La manipulation génétique est dans la mire des généticiens depuis la fin du 19e siècle. (...) Plusieurs avancées dans les domaines du clonage génétique, de la cartographie des chromosomes et du séquençage de l'ADN, de même que l'étendue des données recueillies sur l'accouplement d'une variété d'espèces, ont ouvert la voie à l'introduction d'ADN exogène dans les chromosomes d'espèces hôtes. Cette technologie, souvent appelée technique de transgénèse animale, est devenue la méthode la plus utilisée pour introduire de l'ADN exogène dans un génôme hôte. Pour y procéder, on se sert le plus souvent de souris, des sujets peu chers, faciles à entretenir et à accoupler et pour lesquels on possède un nombre important de données sur la génétique. La micromanipulation d'embryons de souris au stade 1 cellule est de plus considérée comme étant d'une relative facilité technique lorsque comparée à celle d'autres espèces.

Il existe trois façons d'introduire un ADN exogène dans le génome d'une souris.

La première méthode consiste à infecter, à différentes étapes de son développement, les embryons de souris à l'aide de rétrovirus recombinants contenant l'ADN exogène. Sujette à de nombreux problèmes techniques, cette technique n'est pas utilisée pour la production ordinaire de souris transgéniques.

Largement utilisée depuis sa découverte il y a 25 ans, la deuxième méthode nécessite la microinjection directe de l'ADN exogène dans le pronucléus d'un embryon au stade cellule 1 fertilisé (oocytes). Les embryons microinjectés sont ensuite transférés dans l'oviducte de femelles pseudo gestantes, qui donneront naissance à des souris portant le transgène à différents niveaux.

La troisième méthode est fondée sur la manipulation ciblée de cellules souches embryoniques (ES) de souris au loci de chromosome désiré. Les cellules ES sont pluripotentes et peuvent contribuer à de nombreuses lignées cellulaires d'un embryon normal lorsqu'elles sont injectées dans des blastocytes destinataires. De manière générale, les blastocytes donneurs et les destinataires sont prélevés de souris de couleurs différentes pour permettre l'identification subséquente des petits, appelés chimères, dont les fourrures se distinguent par leurs couleurs inégales.