Depuis la fin du 19e siècle, les généticiens tentent de perfectionner les méthodes de manipulation génétique. (...) Certaines percées dans les secteurs du clonage, de la cartographie chromosomique et du séquençage de l'ADN, de même que l'abondance de données concernant diverses espèces ont permis de révolutionner les procédés d'insertion d'ADN étranger dans les chromosomes d'un organimse hôte. Cette technologie d'insertion d'ADN étranger dans un génome hôte, mieux connue sous le nom de méthode de production d'animaux transgéniques, s'est imposée dans la pratique. On utilise le plus souvent à cette fin les souris, parce qu'elles sont économiques, simples à élever et à faire se reproduire, et qu'un grand nombre de données à propos de leur génome est accessible. De plus, la micromanipulation de cellules individuelles d'embyrons de souris est relativement simple quand on la compare à celle d'autres espèces.

L'ADN étranger peut être inséré dans le génome d'une souris de trois façons.

La première concerne le tranfert d'ADN par l'intermédiaire de rétrovisus recombinants, qui infectent des embryons de souris à différents stades de leur développement. Cette méthode comporte toutefois de nombreuses difficultés techniques, c'est pourquoi elle est assez peu utilisée pour la production régulière de souris transgéniques.

La seconde méthode, la plus courament employée depuis sa découverte il y a bientôt 25 ans, consiste en la microinjection d'ADN étranger dans le pronucléus d'oocytes, c'est-à-dire des cellules individuelles d'embryons fécondés de souris. Les embryons ainsi manipulés sont transférés dans les oviductes de souris femelles pseudo gestantes qui donneront naissance à des individus porteurs du transgène à diverse fréquence.

La troisème méthode se fonde sur la manipulation, en des sites précis des chromosomes, des cellules souches embryonnaires de souris. Les cellules souches sont pluripotentes et peuvent être à l'origine de nombreuses lignées cellulaires d'embryons si elles sont introduites dans des blastocytes receveurs. Généralement, les blastocytes donneurs et receveurs proviennent tous deux de souris de couleurs différentes : ce trait facilite l'identification des jeunes souriceaux, appelés chimères, dont le pelage est tacheté.