La manipulation génétique a été le but poursuivi par les généticiens depuis la fin du 19e siècle. [...] Les avancées en matière de clonage des gènes, de recherches sur les chromosomes, du séquençage de l'ADN et de données sur la reproductions de plusieurs espèces on atteint une nouvelle ère dans l'introduction d'ADN exogène à l'intérieur des chromosomes de l'espèce hôte. Cette technique, souvent connue sous le nom de « transgénèse animale » est devenue la méthode d'introduction d'ADN exogène, dans un génome hote, la plus populaire. Les souris sont fréquemment utilisées à cette fin puisqu'elle sont peu coûteuses, faciles à élever, et on dispose d'un grand nombre de données relatives à plusieurs gènes de celles-ci. De plus, la manipulation des embryons au stade 1 cellule est relativement facile à effectuer comparée à d'autres espèces.

De l'ADN exogène peut être introduite dans le génome de la souris de trois différentes façons.

La première méthode consiste à introduire l'ADN d'un rétrovirus afin d'infecter les embryons des souris à différents stades de leur développement. Cette méthode n'est toutefois pas très utilisée pour la prodution de souris transgéniques en raison de plusieurs problèmes techniques.

La deuxième méthode, qui est la plus utilisée depuis sa découverte il y a presque 25 ans, consiste en la micro-injection d'ADN exogène dans le pronucléus mâle des embryons au stade 1 cellule (ou ovocytes) des souris. Les embryons ayant été injectés d'ADN sont ensuite transférés dans l'oviducte d'une souris pseudo gestante, qui donnera naissance à une portée de souris dont certaines d'entre-elles seront porteuses du transgène.

La troisième méthode utilise la manipulation ciblée des cellules ES d'une souris au chromosome voulu. Les cellules ES, lorsqu'elles sont injectées dans les blastocytes, peuvent donner de nombreuses lignées de cellules de l'embryon. Habituellement, les blastocytes donneurs et receveurs sont obtenus des souris ayant des couleurs de pelage différentes, ce qui permet une meilleure identification des souris résultantes, appelées chimères. Celles-ci on des taches de couleurs différentes à différents endroits sur leur pelage.