突变, *MclrE-so* 表示浅黑色显性突变^[5]。

自发或诱导突变命名方法相同, 在品系背景后用连字符将受影响的基因连接起来, 而受影响的等位基因用上标表示, 如图 2 所示。

1.3 转基因模型

转基因模型是利用现代分子生物学手段, 通过将外源性目的基因整合到动物基因组中, 以获得表达能稳定遗传该外源基因的动物的一门技术。其命名方法如图 3 所示, 将受体与供体的遗传背景分别用缩写表示, 其中, “.”表示同源或初期同源, 回交到受体近交系 ≥ 5 代, Tg 表示转基因 (transgene), 括号内表示转入基因的启动子及基因, 后面是筛选所需的细胞系及实验室代码。如果使用转座子系统制备转基因小鼠, 那么命名时需要在 Tg 后面加上 Tn (transposable element), 括号内包括所使用的转座子系统缩写及构建的载体结构, 二者用“-”括连接, 如 B6.Cg-TgTn (sb-lacZ, GFP) IF2Jtak/JtakRbrc, 其中, sb 表示 sleeping beauty^[6]。

1.4 基因敲除/敲入模型

基因敲除/敲入是指通过一定的技术手段, 将机体特定的基因失活、缺失或插入一定的外源性基因, 通过同源重组, 使新整合的基因获得表达的技术。基因敲除/敲入模型命名方法如图 4、5 所示, 其中, 对于靶向修饰方式 (上标), tm (targeted

mutation)表示通过 ES 细胞打靶获得的品系, em (endonuclease-mediated mutation)表示通过 TALENs 或 CRISPR/Cas9 等核酸酶系统介导的基因修饰品系。

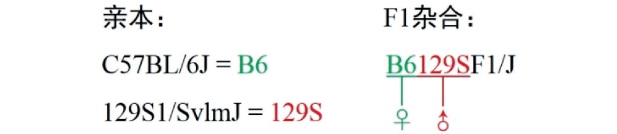


图 1 近交系及 F1 小鼠命名

Figure 1 Nomenclature for inbred and F1 hybrid

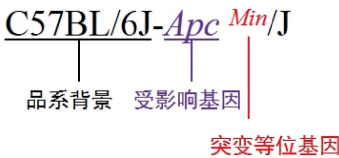


图 2 自发或诱导突变模型动物的命名

Figure 2 Nomenclature for spontaneous or induced mutation models



图 3 转基因模型命名

Figure 3 Nomenclature for transgenic models

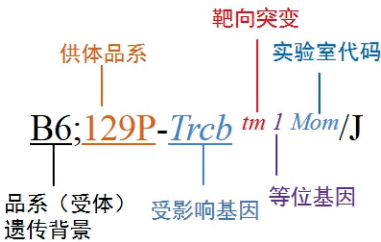


图 4 ES 细胞打靶的基因/敲入模型命名

Figure 4 Nomenclature for ES targeting/knock in models

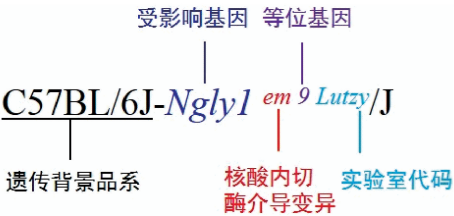


图 5 核酸酶介导的基因/敲入模型命名

Figure 5 Nomenclature for endonuclease-mediated/knock in models

1.5 其他类型模型

由于模型动物种类繁多,除了上述列举类别外,还有其他类型的模型。由于其使用范围相对较小,本文不再做介绍。

在模型动物命名中,位于最后字母一般代表保存该品系的实验室,比如上述 C57BL/6J-Nglylem^{9Lutzy}/J 小鼠,“J”,表示该品系为美国 JAX 实验室保存,而有的品名中,还有一个实验室代码,比如“Lutzy”表示该模型由 Lutzy 实验室原创,后来转移或者捐赠给 JAX 实验室。美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 资助项目产生的模型资源,要求第三方资源库保存资源,以便于后续研究者使用或者验证使用结果,捐赠是美国 JAX 实验室获得小鼠资源的重要渠道,故很多模型命名中含有原创实验室代码,体现对原创者知识产权的尊重。下文中举例本实验室自主构建的部分模型,本单位即为模型构建单位,又是模型资源保存单位,故命名中仅仅含有“NIFDC”字样。

2 基因编辑鼠的一般简写方式

2.1 基因敲除

基因敲除分别用加减号上标来表示野生型和突变型。KO (Knock out) 纯合子用 Gene^{-/-}表示,如 P53^{-/-};杂合子用 Gene^{+/-}表示,如 P53^{+/-};野生型对照用 Gene^{+/-}或者 WT (wildtype) 表示。

2.2 基因敲入

基因敲入的简写通常将敲入的原件写在上标中,如 Shh 基因 E177 A 点突变杂合子为 Shh^{E177 A/+},如果 Shh 基因敲入报告基因或 Cre 重组酶基因,则可以写成 Shh^{EGFP/+},或直接写成 Shh-EGFP、Shh-Cre。

2.3 转基因

转基因一般直接写出表达的基因结构。如 Villin promoter 驱动 EGFP 报告基因的转基因小鼠可以表示为 Vil-EGFP。

2.4 条件性敲除

CKO (Conditional knock out) 纯合子用 Gene^{flox/flox} 或 Gene^{fl/fl} 表示,杂合子用 Gene^{flox/+} 或 Gene^{fl/+} 表示。如果与体内广泛表达 Cre 或生殖系表达 Cre 工具鼠交配后获得的全身性敲除小鼠,那么可以按照敲除小鼠的规则简写。如果与组织特异性 Cre 小鼠交配,则可以写为 Gene^{flox/flox};Cre。例如, Tlr5 flox 小鼠分别与小肠上皮细胞 (IEC) 特异性 Cre (Vil-Cre)、DC 细胞特异性 Cre (CD11c-Cre) 交配的

表 1 不同类型模型命名举例
Table 1 Examples of different types of animal models

分类 Classification	模型简称 Abbreviation	正式命名 Officially name	遗传背景 Genetic background	基因 Gene	制作方法 Method	来源 Original
自发突变 Spontaneous mutation	—	MRL/MpJ-Fas ^{lpr}	MRL/MpJ	<i>Fas</i>	自发突变 Spontaneous mutation	JAX ^[7]
转基因 Transgene	C57-c-Ha-ras	B6.ICR-Tg(c-Ha-ras) 3/NIFDC	C57BL/6	<i>c-Ha-ras</i>	TG	NIFDC ^{*[8]}
	TIM4-EGFP	C57BL/6-TgTn(pTol2-MCS-EGFP, CAG-hTIM4) 3/NIFDC	C57BL/6	<i>TIM4</i>	TG	NIFDC
ES 打靶 ES targeting	P53 ^{+/-}	B6- <i>Trp53</i> ^{tm1} /NIFDC	C57BL/6	<i>P53</i>	KO	NIFDC ^[9]
	R26-hSCARB2	C57BL/6- <i>Scarb2</i> ^{tm3} (<i>hSCARB2</i>)/NIFDC	C57BL/6	<i>SCARB2</i>	KI	NIFDC ^[10]
CRISPR/ Cas9 技术 CRISPR/Cas9 technology	Cd47 ^{+/-}	SD-Cd47 ^{em3} /NIFDC	SD	<i>Cd47</i>	KO	NIFDC
	Rag2 ^{-/-}	SD-Rag2 ^{em4} /NIFDC	SD	<i>Rag2</i>	KO	NIFDC
	Rag2 ^{-/-}	B6-Rag2 ^{em5} /NIFDC	C57BL/6	<i>Rag2</i>	KO	NIFDC
	hKDR	C57BL/6-Kdr ^{em1} (<i>hKDR</i>)/NIFDC	C57BL/6	<i>Kdr</i>	KI	NIFDC
	R26-hDPP4	C57BL/6-Dpp4 ^{em2} (<i>hDPP4</i>)/NIFDC	C57BL/6	<i>Dpp4</i>	KI	NIFDC ^[11]
条件性敲除 Conditional knock out	Dlc1 ^{fl/fl}	B6-Dlc1 ^{em2} /NIFDC	C57BL/6	<i>Dlc1</i>	CKO	NIFDC
	CD36 ^{fl/+}	B6-CD36 ^{em3} /CQMU	C57BL/6	<i>CD36</i>	CKO	CQMU ^[12]
	APC ^{fl/fl}	B6-Apc ^{tm1Tyj} /J	C57BL/6	<i>Apc</i>	CKO	JAX

注：*：中国食品药品检定研究院。
Note. *，National Institutes for Food and Drug Control.

子代中发生基因敲除的纯合子小鼠可以分别表示为 Tlr5^{fl^{ox}/fl^{ox}}；Vil-Cre 和 Tlr5^{fl^{ox}/fl^{ox}}；CD11c-Cre。或者也可以这样表示：Tlr5^{ΔIEC}和 Tlr5^{ΔDC}。

3 不同类型的模型命名举例

为了更好的应用命名规则,本文特列举了部分不同类型的动物模型,说明其命名方法,具体如表 1。表中所列模型多数为我们自建的模型,希望通过不同类型的动物模型命名实例,使越来越多的科研工作者能够熟知并了解模型,同时规范了模型的命名,将其更好地应用于科研。

4 总结

在人类疾病的研究中,动物模型在其中一直起着非常重要的作用,不同的模型用于研究某些特定的疾病。在实验中,除了遵循 3R 原则以外^[13],还必须结合实验目的选取合适的动物模型。

此外,模型动物的数量及类型不断增加,必然会加大模型动物的管理难度。合理规范的命名有利于简化管理,也有利于国际及国内实验室之间的交流。本文结合美国 JAX 的命名方法,以及自身工作经验,分近交系/远交系、自发/诱导突变、转基因鼠、基因敲除/敲入等四个主要类别进行了命名规

则的介绍,同时,还以本实验室自主建立的模型为例,阐明模型动物的命名方法。对于其他更多种类的动物模型,由于与模型构建、使用中的规范化相关,因此在文中没有详细列出。在实际研究生产中,需要很多种基础但又是模型动物科学发展必不可少的工作,比如资源保存规范化,基因型鉴定的规范与标准化等。模型动物模型的命名规范化作为基础工作之一,也会随着科技的进步需要不断更新,在此,我们把自己的经验总结出来,希望对同行有一定的参考价值,共同促进模型动物学科发展。

参考文献：

[1] 朱佩琪, 蒋伟东, 周诺. CRISPR/Cas9 基因编辑系统的发展及其在医学研究领域的应用 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(2): 116-123.
[2] 方陵生. 老鼠实验探索人类疾病奥秘 [J]. 世界科学, 2007 (7): 11-13, 15.
[3] 袁健, 刘胜学, 刘晋伟, 等. 小鼠淋巴瘤 L5178Y 细胞 tk 基因自发分子突变研究 [J]. 癌变·畸变·突变, 2005, 17(5): 261-264.
[4] 孙岩松, 杨晓. ENU 诱导点突变——大规模基因突变和功能研究 [J]. 生物工程学报, 2001, 17(4): 365-370.
[5] 小鼠(Mouse)遗传命名规则(1) [J]. 癌变·畸变·突变, 2006, 18(2): 138.

- Exp Immunol, 2011, 166(1): 110–120.
- [10] Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. The challenges of primary biliary cholangitis: What is new and what needs to be done [J]. J Autoimmun, 2019, 105: 102328.
- [11] Bali G, Szilvósi A, Inotai D, et al. Comorbidity of localized scleroderma and primary biliary cholangitis [J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2018, 16(11): 1323–1327.
- [12] 姜小华, 仲人前, 方晓云, 等. 抗线粒体抗体 M2 抗原诱导小鼠原发性胆汁性肝硬化模型的建立 [J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(3): 202–204.
- [13] Tsuda M, Zhang W, Yang GX, et al. Deletion of IL-12p35 induces liver fibrosis in dominant negative transforming growth factor β receptor type II mice [J]. Hepatology, 2013, 57(2): 806–816.
- [14] Kawata K, Yang GX, Ando Y, et al. Clonality, activated antigen-specific CD8⁺ T cells, and development of autoimmune cholangitis in dnTGF β RII mice [J]. Hepatology, 2013, 58(3): 1094–1104.
- [15] Su EW, Moore CJ, Suriano S, et al. IL-2R α mediates temporal regulation of IL-2 signaling and enhances immunotherapy [J]. Sci Transl Med, 2015, 7(311): 311ra170.
- [16] Katsumi T, Tomita K, Leung PS, et al. Animal models of primary biliary cirrhosis [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2015, 48(2–3): 142–153.
- [17] Ueno Y, Ambrosini YM, Moritoki Y, et al. Murine models of autoimmune cholangitis [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2010, 26(3): 274–279.
- [18] Leung PS, Yang GX, Dhirapong A, et al. Animal models of primary biliary cirrhosis: materials and methods [J]. Methods Mol Biol, 2012, 900: 291–316.
- [19] Watanabe N, Kaminuma O, Kitamura N, et al. Induced treg cells augment the th17-mediated intestinal inflammatory response in a CTLA4-dependent manner [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0150244.
- [20] Galligan CL, Keystone EC, Fish EN. Fibrocyte and T cell interactions promote disease pathogenesis in rheumatoid arthritis [J]. J Autoimmun, 2016, 69: 38–50.
- [21] Deng G, Song X, Fujimoto S, et al. Foxp3 post-translational modifications and treg suppressive activity [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2486–2498.
- [22] Zhang W, Sharma R, Ju ST, et al. Deficiency in regulatory T cells results in development of antimitochondrial antibodies and autoimmune cholangitis [J]. Hepatology, 2009, 49(2): 545–552.
- [23] Concepcion AR, Lopez M, Ardura-Fabregat A, et al. Role of AE2 for pH regulation in biliary epithelial cells [J]. Front Physiol, 2014, 4: 413.
- [24] Salas JT, Banales JM, Sarvide S, et al. Ae2_{a,b}-deficient mice develop antimitochondrial antibodies and other features resembling primary biliary cirrhosis [J]. Gastroenterology, 2008, 134(5): 1482–1493.
- [25] Ma WT, Liu QZ, Yang JB, et al. A mouse model of autoimmune cholangitis via syngeneic bile duct protein immunization [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 15246.
- [26] Corpechot C, Poupon R, Chazouillères O. New treatments/targets for primary biliary cholangitis [J]. JHEP Rep, 2019, 1(3): 203–213.

[收稿日期]2019-11-08

(上接第 120 页)

- [6] International Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice. Guidelines for Nomenclature of Genes, Genetic Markers, Alleles, and Mutations in Mouse and Rat [EB/OL]. [2018–08.] <http://www.informatics.jax.org/mgihome/nomen/gene.shtml#tarm>.
- [7] Jimenez-Caliani AJ, Jimenez-Jorge S, Molinero P, et al. Treatment with testosterone or estradiol in melatonin treated females and males MRL/MpJ-Faspr mice induces negative effects in developing systemic lupus erythematosus [J]. J Pineal Res, 2008, 45(2): 204–211.
- [8] 周舒雅, 左琴, 刘甦苏, 等. C57-ras 转基因小鼠模型的建立 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(11): 1928–1934.
- [9] Wu X, Liu S, Lyu J, et al. Endogenous controls of gene expression in N-methyl-N-nitrosourea-induced T-cell lymphoma in p53-deficient mice [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 545.
- [10] Zhou S, Liu Q, Wu X, et al. A safe and sensitive enterovirus A71 infection model based on human SCARB2 knock-in mice [J]. Vaccine, 2016, 34(24): 2729–2736.
- [11] Fan C, Wu X, Liu Q, et al. A Human DPP4-Knockin Mouse's Susceptibility to Infection by Authentic and Pseudotyped MERS-CoV [J]. Viruses, 2018, 10(9): E448.
- [12] 苏春晓, 张晓玉, 曾晗, 等. 肝脏特异性 CD36 基因敲除小鼠的制备及鉴定 [J]. 中国生物工程杂志, 2018, 38(8): 26–33.
- [13] 史光华, 李麟辉, 吕龙宝, 等. 实验动物仁慈终点及安乐死的法规现状与思考 [J]. 实验动物科学, 2019, 36(2): 72–75.

[收稿日期]2019-06-11