

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020年7月2日 (02.07.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/133588 A1

- (51) 国际专利分类号: *G16B 20/00* (2019.01) [CN/CN]; 中国广东省广州市天河区粤垦路607号力达广场A2座5楼, Guangdong 510507 (CN).
- (21) 国际申请号: PCT/CN2019/071514 (72) 发明人: 赵书红(ZHAO, Shuhong); 中国湖北省武汉市洪山区狮子山街1号, Hubei 430070 (CN)。刘小磊(LIU, Xiaolei); 中国湖北省武汉市洪山区狮子山街1号, Hubei 430070 (CN)。杨翔(YANG, Xiang); 中国广东省广州市天河区粤垦路607号力达广场A2座5楼, Guangdong 510507 (CN)。李新云(LI, Xinyun); 中国湖北省武汉市洪山区狮子山街1号, Hubei 430070 (CN)。朱猛进(ZHU, Mengjin); 中国湖北省武汉市洪山区狮子山街1号, Hubei 430070 (CN)。项韬(XIANG, Tao); 中国湖北省武汉市洪山区狮子山街1号, Hubei 430070 (CN)。马云龙(MA, Yunlong); 中国湖北省武汉市洪山区狮子山街1号, Hubei 430070 (CN)。余梅(YU, Mei); 中国湖北省武汉市洪山区狮子山街1号, Hubei 430070 (CN)。
- (22) 国际申请日: 2019年1月14日 (14.01.2019)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权: 201811620927.X 2018年12月28日 (28.12.2018) CN
- (71) 申请人: 华中农业大学 (HUAZHONG AGRICULTURAL UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市洪山区狮子山街1号, Hubei 430070 (CN)。广州影子科技有限公司 (GUANGZHOU YINGZI TECHNOLOGY CO., LTD.)

(54) Title: RAPID AND STABLE METHOD FOR EVALUATING INDIVIDUAL ANIMAL GENOME BREEDING VALUES

(54) 发明名称: 一种快速稳定的动物个体基因组育种值评估方法

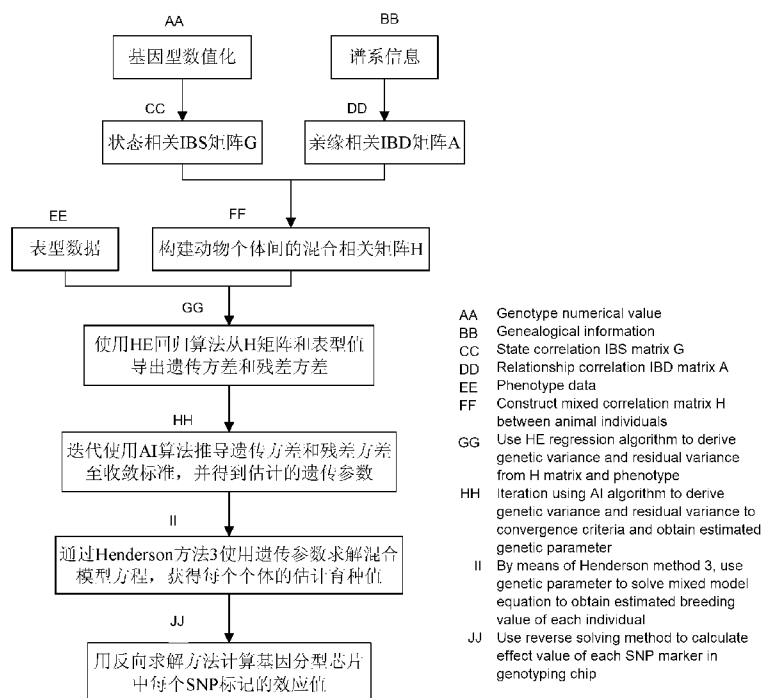


图1

(57) Abstract: Provided is a rapid and stable method for evaluating individual animal genome breeding values, relating to the field of animal breeding technology. The method uses HIBLUP to predict genomic breeding values using phenotype, genotype, and genealogical information, the final output comprising the estimated individual genetic value, the additive and dominant effect values of each individual, and the reverse parsing value of each genetic marker effect used in a genotyping chip. The method makes full use of genealogy, phenotype, and genotype information to predict the genetic value of each animal and the effect value of each SNP marker site, achieving



WO 2020/133588 A1

山街1号, Hubei 430070 (CN)。 王志全(WANG, Zhiquan); 中国广东省广州市天河区粤垦路607号力达广场A2座5楼, Guangdong 510507 (CN)。 尹立林(YIN, Lilin); 中国湖北省武汉市洪山区狮子山街1号, Hubei 430070 (CN)。

(74) 代理人: 沈阳东大知识产权代理有限公司 (SHENYANG DONGDA INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD); 中国辽宁省沈阳市和平区文化路三巷11号, Liaoning 110819 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

— 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

the most advanced genomic breeding value prediction and variance component estimation algorithm to achieve genomic selection.

(57) 摘要: 一种快速稳定的动物个体基因组育种值评估方法, 涉及动物育种技术领域。该方法采用HIBLUP使用表型、基因型和谱系信息进行基因组育种值的预测, 最终输出中包括估计的个体遗传价值、每个个体的加性效应和显性效应值以及用于基因分型芯片中的每个遗传标记效应的反向解析值。该方法全面利用谱系、表型和基因型信息来预测每个动物的遗传价值以及每个SNP标记位点的效应值, 实现最先进的基因组育种值的预测和方差组分估计算法而实现基因组选择。

说明书

一种快速稳定的动物个体基因组育种值评估方法

技术领域

本发明涉及动物育种技术领域，尤其涉及一种快速稳定的动物个体基因组育种值评估方法。

背景技术

随着覆盖整个基因组高密度单核苷酸多态性（SNP）基因分型技术的发展，基因组选择（预测）作为基因组统计分析的强大工具，被广泛应用于植物和动物育种中复杂性状的遗传价值（种用价值）预测和评估，以及在人类遗传学研究中的应用也越来越多。方差组分的估计可能是基因组选择过程中最耗时的部分。在基因组选择中流行的方差组分估计算法，例如 EMAI，需要迭代计算，并且每次迭代的计算复杂度非常高。以前的基因组选择程序需要计算基因组亲缘关系矩阵的逆矩阵，并且随着基因分型样本量的增加，计算时间也随之迅速增加。

发明内容

本发明要解决的技术问题是针对上述现有技术的不足，提出一种快速稳定的动物个体基因组育种值评估方法，基于 HE-AI 算法的 BLUP（即最优线性无偏预测）被称为 HIBLUP，HIBLUP 全面利用谱系、表型和基因型信息来预测每个动物的遗传（加性和显性效应）价值以及每个 SNP 标记位点的效应值，实现最先进的基因组育种值的预测和方差组分估计算法而实现基因组选择。

为解决上述技术问题，本发明所采取的技术方案是：一种快速稳定的动物个体基因组育种值评估方法，采用 HIBLUP 使用表型、基因型和谱系信息进行基因组育种值的预测，最终输出中包括估计的个体遗传价值、每个个体的加性效应和显性效应值以及用于基因分型芯片中的每个遗传标记效应的反向解析值；具体包括以下步骤：

步骤 1：将基因型进行数值化，基因型 AA、AB 和 BB 的编码分别为 0、1 和 2；分别使用 Henderson 列表法的谱系信息和 VanRaden 方法的基因组信息构建个体之间的关系 A（亲缘相关 IBD）矩阵和 G（状态相关 IBS）矩阵，然后根据 A 矩阵和 G 矩阵的信息，构建动物个体间的混合相关矩阵 H，如下式所示：

$$H = \begin{pmatrix} A_{11} - A_{12}A_{22}^{-1}A_{21} + A_{12}A_{22}^{-1}GA_{22}^{-1}A_{21} & A_{12}A_{22}^{-1}G \\ GA_{22}^{-1}A_{21} & (1 - \alpha)G + \alpha A_{22} \end{pmatrix};$$

根据群体中的动物个体是否具有基因分型信息将个体分成两种不同的群组，下角标为“1”的代表仅具有系谱而没有基因组分型信息的个体群组，下角标为“2”的代表同时具有谱系和

说明书

基因组分型信息的个体群组；其中 A_{11} 、 A_{22} 分别表示群组“1”内个体之间的亲缘相关和群组“2”内个体之间的亲缘相关矩阵， A_{12} 表示群组“1”和群组“2”的个体之间的亲缘相关矩阵，并且 A_{21} 是 A_{12} 的转置矩阵， α 是融合矩阵 G 和矩阵 A_{22} 之间的关系调和百分比；

步骤 2：使用 HE 回归算法从 H 矩阵和表型值导出遗传方差和残差方差，其方程如下：

$$E(y^T A_j y) = \sum_{i=1}^n tr(A_j K_i) \sigma_i^2 + tr(A_j) \sigma_{n+1}^2 ;$$

其中， y 为表型值向量； σ_i^2 为第 i 个随机效应所解释的方差； σ_{n+1}^2 为残差方差， n 是模型中随机效应的数目； A_j 为对称非负矩阵， \hat{A}_j 为 A_j 的最优估计值， $\hat{A}_j = H^{-1} K_j H^{-1}$ ， $H = \sum_{i=1}^{n+1} \sigma_i^2 K_i$ ； K_i 和 K_j 分别是第 i 个和第 j 个加性效应协变量矩阵；

步骤 3：将 HE 回归的遗传方差和残差方差设置为后续 AI 迭代的先验值，然后使用 AI 迭代算法推导遗传方差和残差方差至收敛标准，并得到所估计的遗传参数；

AI 算法分部分描述为：

$$a. \text{Newton-Raphson 算法: } \theta^{(k+1)} = \theta^{(k)} - (\text{Hes}^{(k)})^{-1} \frac{\partial L}{\partial \theta} \theta^{(k)} ;$$

其中， θ 是要估计的遗传参数， k 是迭代次数， $\frac{\partial L}{\partial \theta}$ 是要估计的每个参数的最大对数似然函数的一阶导数， Hes 是黑塞矩阵，它是每个方差的最大对数似然函数的二阶导数；

b. Fisher 得分方法， Hes 矩阵的逆矩阵用它的期望矩阵 F 取代，得到：

$$\theta^{(k+1)} = \theta^{(k)} - (F^{(k)})^{-1} \frac{\partial L}{\partial \theta} \theta^{(k)} ;$$

AI 矩阵通过下式计算得到：

$$AI = (-\text{Hes} + F) / 2 ;$$

$$\text{参数估计如下: } \theta^{(k+1)} = \theta^{(k)} - (AI^{(k)})^{-1} \frac{\partial L}{\partial \theta} \theta^{(k)} ;$$

步骤 4：通过 Henderson 方法 3 使用步骤 3 中估计的遗传参数求解混合模型方程，并获得每个个体的估计育种值，混合模型方程为：
$$\begin{bmatrix} X'X & X'Z \\ Z'X & Z'Z + \lambda K^{-1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{b} \\ \hat{u} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X'y \\ Z'y \end{bmatrix}$$
，其中，

$V(u) = \sigma_u^2 K$ ， $V(e) = \sigma_e^2 I$ ， $Cov(u, e') = 0$ ， $\lambda = \sigma_e^2 / \sigma_u^2$ ， X 代表对应固定效应的设计矩阵， Z 是对应随机效应的设计矩阵， I 是单位矩阵， K^{-1} 是亲缘关系矩阵的逆矩阵， \hat{b} 是估计的固定

说明书

效应向量， \hat{u} 是估计育种值向量；

步骤 5: 用反向求解方法计算基因分型芯片中每个 SNP 标记的加性效应，计算公式为：

$$\hat{a} = \frac{M'K^{-1}\hat{u}}{\sum_{i=1}^m 2p_iq_i};$$

其中， \hat{a} 是 SNP 标记的加性效应值向量， m 是 SNP 标记数量， M' 是加性标记协变量矩阵， p_i 和 q_i 为第 i 个 SNP 遗传标记的等位基因频率；

步骤 6: 当等位基因 AA、AB 和 BB 的基因型分别编码为 0、1 和 0 时，使用步骤 2 至步骤 5 相同的方法处理显性模型来反向求解每个 SNP 标记的显性效应值。

采用上述技术方案所产生的有益效果在于：本发明提出的一种快速稳定的动物个体基因组育种值评估方法，使用 Haseman-Elston (HE) 回归和平均信息 (AI) 算法的组合策略来有效地获得方差组分的稳定估计，基于 HE-AI 算法的 BLUP(最优线性无偏预测)被称为 HIBLUP，HIBLUP 全面利用谱系、表型和基因型信息来预测每个动物的遗传（加性和显性效应）价值以及每个 SNP 标记位点的效应值，实现最先进的基因组育种值的预测和方差组分估计算法而实现基因组选择。

附图说明

图 1 为本发明实施例提供的快速稳定的动物个体基因组育种值评估方法流程图。

具体实施方式

下面结合附图和实施例，对本发明的具体实施方式作进一步详细描述。以下实施例用于说明本发明，但不用来限制本发明的范围。

如图 1 所示，本实施例的方法如下所述。

一种快速稳定的动物个体基因组育种值评估方法，采用 HIBLUP 使用表型、基因型和谱系信息进行基因组育种值的预测，最终输出中包括估计的个体遗传价值、每个个体的加性效应和显性效应值以及用于基因分型芯片中的每个遗传标记效应的反向解析值；具体包括以下步骤：

步骤 1: 将基因型进行数值化，基因型 AA、AB 和 BB 的编码分别为 0、1 和 2；分别使用 Henderson 列表法的谱系信息和 VanRaden 方法的基因组信息构建个体之间的关系 A（亲缘相关 IBD）矩阵和 G（状态相关 IBS）矩阵，然后根据 A 矩阵和 G 矩阵的信息，构建动物个体间的混合相关矩阵 H，该矩阵包含来自 A 矩阵和 G 矩阵的信息，如下式所示：

$$H = \begin{pmatrix} A_{11} - A_{12}A_{22}^{-1}A_{21} + A_{12}A_{22}^{-1}GA_{22}^{-1}A_{21} & A_{12}A_{22}^{-1}G \\ GA_{22}^{-1}A_{21} & (1 - \alpha)G + \alpha A_{22} \end{pmatrix};$$

说明书

根据群体中的动物个体是否具有基因分型信息将个体分成两种不同的群组，下角标为“1”的群组代表仅具有系谱而没有基因组分型信息的个体群组，下角标为“2”的群组代表同时具有谱系和基因组分型信息的个体群组；其中， A_{11} 、 A_{22} 分别表示群组“1”内个体之间的亲缘相关和群组“2”内个体之间的亲缘相关矩阵， A_{12} 表示群组“1”和群组“2”的个体之间的亲缘相关矩阵，并且 A_{21} 是 A_{12} 的转置矩阵， α 是融合矩阵 G 和矩阵 A_{22} 之间的关系调和百分比；

步骤2：使用HE回归算法从 H 矩阵和表型值导出遗传方差和残差方差，其方程如下：

$$E(y^T A_j y) = \sum_{i=1}^n \text{tr}(A_j K_i) \sigma_i^2 + \text{tr}(A_j) \sigma_{n+1}^2 ;$$

其中， y 为表型值向量； σ_i^2 为第 i 个随机效应所解释的方差； σ_{n+1}^2 为残差方差， n 是模型中随机效应的数目； A_j 为对称非负矩阵， \hat{A}_j 为 A_j 的最优估计值， $\hat{A}_j = H^{-1} K_j H^{-1}$ ， $H = \sum_{i=1}^{n+1} \sigma_i^2 K_i$ ； K_i 和 K_j 分别是第 i 个和第 j 个加性效应协变量矩阵；

步骤3：将HE回归的遗传方差和残差方差设置为后续AI迭代的先验值，然后迭代使用AI算法推导遗传方差和残差方差至收敛标准，并得到估计的遗传参数；

AI算法分部分描述为：

a. Newton-Raphson 算法： $\theta^{(k+1)} = \theta^{(k)} - (\text{Hes}^{(k)})^{-1} \frac{\partial L}{\partial \theta} \theta^{(k)}$ ；

其中， θ 是要估计的遗传参数， k 是迭代次数， $\frac{\partial L}{\partial \theta}$ 是要估计的每个参数的最大对数似然

函数的一阶导数， Hes 是黑塞矩阵，它是每个方差的最大对数似然函数的二阶导数；

b. Fisher 得分方法， Hes 矩阵的逆矩阵用它的期望矩阵 F 取代，得到：

$$\theta^{(k+1)} = \theta^{(k)} - (F^{(k)})^{-1} \frac{\partial L}{\partial \theta} \theta^{(k)} ;$$

AI矩阵通过下式计算得到；

$$AI = (-\text{Hes} + F) / 2 ;$$

参数估计如下： $\theta^{(k+1)} = \theta^{(k)} - (AI^{(k)})^{-1} \frac{\partial L}{\partial \theta} \theta^{(k)}$ ；

步骤4：通过Henderson方法3使用步骤3中估计的遗传参数求解混合模型方程，并获得

说明书

每个个体的估计育种值，混合模型方程为：
$$\begin{bmatrix} X'X & X'Z \\ Z'X & Z'Z + \lambda K^{-1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{b} \\ \hat{u} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X'y \\ Z'y \end{bmatrix}$$
，其中，

$V(u) = \sigma_u^2 K$ ， $V(e) = \sigma_e^2 I$ ， $Cov(u, e') = 0$ ， $\lambda = \sigma_e^2 / \sigma_u^2$ ， X 代表对固定效应的设计矩阵， Z 是对应随机效应的设计矩阵， I 是单位矩阵， K^{-1} 是亲缘关系矩阵的逆矩阵， \hat{b} 是估计的固定效应向量， \hat{u} 是估计育种值向量；

步骤 5：用反向求解方法计算基因分型芯片中每个 SNP 标记的加性效应，计算公式为：

$$\hat{a} = \frac{M'K^{-1}\hat{u}}{\sum_{i=1}^m 2p_iq_i}$$

其中， \hat{a} 是 SNP 标记的加性效应值向量， m 是 SNP 标记数量， M' 是加性标记协变量矩阵， p_i 和 q_i 为第 i 个 SNP 遗传标记的等位基因频率；

步骤 6：当等位基因 AA、AB 和 BB 的基因型分别编码为 0、1 和 0 时，使用步骤 2 至步骤 5 相同的方法处理显性模型来反向求解每个 SNP 标记的显性效应值。

HIBLUP 在猪基因组选择中的应用可用来缩短育种周期（时代间隔），提高选择准确性并加速选择性状的遗传进展。该应用主要包括以下步骤：获得基因型数据、谱系数据和表型数据；以 HIBLUP 输入数据格式要求准备上述数据集；运行 HIBLUP 程序以获得每个个体的估计育种值（EBV）；使用多重性状的 EBV 计算选择指数；通过综合选择指数对个体排序，并提供候选名单。

最后应说明的是：以上实施例仅用以说明本发明的技术方案，而非对其限制；尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明，本领域的普通技术人员应当理解：其依然可以对前述实施例所记载的技术方案进行修改，或者对其中部分或者全部技术特征进行等同替换；而这些修改或者替换，并不使相应技术方案的本质脱离本发明权利要求所限定的范围。

权 利 要 求 书

1、一种快速稳定的动物个体基因组育种值评估方法，其特征在于：采用 HIBLUP 使用表型、基因型和谱系信息进行基因组育种值的预测，最终输出中包括估计的个体遗传价值、每个个体的加性效应和显性效应值以及用于基因分型芯片中的每个遗传标记效应的反向解析值；具体包括以下步骤：

步骤 1：将基因型进行数值化，基因型 AA、AB 和 BB 的编码分别为 0、1 和 2；分别使用 Henderson 列表法的谱系信息和 VanRaden 方法的基因组信息构建个体之间的关系 A（亲缘相关 IBD）矩阵和 G（状态相关 IBS）矩阵，然后根据 A 矩阵和 G 矩阵的信息，构建动物个体间的混合相关矩阵 H，如下式所示：

$$H = \begin{pmatrix} A_{11} - A_{12}A_{22}^{-1}A_{21} + A_{12}A_{22}^{-1}GA_{22}^{-1}A_{21} & A_{12}A_{22}^{-1}G \\ GA_{22}^{-1}A_{21} & (1-\alpha)G + \alpha A_{22} \end{pmatrix};$$

根据群体中的动物个体是否具有基因分型信息将个体分成两种不同的群组，下角标为“1”的代表仅具有系谱而没有基因组分型信息的个体群组，下角标为“2”的代表同时具有谱系和基因组分型信息的个体群组；其中， A_{11} 、 A_{22} 分别表示群组“1”内个体之间的亲缘相关和群组“2”内个体之间的亲缘相关矩阵， A_{12} 表示群组“1”和群组“2”的个体之间的亲缘相关矩阵，并且 A_{21} 是 A_{12} 的转置矩阵， α 是融合矩阵 G 和矩阵 A_{22} 之间的关系调和百分比；

步骤 2：使用 HE 回归算法从 H 矩阵和表型值导出遗传方差和残差方差，其方程如下：

$$E(\mathbf{y}^T A_j \mathbf{y}) = \sum_{i=1}^n \text{tr}(A_j \mathbf{K}_i) \sigma_i^2 + \text{tr}(A_j) \sigma_{n+1}^2;$$

其中， \mathbf{y} 为表型值向量； σ_i^2 为第 i 个随机效应所解释的方差； σ_{n+1}^2 为残差方差，n 是模型中随机效应的数目； A_j 为对称非负矩阵， \hat{A}_j 为 A_j 的最优估计值， $\hat{A}_j = \mathbf{H}^{-1} \mathbf{K}_j \mathbf{H}^{-1}$ ， $\mathbf{H} = \sum_{i=1}^{n+1} \sigma_i^2 \mathbf{K}_i$ ； \mathbf{K}_i 和 \mathbf{K}_j 分别是第 i 个和第 j 个加性效应协变量矩阵；

步骤 3：将 HE 回归的遗传方差和残差方差设置为后续 AI 迭代的先验值，然后使用 AI 迭代算法推导遗传方差和残差方差至收敛标准，并得到所估计的遗传参数；

步骤 4：通过 Henderson 方法 3 使用步骤 3 中估计的遗传参数求解混合模型方程，并获得每个个体的估计育种值，混合模型方程为：
$$\begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{X} & \mathbf{X}'\mathbf{Z} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{X} & \mathbf{Z}'\mathbf{Z} + \lambda \mathbf{K}^{-1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{\mathbf{b}} \\ \hat{\mathbf{u}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{y} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{y} \end{bmatrix}$$
，其中，

$\mathbf{V}(\mathbf{u}) = \sigma_u^2 \mathbf{K}$ ， $\mathbf{V}(\mathbf{e}) = \sigma_e^2 \mathbf{I}$ ， $\text{Cov}(\mathbf{u}, \mathbf{e}') = 0$ ， $\lambda = \sigma_e^2 / \sigma_u^2$ ， \mathbf{X} 代表对应固定效应的设计矩阵， \mathbf{Z}

是对应随机效应的设计矩阵， \mathbf{I} 是单位矩阵， \mathbf{K}^{-1} 是亲缘关系矩阵的逆矩阵， $\hat{\mathbf{b}}$ 是估计的固定

权 利 要 求 书

效应向量， $\hat{\mathbf{u}}$ 是估计育种值向量；

步骤 5: 用反向求解方法计算基因分型芯片中每个 SNP 标记的加性效应，计算公式为：

$$\hat{\mathbf{a}} = \frac{M'K^{-1}\hat{\mathbf{u}}}{\sum_{i=1}^m 2p_iq_i};$$

其中， $\hat{\mathbf{a}}$ 是 SNP 标记的加性效应值向量， m 是 SNP 标记数量， M' 是加性标记协变量矩阵， p_i 和 q_i 为第 i 个 SNP 遗传标记的等位基因频率；

步骤 6: 当等位基因 AA、AB 和 BB 的基因型分别编码为 0、1 和 0 时，使用步骤 2 至步骤 5 相同的方法处理显性模型来反向求解每个 SNP 标记的显性效应值。

2、根据权利要求 1 所述的快速稳定的动物个体基因组育种值评估方法，其特征在于：所述步骤 3 中的 AI 算法分部分描述为：

a. Newton-Raphson 算法： $\boldsymbol{\theta}^{(k+1)} = \boldsymbol{\theta}^{(k)} - (\mathbf{Hes}^{(k)})^{-1} \frac{\partial \mathbf{L}}{\partial \boldsymbol{\theta}} \boldsymbol{\theta}^{(k)}$ ；

其中， $\boldsymbol{\theta}$ 是要估计的遗传参数， k 是迭代次数， $\frac{\partial \mathbf{L}}{\partial \boldsymbol{\theta}}$ 是要估计的每个参数的最大对数似然函数的一阶导数， \mathbf{Hes} 是黑塞矩阵，它是每个方差的最大对数似然函数的二阶导数；

b. Fisher 得分方法， \mathbf{Hes} 矩阵的逆矩阵用它的期望矩阵 \mathbf{F} 取代，得到：

$$\boldsymbol{\theta}^{(k+1)} = \boldsymbol{\theta}^{(k)} - (\mathbf{F}^{(k)})^{-1} \frac{\partial \mathbf{L}}{\partial \boldsymbol{\theta}} \boldsymbol{\theta}^{(k)};$$

AI 矩阵通过下式计算得到；

$$AI = (-\mathbf{Hes} + \mathbf{F}) / 2;$$

参数估计如下： $\boldsymbol{\theta}^{(k+1)} = \boldsymbol{\theta}^{(k)} - (AI^{(k)})^{-1} \frac{\partial \mathbf{L}}{\partial \boldsymbol{\theta}} \boldsymbol{\theta}^{(k)}$ 。

说明书附图

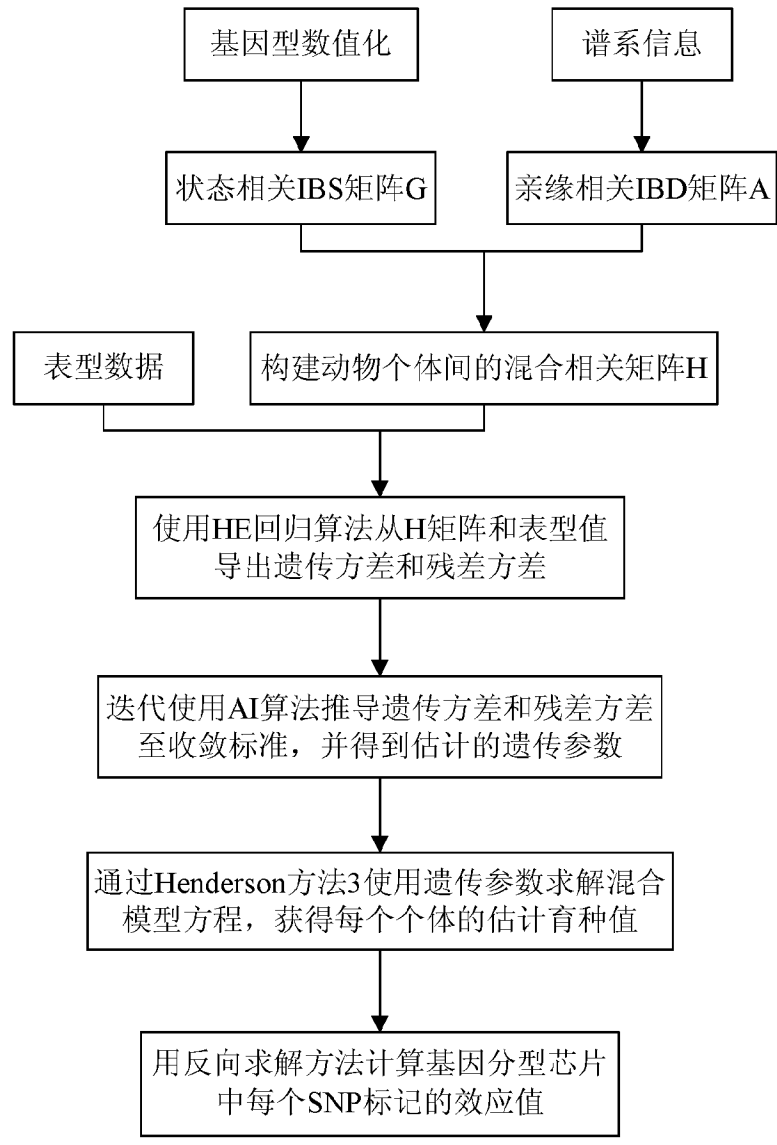


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/071514

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
G16B 20/00(2019.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
G16B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPODOC, WPI, CNPAT, CNKI, IEEE, GOOGLE: 基因组, 育种, 评估, 预测, 谱系, 数值化, 编码, 矩阵, 线性无偏预测, 方差, genome, breeding, evaluation, prediction, spectrum, numerical, coding, matrix, linear unbiased prediction, variance		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 103914632 A (CHINA AGRICULTURAL UNIVERSITY) 09 July 2014 (2014-07-09) description, paragraphs 0029-0057, and figure 1	1-2
A	CN 105052729 A (HUAZHONG AGRICULTURAL UNIVERSITY) 18 November 2015 (2015-11-18) entire document	1-2
A	CN 107590364 A (JIMEI UNIVERSITY) 16 January 2018 (2018-01-16) entire document	1-2
A	CN 107338321 A (JIMEI UNIVERSITY) 10 November 2017 (2017-11-10) entire document	1-2
A	CN 106022005 A (INSTITUTE OF ANIMAL HUSBANDRY AND VETERINARY MEDICINE, ANHUI ACADEMY OF AGRICULTURAL SCIENCES) 12 October 2016 (2016-10-12) entire document	1-2
A	US 2005177316 A1 (MITSUBISHI RESEARCH INSTITUTE, INC.) 11 August 2005 (2005-08-11) entire document	1-2
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
03 September 2019		26 September 2019
Name and mailing address of the ISA/CN		Authorized officer
China National Intellectual Property Administration No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China		
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/071514

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	103914632	A	09 July 2014	None			
CN	105052729	A	18 November 2015	None			
CN	107590364	A	16 January 2018	None			
CN	107338321	A	10 November 2017	None			
CN	106022005	A	12 October 2016	None			
US	2005177316	A1	11 August 2005	JP	2005129024	A	19 May 2005

<p>A. 主题的分类 G16B 20/00 (2019.01) i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) G16B</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) EPDOC, WPI, CNPAT, CNKI, IEEE, GOOGLE: 基因组, 育种, 评估, 预测, 谱系, 数值化, 编码, 矩阵, 线性无偏预测, 方差, genome, breeding, evaluation, prediction, spectrum, numerical, coding, matrix, linear unbiased prediction, variance</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 103914632 A (中国农业大学) 2014年 7月 9日 (2014 - 07 - 09) 说明书第0029-0057段, 附图1</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105052729 A (华中农业大学) 2015年 11月 18日 (2015 - 11 - 18) 全文</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 107590364 A (集美大学) 2018年 1月 16日 (2018 - 01 - 16) 全文</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 107338321 A (集美大学) 2017年 11月 10日 (2017 - 11 - 10) 全文</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 106022005 A (安徽省农业科学院畜牧兽医研究所) 2016年 10月 12日 (2016 - 10 - 12) 全文</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2005177316 A1 (MITSUBISHI RESEARCH INSTITUTE, INC.) 2005年 8月 11日 (2005 - 08 - 11) 全文</td> <td>1-2</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 103914632 A (中国农业大学) 2014年 7月 9日 (2014 - 07 - 09) 说明书第0029-0057段, 附图1	1-2	A	CN 105052729 A (华中农业大学) 2015年 11月 18日 (2015 - 11 - 18) 全文	1-2	A	CN 107590364 A (集美大学) 2018年 1月 16日 (2018 - 01 - 16) 全文	1-2	A	CN 107338321 A (集美大学) 2017年 11月 10日 (2017 - 11 - 10) 全文	1-2	A	CN 106022005 A (安徽省农业科学院畜牧兽医研究所) 2016年 10月 12日 (2016 - 10 - 12) 全文	1-2	A	US 2005177316 A1 (MITSUBISHI RESEARCH INSTITUTE, INC.) 2005年 8月 11日 (2005 - 08 - 11) 全文	1-2
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
A	CN 103914632 A (中国农业大学) 2014年 7月 9日 (2014 - 07 - 09) 说明书第0029-0057段, 附图1	1-2																					
A	CN 105052729 A (华中农业大学) 2015年 11月 18日 (2015 - 11 - 18) 全文	1-2																					
A	CN 107590364 A (集美大学) 2018年 1月 16日 (2018 - 01 - 16) 全文	1-2																					
A	CN 107338321 A (集美大学) 2017年 11月 10日 (2017 - 11 - 10) 全文	1-2																					
A	CN 106022005 A (安徽省农业科学院畜牧兽医研究所) 2016年 10月 12日 (2016 - 10 - 12) 全文	1-2																					
A	US 2005177316 A1 (MITSUBISHI RESEARCH INSTITUTE, INC.) 2005年 8月 11日 (2005 - 08 - 11) 全文	1-2																					
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2019年 9月 3日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2019年 9月 26日</p>																						
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>受权官员</p> <p>吴卿</p> <p>电话号码 86-(10)-53961436</p>																						

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/071514

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	103914632	A	2014年 7月 9日	无			
CN	105052729	A	2015年 11月 18日	无			
CN	107590364	A	2018年 1月 16日	无			
CN	107338321	A	2017年 11月 10日	无			
CN	106022005	A	2016年 10月 12日	无			
US	2005177316	A1	2005年 8月 11日	JP	2005129024	A	2005年 5月 19日