

(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
2011 年 10 月 27 日 (27.10.2011)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2011/130880 A1

- (51) 国际专利分类号:
C12Q 1/68 (2006.01) *G06F 17/15* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2010/000568
- (22) 国际申请日: 2010 年 4 月 23 日 (23.04.2010)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 深圳华大基因科技有限公司 (BGI SHENZHEN CO., LIMITED) [CN/CN]; 中国广东省深圳市盐田区北山工业区, Guangdong 518083 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 李英睿 (LI, Yingrui) [CN/CN]; 中国广东省深圳市盐田区北山工业区, Guangdong 518083 (CN)。 李松岗 (LI, Songgang) [CN/CN]; 中国广东省深圳市盐田区北山工业区, Guangdong 518083 (CN)。 杨广霞 (YANG, Guangx-

ia) [CN/CN]; 中国广东省深圳市盐田区北山工业区, Guangdong 518083 (CN)。 蒋馥蔓 (JIANG, Fuman) [CN/CN]; 中国广东省深圳市盐田区北山工业区, Guangdong 518083 (CN)。 张秀清 (ZHANG, Xiuqing) [CN/CN]; 中国广东省深圳市盐田区北山工业区, Guangdong 518083 (CN)。 玄兆伶 (XUAN, Zhaoling) [CN/CN]; 中国广东省深圳市盐田区北山工业区, Guangdong 518083 (CN)。 陈芳 (CHEN, Fang) [CN/CN]; 中国广东省深圳市盐田区北山工业区, Guangdong 518083 (CN)。 林静蓉 (LIN, Jingrong) [CN/CN]; 中国广东省深圳市盐田区北山工业区, Guangdong 518083 (CN)。

- (74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市阜成门外大街 2 号万通新世界广场 8 层, Beijing 100037 (CN)。

[见续页]

(54) Title: DETECTION METHOD OF FETAL CHROMOSOMAL ANEUPLOIDY

(54) 发明名称: 胎儿染色体非整倍性的检测方法

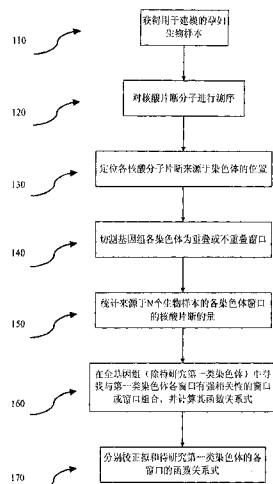


Fig. 1 / FIG. 1

110 OBTAINING THE BIOLOGICAL SAMPLES FROM PREGNANT WOMEN FOR MODELING
120 SEQUENCING THE NUCLEIC ACID FRAGMENT MOLECULES
130 DETERMINING THE LOCATION OF CHROMOSOMAL ORIGIN OF EACH NUCLEIC ACID FRAGMENT MOLECULE
140 CUTTING EACH CHROMOSOME OF THE GENOME INTO OVERLAPPED OR NONOVERLAPPED WINDOWS
150 COUNTING THE AMOUNTS OF NUCLEIC ACID FRAGMENTS IN EACH CHROMOSOMAL WINDOW FROM N BIOLOGICAL SAMPLES
160 FINDING THE WINDOW OR WINDOW COMBINATION WITH STRONG CORRELATION WITH EACH WINDOW OF THE FIRST KIND OF CHROMOSOME IN THE WHOLE GENOME (EXCEPT THE FIRST KIND OF CHROMOSOME TO BE RESEARCHED), AND CALCULATING THE FUNCTION RELATION THEREOF
170 CORRECTING AND FITTING THE FUNCTION RELATION OF EACH WINDOW IN THE FIRST KIND OF CHROMOSOME TO BE RESEARCHED RESPECTIVELY

(57) Abstract: The invention provides a detection method of fetal chromosomal aneuploidy, wherein the prenatal diagnosis of the fetal chromosomal aneuploidy is carried out using the values of amounts of nucleic acid molecules in the first kind of chromosome windows and the values of amounts of nucleic acid molecules in the corresponding windows of the second kind of chromosome, and the function relation between them.

(57) 摘要:

本发明提供了胎儿染色体非整倍性的检测方法, 该方法利用第一类染色体窗口的核酸分子的量的值、和与其在第二类染色体上相对应窗口的核酸分子的量的值, 以及它们之间的函数关系来诊断产前胎儿染色体的非整倍性。



(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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

胎儿染色体非整倍性的检测方法

技术领域

本发明涉及医疗检测领域，具体地涉及胎儿染色体非整倍体性的检测方法，通过第一类染色体窗口组合的核酸分子量的值与其在第二类染色体上的对应窗口的核酸分子的量，及其间的函数关系来检测产前胎儿染色体非整倍性。

背景技术

胎儿非整倍体染色体是指染色体或染色体的某一区域的量的异常。这个异常的量可以是异常的高，如胎儿 21 号三体，即是比正常的二倍体胎儿多了一条 21 号染色体；或者异常低，如特纳综合征患者就是缺了一条或部分 X 染色体。

传统中使用如绒毛膜绒毛取样 (CVS) 或羊膜穿刺术的方法，获得从胎儿处分离得到细胞，可以使用这些细胞进行常规产前诊断。虽然用这种方法来诊断胎儿非整倍体的准确性较高，然而，这些方法是侵入性的，对母亲和胎儿具有明显的危险性。(Tabor A, et al. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. Lancet 1986, 1: 1287 -1293)。

在母体血浆和血清中发现有非细胞的循环胎儿 DNA，这为非侵入性产前诊断提供了无限可能性。Rossa W.K. Chiu 等人在 PNAS 2008, 105: 20458-20463，杂志上的文章“利用大规模高通量测序的方法来进行非整倍体染色体的无创产前诊断”详细介绍了利用这种方法来进行无创胎儿非整倍体的诊断，并且指出通过测序的手段可以最大程度的获得外周血里面核酸分子的信息，特别是在提取的母体样本里所含的来源于胎儿染色体的核酸分子相对于背景母体核酸分子的量来说是相当少的情况下 (Rossa W.K. Chiu, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. PNAS, 2008, 105: 20458-20463)。所述的方法为：先提取出孕妇外周血血浆中的核酸分子，再经过大规模高通量第二代测序仪进行测序，得到 DNA 片断的序列信息及序列落在哪一条染色体上的位置信息。Dennis Lo 等人基于这一基本信息，然后统计来源于有医学意义的染色体 (如 21 号，18 号，13 号染色体) 上的核酸分子的量及来源于作为背景染色体的核酸分子的量，通过这两个量，可以得到一个参数，然后将这一参数与由正常样本所建得的一个或多个

域值做比照,进而发现在有医学意义染色体上有异常的样本的这个参数与多种域值存在着较大的差异(Dennis Lo, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet 1997, 350: 485-487)。由此,这种方法可用来检测胎儿的非整倍体。

然而,这一方法存在着自身的局限性。首先它对于每一个样本的检测都依赖于通过N个(N大于20个)标准阴性对照样本的序列分布数量所建立的正常对照值,即上面所提到的域值。基于这些正常对照值,才可能分析出所检测样本的情况。也就是说为了做出正确判断,所测得的各样本的值之间的相互依赖性比较明显,因为要通过比较样本与样本之间的值的差别才有可能做出正确的判断。

因此,由于样本间需要相互比较的关系,这种方法所要求的各批次样本所采用的实验条件较为严格,若实验条件差距较大,将很难得到较为可信的正常对照值或是样本值。这个实验条件包括前期的样本制备,所用试剂的批次及种类,测序GC偏向,体系温度等,也就是说,各种实验条件的变化都应控制在相当小的范围内,否则会导致各阴性对照样本间的值的方差增大,或者各阴性对照样本的值的相互之间的较大偏差,有些阴性样本的值甚至可能脱离正常值范围内,成为离群值。同理,这一方法也依赖于待检测样本的值的准确性,为获得准确值,制备该样本及所用的试剂及测序条件,包括测序GC偏向,体系温度等,都应该与实施阴性对照样本的尽量保持一致。只有这样,才能较为理想并可信的统计出异常样本在所研究的染色体上的分布数量的异常,并且保证其值为可信的。

但是,要保证实验及测序条件下各微观体系条件的一致性不是太简单的事情,因为实验过程中会有其它干扰因素,所以往往会导致实验数据不太理想,或者各样本之间数据差异较大,一方面,一旦数据缺乏一致性,其检测结果的可信度也随之降低,而产生假阳性或假阴性的结果;另一方面,如若数据由于实验条件的变化因素所致差距较大,更会使之成为离群值而被抛弃不用。众所周知,测序成本目前还是较高的,这样把离群值抛弃不用理所当然会造成相当的浪费。

正如前面所说的目前比较先进的通过测序方法来进行胎儿染色体非整倍性的诊断方法中,对样本制备或测序等的实验条件要求比较严格,因为在本质上来说,它依赖于样本与样本之间的比较。正常样本与异常样本在所研究的值上是有显著差异的,然而一旦由于样本之间实验条件的不一样所引入的差异大于异常样本与正常样本间的差异的时候,就会出现判断错误的情况,降低检验的可信度。

发明内容

本发明所要解决的技术问题:

针对这一情况,发明人进行了多方面深入的研究,终于研发出一种样本自身比照的方法,即不再通过样本之间的对比来做出决定,而是通过比较来源于样本本身的相关值来做出判断。这样消除了对实验条件的依赖性,这样提供了可用于胎儿染色体非整倍性的无创检测新方法,其消除了对实验条件的依赖性。

本发明所采用的技术手段

具体而言,发明人基于测序数据,发现染色体间具有相互对应的核酸量的相关性,根据这种相关性提供了下述方法,依据本发明的数据采集和处理方法检测胎儿染色体的非整倍性。

具体地,发明人的方法包括步骤:

1. 检测个体染色体非整倍性的方法,包括:

对全基因组进行测序,将作为研究对象的待研究染色体定义为第一类染色体,全基因组中其余染色体定义为第二类染色体;依据第二类染色体片段与第一类染色体片段的行为值的相关性,在全基因组上建立数学模型;

对待测个体进行全基因组测序,进而得到待检测个体本身的第一类染色体和第二类染色体的行为值,如果在一定的置信水平上的行为值不满足前述数学模型,则可以确定待测个体的染色体是非整倍性的。

2. 项目1的方法,所述方法包括:

将全部染色体分别切割成相互重叠或者不重叠的片段,每个片段定义为一个窗口;

通过测序统计来自无染色体缺陷的正常个体样本的染色体各窗口的核酸分子的量,将该量定义为行为值;

依据行为值,通过数学统计方法寻找第二类染色体上的与第一类染色体有强相关性的窗口或其组合,建立函数关系式;

依据函数关系式和待检测样本中第二类染色体各窗口中真实的核酸分子的量,在一定置信水平下,得到待研究第一类染色体的行为值的模拟值置信区间;

通过判断检测样本的第一类染色体的行为值与其模拟值置信区间的关系,判定第一类染色体是否异常。

3. 项目 1 的方法，包括建模步骤(1)-(4)和检测步骤(5)-(8)，具体如下：

- (1) 选择来自无染色体缺陷的正常个体的全基因组进行测序，将作为研究对象的待研究染色体定义为第一类染色体，其余染色体定义为第二类染色体；
- (2) 将(1)中的所有染色体切割成相互重叠或者不重叠的片段，每个片段定义为一个窗口；
- (3) 统计在多个不同实验条件下多个样本染色体各窗口的核酸分子的量，定义为行为值；
- (4) 依据(3)中的行为值，通过数学统计法寻找(1)中的第二类染色体上的与(1)中的第一类染色体有强相关性的窗口或其组合，建立第一类染色体的窗口和所找到的有强相关性窗口或其组合的函数关系式 A，由此完成建模步骤；
- (5) 对待检测个体的样本的全基因组的所有染色体进行测序，其中作为研究对象的待研究染色体同样被定义为第一类染色体，其是与(1)中的第一类染色体对应相同编号的染色体，其余染色体作为第二类染色体；
- (6) 按照(2)中同样的窗口规格切割(5)中待检测样本的染色体，统计第一类染色体和第二类染色体的行为值；
- (7) 将(6)中的第二类染色体各窗口的行为值引入到关系式 A 中，设定置信水平，计算得到第一类染色体行为值的理论区间；
- (8) 如果(6)中统计的第一类染色体的行为值不在(7)中的行为值的理论区间范围内，则认为待研究的第一类染色体异常。

4. 项目 3 的方法，其中将步骤(1)-(4)的关系式在不同待测样本的检测中重复使用，不需要每次样本检测时都重复测定，通过进行步骤(5)-(8)测定染色体的非整倍性。

上述的“置信区间”包括各窗口的置信区间和整条染色体的置信区间。

上述的“不同实验条件”主要包括测序 GC 含量不一致，试剂条件不一样，实验制备方法有差别等情况。

本发明提供了一种方法，该方法使用来源于孕妇的单一样本，并根据其染色体数据，判断胎儿染色体是否为非整倍性。由此方法，发明最终获得了一组第一类染色体窗口组合，和在第二类染色体中与其呈现强相关性的模拟窗口组合，以及在一定置信水平下校正后的函数关系式。通过这些窗口和函数关系式，可以判断具体样本的第一类染色体是否为非整倍性。

本发明的建模过程一旦确定，即不再需要大量的正常样本进行建模，只需将每次待

检测样本的自身的第二类染色体的行为值代入在建模过程确定的关系式 A 中, 即可判断第一类染色体是否正常。

本发明的技术效果

本发明的方法可以用于非整倍体产前诊断。本发明的方法摆脱了原方法对于严格控制实验条件的较强依赖, 可适用于修正由于实验条件变动所导致的离群值样本, 从而减小浪费。本发明的方法可以通过样本自身对照, 而不依赖于其它样本的值, 给判断胎儿染色体是否为非整倍性提供重要依据; 本发明的方法同时也避免侵入性方法而导致的风险。本发明方法基于测序不但可以用来诊断染色体是否为非整倍性, 更能够用于未知实验条件下或实验条件控制不好的情况下所获得的孤立样本的染色体非整倍性诊断, 而且可与背景技术中的方法结合一起使用, 互为验证, 从而进一步提高检验的准确度, 从大的影响上来看, 可以有效地控制包括 21 号三体在内的非整倍体染色体胎儿的出生率。另外本发明的方法建立了一种数据处理方法, 灵活多变, 可模拟 21 号染色体, 即找出与 21 号染色体的最优行为值一致内对照窗口组合, 也可以推广到所有感兴趣的染色体, 如 18 号染色体, 13 号染色体等第一类染色体, 甚至一些感兴趣的染色体片断, 从而增加该方法的应用范围。

附图简述

图 1: 用来演示本发明在全基因组(除待研究的第一类染色体)中寻找并确定与第一类染色体各窗口组合有极强相关性的模拟窗口组合的方法的流程图, 记为方法 100。

图 2: 用来演示本发明诊断孕妇所孕胎儿是否为染色体非整倍性的方法的流程图, 记为方法 200。

图 3: 显示窗口间线性相关性的散点图。通过对表 3 所统计的来自于基因组窗口标号为(chr4, 642) 窗口区域上的核酸分子的量值(89 个行为值 x_i), 与来自基因组窗口标号为(chr21, 180) 窗口区域上的核酸分子的量值(89 个行为值 y_i), 利用统计学上的相关性分析, 计算两窗口间的相关系数, 及关系函数。图上显示的 R^2 为 0.9724, 说明两窗口相关性很好。

图 4: 显示窗口间线性相关关系的散点图。通过对表 3 所统计的来自基因组窗口标号为(chr1, 256) 窗口区域上的核酸分子的量值(89 个行为值 x_i), 与来自基因组窗口标号为(chr21, 180) 窗口区域上的核酸分子的量值(89 个行为值 y_i), 利用统计学上的

相关性分析, 计算两窗口间的相关关系系数 R , 由于相关系数 R^2 仅仅只有 0.6, 由图可以看出两窗口线性关系不好。

图 5: 显示窗口间线性相关性的散点图。通过对表 7 所统计的来自基因组窗口标号为 (chr8, 710) 窗口区域上的核酸分子的量值 (89 个行为值 x_i), 与来自基因组窗口标号为 (chr18, 259) 窗口区域上的核酸分子的量值 (53 个行为值 y_i), 利用统计学上的相关性分析, 计算两窗口间的相关系数, 及关系函数。图上显示的 R^2 为 0.9816, 说明两窗口相关性很好。

图 6: 显示窗口间线性相关关系的散点图。通过对表 7 所统计的来自基因组窗口标号为 (chr1, 8) 窗口区域上的核酸分子的量值 (53 个行为值 x_i), 与来自基因组窗口标号为 (chr18, 259) 窗口区域上的核酸分子的量值 (53 个行为值 y_i), 利用统计学上的相关性分析, 计算两窗口间的相关关系系数 R , 由于相关系数 R^2 仅仅只有 0.0043, 由图可以看出两窗口线性关系不好。

图 7: 显示正常样本与异常样本的真实值与各自的模拟值置信区间的关系的图。具体显示 4 个来自孕妇外周血核酸样本, 样本 1 与样本 2 的真实值在各自的模拟值置信区间之外, 样本为 21 号染色体非整倍性; 而样本 5 与样本 6 的真实值在各自的模拟值置信区间之内, 样本正常。

图 8: 显示正常样本与异常样本的真实值与各自的模拟值置信区间的关系的图。显示 4 个来自孕妇外周血核酸样本, 样本 3 与样本 4 的真实值在各自的模拟值置信区间之外, 样本为 21 号染色体非整倍性; 而样本 7 与样本 8 的真实值在各自的模拟值置信区间之内, 样本正常。

图 9: 显示正常样本与异常样本的真实值与各自的模拟值置信区间的关系的图。具体显示 4 个来自孕妇外周血核酸样本, 样本 1, 样本 2 与样本 3 的真实值在各自的模拟值置信区间之内, 样本为 18 号染色体正常; 而样本 4 的真实值在各自的模拟值置信区间之外, 为 18 号染色体非整倍性。

图 10: 显示正常样本与异常样本的真实值与各自的模拟值置信区间的关系的图。显示 2 个来自孕妇外周血核酸样本, 样本 5 与样本 6 的真实值在各自的模拟值置信区间之外, 样本为 18 号染色体非整倍性。

定义

为了更清楚地阐述本发明，在本发明中使用的术语定义如下。

“非整倍体染色体”或“染色体非整倍性”是指某条染色体相对于正常的二倍体基因组上的这条染色体存在着整条或部分缺失或冗余。通常情况是，有额外的一条染色体或其中的一条染色体丢失。染色体非整倍性的最常见情况是三体，即有一条额外的染色体。例如，21号染色体三体就是在细胞中发现第三条21号染色体的一种染色体异常。

“生物样本”是指来源于对象(如孕妇)的包含感兴趣的核酸分子的样本，如血浆，血清或其它含有核酸分子的生物样本。

“正常样本”是指没有出现任何染色体有非整倍体异常的孕妇外周血样本。

“核酸分子”是指提取的生物样本里所含有的脱氧核糖核苷酸分子，在这里是指生物样本里含有的，来源于人的3亿基因组碱基对的核酸分子。

“核酸片段分子”是指生物样本经过制备等步骤后，能够通过测序手段获得其序列信息及其在基因组上的位置信息并可以代表与其相对应的核酸分子的片段核酸分子。

“Unique核酸分子”是指测序后信息分析表明该核酸分子在人类基因组上有且仅有一个分布的位置。

“窗口”是指可以将染色体或染色体区域根据人为定义的单位核酸序列长度分割成有重叠区域或没有重叠区域的片段，而每个窗口都对应着这条染色体或染色体区域上唯一的一段，位置信息唯一。

“核酸分子的量”，也称行为值，依据核酸片段分子基于测序定位到各染色体具体位置后，统计而得的定位在这个区域的核酸片段分子的条数或者是能够反映有多少核酸分子分布于这个区域的值，比如说将统计所得的可以定位在这个区域的核酸片段分子的条数，或者来自这个区域核酸分子的条数除以所有被统计或部分被统计的核酸分子的条数所获得的一个比值或者核酸片段分子长度的累积值等，总之，对于一次实验样本来说，在某一窗口区域里，只要这个值能够反映核酸分子在这个窗口的分布的量的情况，这个值就可以称为行为值或者来源于该窗口的核酸分子的量。

“来源于某一窗口的核酸分子的量”(窗口的行为值)是指依据核酸片段分子基于测序定位到各染色体具体位置后，统计所得的可以定位在这个区域的核酸片段分子的条数或者是能够反映到底有多少核酸分子分布于这个区域的值，比如说将统计所得的可以定位在这个区域的核酸片段分子的条数，或者来自同一区域核酸分子的条数除以所有被统计

或部分被统计的核酸分子的条数所获得的一个比值或者核酸片段分子长度的累积量等，总之，对于一次实验样本来说，只要这个值能够反映核酸分子在这个窗口的分布的量的情况，这个值就可以称为行为值或者来源于该窗口的核酸分子的量。

“行为值一致”是指两行为值，其中的一个行为值发生变化，另一行为值同时发生可以用函数关系式近似表达的变化。

“真实值”指来源于第一类染色体的窗口的核酸分子的量。

“第一类染色体”是指有临床研究价值的全部或部分核酸序列，或者说在医学上，经常用这些染色体的不平衡来检测某些不正常的症状。例如 21 号染色体序列，18 号染色体序列，13 号染色体序列，X 染色体序列或 Y 染色体序列等。

“第二类染色体”是指基因组上除去第一类染色体的其他染色体，本发明中指具体实施中除去待研究第一类染色体的其他染色体。

“第一类染色体窗口组合”是指由若干个有重叠或无重叠窗口所构成的窗口组合，这一窗口组合可以覆盖整个或部分第一类染色体。

“与第一类染色体的窗口有极强相关性的模拟窗口(模拟窗口组合)”是指在研究基因组中，存在于除当前研究的第一类染色体外其它染色体上的特定模拟窗口，该特定模拟窗口与当前研究下的第一类染色体窗口存在着强相关性，其表现为：对于其中的每一个正常生物样本来说，总是存在着这样一种关系，即在这个样本中来源于第一类染色体窗口的核酸分子的量若发生变化，则来源于与第一类染色体窗口有极强相关性的模拟窗口(模拟窗口组合)的核酸分子量也发生相应的变化，而且这种一个量发生变化另一量也发生变化的相关关系可以通过相关函数表达式近似表达出来。模拟窗口(模拟窗口组合)的选定见方法 100。

“待研究染色体行为值的置信区间”是指通过来源于第一类染色体的窗口组合的核酸分子的量和与其对应的函数关系式算得的在一定置信水平下，该第一类染色体(染色体窗口)的置信区间。若两窗口间表达关系式为 $y=ax+b$ ，则此时统计所得的来源于与第一类染色体窗口有极强相关关系模拟窗口的核酸分子的量为 x ，根据函数关系式可以算得模拟值 y ，再根据统计学知识可以获得相应的置信区间。

“不平衡”在这里是指通过比较真实值不在根据模拟窗口和函数关系式计算得到的置信区间内，认为此时检测的生物样本在所研究的第一类染色体或第一类染色体区域存

在着不平衡。

本发明中的“Chr”是“染色体”的缩写，例如“Chr 18”代表第 18 号染色体。染色体双螺旋链包括一正链，一反链，正反链是互补的，即一条链碱基序列确定，另外一条互补链的碱基序列也确定。因此，其中的每一个位置碱基成对出现，且碱基对是互补的：A 与 T 互补，C 与 G 互补。在人类的染色体上，以正链的碱基位置为基准，任何一个位置都是指一对碱基对，既包含了正链上的碱基，同时也包含了反链上的互补碱基，在本发明中的定位位置，都是以 bp 为单位的，即 base pair 缩写（碱基对）。例如 chr21:150-450kbp，代表 21 号染色体上处于 150000 碱基对到 450000 碱基对的窗口。若要区分方向的话，正链是指 5' -3' 的那条链，反链是与其互补的那条链，而方向应该是 3' -5'。我们通常都是以正链碱基位置为基准，这里处于 chr21:150bp 的碱基是指，从正链，方向 5' -3'，第 1 个碱基开始数，处于 150 号的那个碱基对；从负链，方向 3' -5'，第 1 个碱基开始数，处于 150 号的那个碱基对。

在本发明的实施方案中，提供一种寻找与第一类染色体窗口组合有极相关性的模拟窗口或窗口组合的方法。所述的“寻找模拟窗口或窗口组合”的方法的本质是通过创新性的各窗口间行为值的相关性分析找出与第一类染色体窗口或窗口组合有极强相关性的模拟窗口或模拟窗口组合。例如，所选的可以称为是第一类染色体窗口组合的模拟窗口组合里的窗口与其所对应的第一类染色体窗口之间的行为值相关系数接近于 1，且能够获得一个普遍的函数关系式，用来表述两窗口行为值之间的相关关系。

当第一类染色体的窗口只找到一个第二类染色体窗口与之有强相关性时，函数关系式为二者之间的一元函数关系式，如果找到了多个强相关性窗口时，函数关系式为拟合优化后的多元函数关系式。

本发明的实施方案，提供了下述的诊断方法，通过判断来源于同一样本的第一类染色体窗口组合的核酸分子的量是否在置信区间内来诊断非整倍体染色体，置信区间由来源于前述寻找确定的模拟窗口组合的行为值及各相应窗口间的相关关系共同决定。

实施例

以下的实施例仅用来解释本发明，而不是用来限制本发明的保护范围，任何与本发明的方法等价的变体都包括在本发明当中。

实施例一

步骤 1: 获得建模所需测序数据

选择 89 个正常样本, 对这些样本在有差异的实验条件下制备并测序。

简要地说,先制备 DNA 文库,再将核酸片段分子连接到 Solexa 测序接头上,然后分离纯化核酸片段长度在 150 到 300 碱基对的核酸分子。连上接头的核酸分子可以与 flow cell 表面互补接头杂交,在一定条件下,核酸分子成簇生长,然后在 Illumina Genome Analyzer 上通过 36 轮测序循环,即相当于每个核酸分子测得了 35 个碱基对的核酸片段。接下来测得的序列信息经过一个 Pipeline 过程,最终可以获得以 NCBI 里的人类基因组序列为参照序列的 BLAND 比对结果。

在研究中，为避免一些重复序列的干扰，发明人将那些处于基因组串联重复及转座重复的核酸分子片段剔除，只统计那些可以定位到基因组唯一位置的核酸片段分子。这样说来，在所有测出来的核酸分子中，大概只有四分之一到三分之一的核酸分子是可以定位到基因组唯一位置。此时这些被统计的核酸分子称为 Unique 核酸分子，而这个统计所得的 Unique 核酸分子的量依然代表分布在基因组特定区域的核酸分子的量。

该步骤对应于图 1 的 110, 120 步。

步骤 2: 建立 21 号染色体检测模型

根据图 1 的流程图进行, 数学模型建立的过程由计算机程序优化完成。计算机程序通过不同的参数选择, 完成相关性窗口的寻找, 寻找最优参数, 建立第一类染色体窗口与第二类染色体窗口的函数关系式。

在 130 步中，基于测序，可以通过生物信息分析的手段将所测得的每条核酸片段分子定位到基因组的确切位置上。

在 140 步中, 对每个样本进行切割窗口。将构成基因组的每条染色体分割成若干窗口序列。将整个基因组切割成合适大小的窗口, 相当于将每条染色体看成由一些有重叠区域或无重叠区域的窗口的组合。如 21 号染色体总共有约 47Mega 的碱基对, 如果以 10Mega 大小为一个窗口, 而每次窗口开始的位置向后滑动 1Mega 大小的话, 则 21 号染色体对应着 47 个有重叠的 10Mega 大小的窗口。可以人为定义想要的窗口长度大小及窗口重叠区序列的长度, 并也为窗口编号, 产生一对窗口编号到窗口在基因组上各染色体上的真实坐标的映射。

实施例中以 300k 为窗口大小, 150k 为 overlap 切分窗口 (即每个窗口的起始端为前

一个窗口起始端向后滑动 150k)，表 1 显示了切割 21 号染色体后的 40 个窗口。若一个窗口对应的窗口标号为 chr21, 2，则其对应的在基因组上的位置为 chr21:150 - 450kbp。

表 1

窗口标号	窗口坐标	窗口标号	窗口坐标
chr21,1	chr21:0~300kbp	chr21,250	chr21:37350~37650kbp
chr21,2	chr21:150~450kbp	chr21,251	chr21:37500~37800kbp
chr21,3	chr21:300~600kbp	chr21,252	chr21:37650~37950kbp
chr21,4	chr21:450~750kbp	chr21,253	chr21:37800~38100kbp
chr21,5	chr21:600~900kbp	chr21,254	chr21:37950~38250kbp
chr21,6	chr21:750~1050kbp	chr21,255	chr21:38100~38400kbp
chr21,7	chr21:900~1200kbp	chr21,256	chr21:38250~38550kbp
chr21,8	chr21:1050~1350kbp	chr21,257	chr21:38400~38700kbp
chr21,9	chr21:1200~1500kbp	chr21,258	chr21:38550~38850kbp
chr21,10	chr21:1350~1650kbp	chr21,259	chr21:38700~39000kbp
.....			
chr21,180	chr21:26850~27150kbp	chr21,640	chr21:95850~96150kbp
chr21,181	chr21:27000~27300kbp	chr21,641	chr21:96000~96300kbp
chr21,182	chr21:27150~27450kbp	chr21,642	chr21:96150~96450kbp
chr21,183	chr21:27300~27600kbp	chr21,643	chr21:96300~96600kbp
chr21,184	chr21:27450~27750kbp	chr21,644	chr21:96450~96750kbp
chr21,185	chr21:27600~27900kbp	chr21,645	chr21:96600~96900kbp
chr21,186	chr21:27750~28050kbp	chr21,646	chr21:96750~97050kbp
chr21,187	chr21:27900~28200kbp	chr21,647	chr21:96900~97200kbp
chr21,188	chr21:28050~28350kbp	chr21,648	chr21:97050~97350kbp
chr21,189	chr21:28200~28500kbp	chr21,649	chr21:97200~97500kbp
chr21,190	chr21:28350~28650kbp	chr21,650	chr21:97350~97650kbp
.....			

表 1 展示了通过人为切割 21 号染色体所获得的窗口的标号及窗口在基因组上的位置坐标，表里仅显示 40 个窗口。如窗口标号为 (chr21,180)，表示它是切割 21 号染色体后的第 180 个窗口，在 21 号染色体上的具体位置即坐标为 (chr21:26850 - 27150kbp)，即处于 21 号染色体的 26850000 碱基对及 27150000 碱基对之间。由此，每一个窗口标号都代表着所对应染色体的映射位置，即一段人为切割的染色体区域。

实施例 4 中，4 号染色体是一条非第一类染色体，若以 300k 碱基对大小为一个窗口，而每次窗口开始的位置向后滑动 150k 碱基对的方式同理可以切割成若干窗口，表 2 列出二十个窗口标号及在染色体上的位置信息即窗口坐标。如一个窗口对应的窗口标号为 chr4, 2，则其对应的在基因组上的位置为 chr4:150 - 450kbp。

表 2

窗口标号	窗口坐标	窗口标号	窗口坐标
chr4,1	chr4:0~300kbp	chr4,640	chr4:95850~96150kbp
chr4,2	chr4:150~450kbp	chr4,641	chr4:96000~96300kbp
chr4,3	chr4:300~600kbp	chr4,642	chr4:96150~96450kbp
chr4,4	chr4:450~750kbp	chr4,643	chr4:96300~96600kbp
chr4,5	chr4:600~900kbp	chr4,644	chr4:96450~96750kbp
chr4,6	chr4:750~1050kbp	chr4,645	chr4:96600~96900kbp
chr4,7	chr4:900~1200kbp	chr4,646	chr4:96750~97050kbp
chr4,8	chr4:1050~1350kbp	chr4,647	chr4:96900~97200kbp
chr4,9	chr4:1200~1500kbp	chr4,648	chr4:97050~97350kbp
chr4,10	chr4:1350~1650kbp	chr4,649	chr4:97200~97500kbp
.....			

表 2 中展示了通过人为切割第 4 号染色体所获得的窗口的标号及代表其在基因组上的位置的窗口坐标, 仅显示其中的 20 个窗口。如窗口标号为 (chr4, 643), 表示它是切割 4 号染色体后在其上第 180 个窗口, 在 4 号染色体上的具体位置即坐标为 (chr4: 96300 - 96600kbp), 即处于 4 号染色体的 96330000 碱基对及 96600000 碱基对之间。

在 150 步, 对这些在有差异的条件下制备及测序的样本, 基于测序所得信息, 分别统计各样本来源于各窗口序列的核酸片段分子的量。

如 21 号染色体的窗口, 如前所述是指有临床研究价值的染色体的窗口组合。假设这一窗口组合中某一窗口的坐标为 (chr21: 89000 - 89200bp), 说明它处于 21 号染色体上, 并且这个窗口区域从第 89000 个碱基对开始到第 89200 个碱基对结束, 而此时, 测得的某一核酸片段分子的起始坐标为 chr21: 89100, 而所测得的分子片段长度为 35 个碱基对, 那么, 这个核酸片段分子的序列位置刚好在这个窗口坐标之内, 则说明这一条核酸片段分子来源于此窗口区域, 如可以统计一个样本的所有序列位置处于这一窗口的核酸分子的条数, 那么这个条数可以称为来源于这一窗口的核酸分子的量。然后将构成这个第一类染色体窗口组合的窗口的核酸片段分子的量合起来, 就可以得到来源于第一类染色体窗口组合的核酸分子量, 这里要强调的是这个第一类染色体窗口组合可以根据情况部分或整体地覆盖第一类染色体一次或多次。

在 160 步, 对于 21 号染色体的每一个窗口, 在整个基因组 (除 21 号染色体) 上的窗口分析与这一窗口的相关性, 选择极强相关性的窗口组保留, 并确定其间的函数关系式,

这时, 21 号染色体的单个窗口可能会对应多个相关窗口, 组成相关窗口组合。设统计所得的来源于第二类染色体窗口的核酸分子量为 X_i , 统计所得来源于第一类染色体窗口的核酸分子量为 Y_i , i 代表样本编号, 则观测样本为 $(X_1, Y_1), (X_2, Y_2), \dots (X_n, Y_n)$ 。此时, 根据这些数据, 可以算得这两组数据的相关系数的平方。相关系数的平方越接近 1, 截距接近于 0, 说明相关性越高。每一个 21 号染色体与其单个相关窗口都能确定一个函数关系式。

实施例中, 准备了 89 个在有差异的实验条件及测序条件下进行样本制备及测序的生物样本, 分别统计各样本来源于各窗口区域序列的核酸片段的量, 即对每个样本, 其在基因组上切割的每个窗口都对应着一个行为值。对于 89 个样本来说, 每个窗口里有 89 个行为值。

在这个实施例中, 对于 21 号染色体的每一个窗口, 同时在基因组 (除 21 号染色体) 上搜索与这一个窗口相关性极高的一个窗口。为方便说明, 在这里仅取三个窗口用来说明, 见表 5, 一个来源于第一类染色体窗口组合的窗口, 编号为 (chr21, 180), 两个来源于非第一类染色体的窗口, 编号分别为窗口 (chr1, 256), 窗口 (chr4, 642)。见表 3, 所示第一行, 显示样本编号, 即本方法所研究的 89 个样本的编号; 第二行展示了样本编号对应的 89 个样本中的每个样本的来自基因组窗口标号为 (chr1, 256) 窗口上的核酸分子的量值, 即 89 个行为值, 记为 X'_i , i 值从 1 取到 89。第三行展示了样本编号对应的 89 个样本中的每个样本的来自基因组窗口标号为 (chr4, 642) 窗口上的核酸分子的量值, 也是 89 个行为值, 记为 x_i , i 值从 1 取到 89。第四行展示样本编号对应的 89 个样本中的每个样本的来自基因组窗口标号为 (chr21, 180) 窗口上的核酸分子的量值, 也是 89 个行为值, 记为 y_i , i 值从 1 取到 89。

表 3

样品编号(i)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
	81	82	83	84	85	86	87	88	89											
来源于窗口 (chr1,266) 的核酸分子 的量(x _i)	222	252	196	202	133	251	249	237	236	322	217	307	341	267	333	267	378	171	224	0
	262	168	168	159	0	202	284	0	0	0	125	223	154	157	140	133	183	376	357	345
	417	404	386	457	293	402	441	498	55	382	524	359	444	504	358	315	500	352	478	610
	344	518	440	307	244	148	199	272	223	213	157	195	197	248	156	236	141	314	367	460
	380	672	456	138	181	221	412	143	143											
来源于窗口 (chr4,642) 的核酸分子 的量(x _i)	141	187	113	166	215	170	161	155	160	305	145	260	222	215	279	246	301	142	186	0
	187	247	247	268	1	166	510	0	0	0	215	318	224	236	305	215	259	214	302	308
	372	318	338	384	304	293	352	463	53	319	504	306	392	435	378	257	404	299	441	542
	314	346	405	320	116	63	86	136	101	115	75	98	112	131	72	104	68	130	143	347
	260	247	191	137	138	166	268	147	147											
来源于窗口 (chr21,180) 的核酸分子 的量(y _i)	133	150	109	118	137	145	129	108	109	181	129	199	200	154	209	186	240	113	138	0
	150	199	199	208	0	118	374	0	0	0	148	224	208	205	213	137	199	175	235	222
	258	253	250	303	221	206	270	350	43	271	404	218	326	325	290	188	313	241	353	463
	214	253	311	211	87	44	72	91	89	78	51	65	65	87	61	61	47	102	69	281
	204	164	133	93	123	144	198	99	99											

首先研究窗口 (chr4,642) 与窗口 (chr21,180) 的相关关系, 此时观测样本为 $(X_1, Y_1), (X_2, Y_2), \dots (X_n, Y_n)$, 在这个实施例中, n 可以取到 89, 研究两列数值的相关系数, 相关系数的平方越接近 1, 说明相关性越高, 即当一个窗口的行为值变动时, 另一个窗口也会发生相应的变动。当相关系数接近 1 时, 可以根据观测样本研究两窗口的行为是否服从线性关系, 表 3 表示出的窗口 (chr4,642) 与窗口 (chr21,180) 的行为值服从线性关系, 并且可以获得其线性方程的表达式和相关系数 R 的平方。见图 3, 在这个实施例中, 可以看出两窗口, 窗口 (chr4,642) 与窗口 (chr21,180), 的行为值存在着极强的线性相关性, 且相关表达式为: $y=0.7564-0.6487x$, $R^2=0.9724$ 。显然 R 还是比较接近 1 的, 则这个窗口 (chr4,642) 可以选定作为与实施例窗口 (chr21,180) 相对应的有极强相关性的模拟窗口。再来研究窗口 (chr1,256) 与窗口 (chr21,180), 见图 4, 其 $R^2=0.6214$, 则认为两窗口行为值不是很相关, 以后可以不考虑该窗口。就这样, 对于第一类染色体窗口组合中的窗口都可以用这样的方法去寻得一个或多个相关性极强的模拟窗口。以后就只需要已知一个 X 值, 即只需要统计好来源于这个与实施例窗口相对应的有极强相关性的模拟窗口的量, 就可以通过关系式计算出一个模拟值或模拟值置信区间。

如表 4 公布了通过方法 100 流程步骤所选得的与第一类窗口组合有极强相关性的散布在基因组其它位置的模拟窗口组合, 表中仅显示由 20 个窗口所组成的组合。第一列显示位于第一类染色体上的窗口标号, 第二列显示其窗口坐标; 第三列显示与相应的第一

类染色体有极强相关性的模拟窗口的窗口标号, 第四列显示对应的模拟窗口坐标; 第五列显示窗口与相关模拟窗口的关系表达式; 第六列显示相关系数的平方值, 即 R 方值, R 平方值越接近 1, 说明两窗口间相关性越高, 即其中来源于一个窗口的核酸分子量发生变化, 则来源于另一窗口核酸分子量会发生相应的变化。

表 4

窗口标号	窗口坐标	相关窗口标号	相关窗口坐标	关系表达式	R平方
chr21,180	chr21:26850k~27150k	chr4,642	chr4:96150k~96450k	$y = -0.64869 + 0.76641x$	0.9724
chr21,181	chr21:27000k~27300k	chr7,782	chr7:117150k~117450k	$y = 3.567 + 0.99173x$	0.9823
chr21,182	chr21:27150k~27450k	chr8,430	chr8:64350k~64650k	$y = -1.22256 + 0.99396x$	0.985
chr21,183	chr21:27300k~27600k	chr4,1047	chr4:166900k~167200k	$y = 2.39720 + 1.10153x$	0.9874
chr21,184	chr21:27450k~27750k	chr11,150	chr11:22350k~22650k	$y = 3.17063 + 0.96416x$	0.987
chr21,185	chr21:27600k~27900k	chr3,142	chr3:21150k~21450k	$y = 4.58026 + 0.97602x$	0.9843
chr21,186	chr21:27750k~28050k	chr3,609	chr3:76200k~76500k	$y = 3.88267 + 0.78812x$	0.9828
chr21,187	chr21:27900k~28200k	chr12,396	chr12:69250k~69550k	$y = -0.17406 + 0.96561x$	0.9776
chr21,188	chr21:28050k~28350k	chr2,870	chr2:130350k~130650k	$y = 0.01040 + 0.80918x$	0.9804
chr21,189	chr21:28200k~28500k	chr4,324	chr4:48450k~48750k	$y = -3.62126 + 0.87993x$	0.9702
chr21,190	chr21:28350k~28650k	chr13,386	chr13:67750k~68050k	$y = 4.73997 + 1.02240x$	0.9866
chr21,191	chr21:28500k~28800k	chr3,1134	chr3:169950k~170250k	$y = -2.48579 + 0.88400x$	0.9827
chr21,192	chr21:28650k~28950k	chr3,1140	chr3:170850k~171150k	$y = -1.85926 + 0.99063x$	0.983
chr21,193	chr21:28800k~29100k	chr7,269	chr7:38700k~39000k	$y = -8.27637 + 0.77680x$	0.9844
chr21,194	chr21:28950k~29250k	chr16,320	chr16:47850k~48150k	$y = -2.12127 + 0.96872x$	0.9793
chr21,195	chr21:29100k~29400k	chr4,654	chr4:97950k~98250k	$y = -1.65001 + 0.8842x$	0.9773
chr21,196	chr21:29250k~29550k	chr6,648	chr6:97050k~97350k	$y = -1.40946 + 0.87820x$	0.9786
chr21,197	chr21:29400k~29700k	chr7,144	chr7:21450k~21750k	$y = -5.49623 + 0.83878x$	0.9809
chr21,198	chr21:29550k~29850k	chr9,27	chr9:3900k~4200k	$y = -0.06492 + 0.86796x$	0.9849
chr21,199	chr21:29700k~30000k	chr2,1072	chr2:160650k~160950k	$y = 0.08203 + 0.98155x$	0.9869

接着可以将与 21 号染色体窗口组合有极强相关性的模拟窗口组合起来, 共同构成模拟窗口组合, 再根据来源于模拟窗口或模拟窗口组合的核酸分子的量算得一个修正过的置信区间, 用于方法 200 对染色体非整倍性的判断。

在 170 步, 由于 21 号染色体上的每个窗口可能有多个窗口与之相关, 所以为充分使用测序数据, 提高检测准确性, 将这些窗口的相关函数关系式进行拟合, 并根据实际数据, 进行校正, 最终确定 21 号染色体中, 能在基因组上找到强相关性的每个窗口的函数关系式。

步骤 3: 对待检测样本测序

8 个孕妇志愿者参与本项检测, 所获得的样本编号分别为样本 1-8。四个孕妇怀有 21 号染色体三体胎儿, 四个孕妇怀有 21 号染色体正常胎儿。收集每个孕妇外周血, 并进行离心, 取血浆, 然后再从血浆中提取核酸分子, 通过 Illumina 公司的测序仪对这些核酸分子进行大规模高通量测序。

根据图 2 的 200 方法的流程图进行,具体地,在 210 步,从孕妇处获得生物样本。这个生物样本可以是血浆或其它合适的样本。这种生物样本包含着来源于孕妇以及胎儿的核酸分子。

在 220 步,对样本中的核酸分子进行随机测序。被测序的核酸片段分子代表着整个基因组的一部分,可以定位在各条染色体上。样本中的核酸分子可以只测一端(如测一端 35 个碱基对)或测两端,或者将整条核酸分子都测出来。

测序可以通过大规模高通量平行测序仪测序,如 454, Solexa, SOLiD 系统,以及单分子测序或纳米孔测序等。在一个实施例中我们通过 Illumina 公司的 solexa 测序仪来对核酸分子进行一端测序。

虽然样本制备以及实验的大概流程相同,为了验证本发明方法适合实验条件不太一致的情况,即具有对实验条件要求不是很严格的优势,所述的实验条件包括使用不同的试剂,测序 GC 偏向不一致等。特分为两组,样本 1,样本 2,样本 5,样本 6 为一组实验条件(A组);样本 3,样本 4,样本 7,样本 8 为另一组实验条件(B组)。A 组为抽取 5ml 孕妇血浆,使用 QIAamp DNA Micro kit(QIAGEN, 56304)提取游离 DNA,按照 Illumina/Solexa 建库流程使用 NEB 试剂构建 SE 文库,上 SE36 测序,B 组抽取 600ul 孕妇血浆使用 TIANamp Micro DNA Kit (Tiagen DP316)提取游离 DNA,按照 Illumina/Solexa 建库流程使用 Enzymatics 试剂构建 PEI 文库,上 SE36+7 测序。

此步骤如图 2 的 210, 220 步。

步骤四:检测样本,根据图 2 的流程图进行。

在 230 步中,基于测序,可以通过生物信息分析的手段将所测得的每条核酸片段分子定位到基因组的确切位置上。如表 1 其显示了通过测序所测得的可以定位到各条染色体的核酸片段分子其在该染色体上的起始位置坐标。

表 5 显示了生物样本样本 1 和样本 2 测序后所得到的一些核酸分子定位到 4 号染色体和 21 号染色体上的前十个起始位点的位置信息。

由表 5 可以看出,对于样本 1 而言,其可以定位到 21 号染色体上的第一条核酸片段分子的起始点位置为 9797443,即这条核酸片段分子的起始点位于 21 号染色体的第 9797443 碱基对位置。同理,其可以定位到 4 号染色体上的第一条核酸片段分子的起始点位置为 19219,即这条核酸片段分子的起始点位于 4 号染色体的第 19219 碱基对位置。

表 5

Sample1				Sample2			
染色体编号	定位位置(bp)	染色体编号	定位位置(bp)	染色体编号	定位位置(bp)	染色体编号	定位位置(bp)
chr21	9797443	chr4	19219	chr21	9816301	chr4	26561
chr21	9804854	chr4	19367	chr21	9858810	chr4	26800
chr21	9819378	chr4	19430	chr21	9886680	chr4	32937
chr21	9828884	chr4	19868	chr21	9886588	chr4	33404
chr21	9855897	chr4	32996	chr21	9894901	chr4	33796
chr21	9884145	chr4	33004	chr21	9896648	chr4	33989
chr21	9887384	chr4	33013	chr21	9912677	chr4	34009
chr21	9890273	chr4	33873	chr21	9916979	chr4	34838
chr21	9894916	chr4	34041	chr21	9919826	chr4	35143
chr21	9895072	chr4	34094	chr21	9935926	chr4	35196
chr21	9906637	chr4	34610	chr21	9957821	chr4	35276
chr21	9912649	chr4	34858	chr21	9965894	chr4	35912
chr21	9917596	chr4	34932	chr21	9976984	chr4	36018
chr21	9935371	chr4	34941	chr21	9991381	chr4	37842
chr21	9936552	chr4	35033	chr21	9993818	chr4	37924

在 240 步中, 和建立模型中一样, 用 300k 为窗口大小, 150k 为 overlap 对 8 个待检测样本的所有染色体分别切割窗口。在 250 步中, 基于核酸片段位置信息, 统计来源于 21 号染色体各窗口的核酸片段分子的量。在 260 步中, 基于核酸片段位置信息, 统计来源于每个样本的与 21 号染色体窗口有强相关性的模拟窗口组合的核酸分子的量, 并依据函数关系式算出置信区间。在 270 步中, 通过判定每个样本的第 250 步所获得的来源于 21 号染色体窗口的核酸片段分子的量是否在同一样本的第 260 步中所获得的置信区间内, 可以判断胎儿是否在 21 号染色体存在非整倍性的高风险。

表 6: 用本发明方法检测实施例中的八个样本所得到的结果

样品	真实值Y	模拟值95%置信区间	本方法检测结论	核型分析结果
Sample1	53182	[43741.8577333385,49180.4533039014]	21三体	21三体
Sample2	58357	[50652.113474583,55849.319880917]	21三体	21三体
Sample3	27972	[24280.9213020507,27555.3170942193]	21三体	21三体
Sample4	28149	[23685.2145432661,26901.8699143739]	21三体	21三体
Sample5	60366	[56287.8434307435,62016.0997439065]	21整倍体	胎儿正常
Sample6	56548	[52747.7578964899,58146.06907256]	21整倍体	胎儿正常
Sample7	34747	[32444.1196306556,36615.1903005244]	21整倍体	胎儿正常
Sample8	23258	[21945.9756617287,24982.0017753413]	21整倍体	胎儿正常

表 6 中的真实值 Y 列, 是统计所得的来源于各样本 21 号染色体窗口组合的核酸分子量; 统计该样本中与 21 号染色体窗口组合有强相关性的模拟窗口组合的核酸分子量及相

关关系表达式(如表 4 所示), 再通过统计学知识所得到的一个置信区间(置信水平: 95%)。对于一个研究的样本来说, 当它的真实值存在于计算得到的置信区间内时, 可以认为所研究的样本是正常的可能性很大, 反之, 若真实值存在于模拟值置信区间之外, 则说明该样本是正常的可能性很小。如样本 1, 样本 2, 样本 3, 样本 4, 它们的真实值即来源于 21 号染色体组合的核酸分子量都在置信区间范围之外, 则用本方法所获得的结论为它们为 21 三体胎儿样本, 该结果得到了核型分析结果的证明。

通过比较上述的各样本来源于第一类染色体窗口组合的核酸片段分子的量的值(真实值)与所获得的模拟值置信区间, 判断是否存在着在第一类染色体上的胎儿非整倍体染色体或非整倍体染色体区域。如表 6 所示, 可以看到 21 号染色体三体的真实值在模拟值置信区间之外, 而正常两倍体样本其真实值在模拟值置信区间范围之内。图 7, 显示四个来自孕妇外周血核酸样本, 样本 1 与样本 2 的真实值在各自的模拟值置信区间之上, 可以确定为 21 号染色体非整倍性; 而样本 5 与样本 6 的真实值在各自的模拟值置信区间之内, 可以认为样本正常。图 8, 图示正常样本与异常样本的真实值与各自的模拟值置信区间的关系。显示四个来自孕妇外周血核酸样本, 样本 3 与样本 4 的真实值在各自的模拟值置信区间之上, 可以确定为 21 号染色体非整倍性; 而样本 7 与样本 8 的真实值在各自的模拟值置信区间之内, 可以认为样本正常。

实施例二

步骤 1: 获得建模所需测序数据

选择 53 个正常样本, 对这些样本在有差异的实验条件下制备并测序。

该步骤对应于图 1 的 110, 120 步。

步骤 2: 建立 21 号染色体检测模型

根据图 1 的流程图进行, 数学模型建立的过程由计算机程序优化完成。计算机程序通过不同的参数选择, 完成相关性窗口的寻找, 寻找最优参数, 建立第一类染色体窗口与第二类染色体窗口的函数关系式。

在 130 步中, 基于测序, 可以通过生物信息分析的手段将所测得的每条核酸片段分子定位到基因组的确切位置上。

在 140 步中, 对每个样本进行切割窗口。将构成基因组的每条染色体分割成若干窗口序列。实施例中以 300k 为窗口大小, 150k 为 overlap 切分窗口(即每个窗口的起始

端为前一个窗口起始端向后滑动 150k)。

在 150 步, 对这些在有差异的条件下制备及测序的样本, 基于测序所得信息, 分别统计各样本来源于各窗口序列的核酸片段分子的量。

在 160 步, 对于 18 号染色体的每一个窗口, 在整个基因组(除 21 号染色体)上的窗口分析与这一窗口的相关性, 选择极强相关性的窗口组保留, 并确定其间的函数关系式, 这时, 18 号染色体的单个窗口若对应多个相关窗口, 组成相关窗口组合。

实施例二中, 准备了 53 个在有差异的实验条件及测序条件下进行样本制备及测序的生物样本, 分别统计各样本来源于各窗口区域序列的核酸片段的量, 即对每个样本, 其在基因组上切割的每个窗口都对应着一个行为值。对于 53 个样本来说, 每个窗口里有 53 个行为值。如表 7 所示, 选取 3 个窗口, 分别来自于 (chr18, 259), (chr1, 8), (chr8, 710)。所示第一行, 显示样本编号, 即本实施例中所研究的 53 个样本的编号; 第二行展示了样本编号对应的 53 个样本中的每个样本的来自基因组窗口标号为 (chr1, 8) 窗口上的核酸分子的量值, 即 53 个行为值, 记为 $X'i$, i 值从 1 取到 53。第三行展示了样本编号对应的 53 个样本中的每个样本的来自基因组窗口标号为 (chr18, 259) 核酸分子的量 (53 个行为值), 记为 x_i , i 值从 1 取到 53。第四行展示样本编号对应的 53 个样本中的每个样本的来自基因组窗口标号为 (chr18, 259) 核酸分子的量 (53 个行为值), 记为 y_i , i 值从 1 取到 53。

表 7

样品编号 (1)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53							
来源于窗口 (chr8, 710) 的 核酸分子的量	120	144	94	133	134	114	114	13	134	0	144	247	247	265	1	133	494	0	0	250
	0	177	279	223	250	254	235	230	207	82	46	58	71	89	52	75	71	86	58	64
	50	89	107	270	229	162	145	104	119	152	236	138	138							
来源于窗口 (chr1, 8) 的核 酸分子的量	133	125	97	146	178	142	177	151	0	125	98	98	82	0	146	182	0	0	63	0
	64	85	60	63	75	54	108	142	256	174	205	341	218	186	168	212	194	266	173	231
	156	379	330	406	279	503	437	85	154	176	328	100	100							
来源于窗口 (chr8, 259) 的 核酸分子的量	124	143	77	123	115	96	120	98	0	143	234	234	269	0	123	508	0	0	231	0
	181	274	179	231	222	214	200	176	74	51	50	68	72	80	49	55	70	81	38	50
	43	85	76	258	233	138	128	83	119	128	230	108	108							

首先研究窗口 (chr8, 710) 与窗口 (chr18, 259) 的相关关系, 此时观测样本为 $(X_1, Y_1), (X_2, Y_2), \dots (X_n, Y_n)$, 在这个实施例中, n 可以取到 53, 研究两列数值的相关系

数,得到窗口 (chr8, 710)与窗口 (chr18, 259)的行为值存在着强相关性,且相关表达式为:
 $y = -9.18452 + 0.98295x$, $R^2 = 0.9816$, 见图 5。显然 R^2 还是比较接近 1 的, 则这个窗口 (chr8, 710)可以选定作为与实施例窗口 (chr18, 259)相对应的有强相关性的窗口。再研究窗口 (chr1, 8)与窗口 (chr8, 259), 见图 6, 其 $R^2 = 0.004344$, 则认为两窗口行为值不相关, 以后可以不考虑该窗口。如此, 可以在基因组 (除 18 号染色体) 上选定一个或多个与 18 号染色体相关性强的窗口。以后就只需要已知一个 X 值, 即只需要统计好来源于这个与实施例窗口相对应的有极强相关性的模拟窗口的量, 就可以通过函数关系式计算出一个置信区间。

如表 8 公布了通过方法 100 流程所选得上面步骤所选得的与 18 号染色体有极强相关性的散布在基因组其它位置的窗口组合, 图中仅显示其中 20 个窗口。第一列显示位于 18 号染色体上的窗口标号, 第二列显示其窗口坐标; 第三列显示与相应的 18 号染色体有强相关性的窗口的标号, 第四列显示对应的窗口坐标; 第五列显示窗口与相关窗口的关系表达式; 第六列显示相关系数的平方值, 即 R^2 。

表 8

窗口标号	窗口坐标	相关窗口标号	相关窗口坐标	关系表达式	R 平方
chr18, 161	chr18: 24000k-24300k	chr4: 839	chr4: 125700k-126000k	$y = 7.30271 + 0.85427x$	0.9743
chr18, 162	chr18: 24150k-24450k	chr12: 535	chr12: 80100k-80400k	$y = 9.31993 + 0.74859x$	0.9761
chr18, 163	chr18: 24300k-24600k	chr17: 322	chr17: 48150k-48450k	$y = 6.97596 + 1.02492x$	0.9766
chr18, 164	chr18: 24450k-24750k	chr11: 176	chr11: 26250k-26550k	$y = 9.80116 + 0.95142x$	0.9798
chr18, 165	chr18: 24600k-24900k	chr6: 418	chr6: 62550k-62850k	$y = 9.77007 + 0.84016x$	0.9801
chr18, 166	chr18: 24750k-25050k	chr14: 318	chr14: 47550k-47850k	$y = 9.75245 + 1.28307x$	0.9764
chr18, 167	chr18: 24900k-25200k	chr9: 68	chr9: 10050k-10350k	$y = 7.68479 + 0.76466x$	0.9742
chr18, 168	chr18: 25050k-25350k	chr3: 563	chr3: 84300k-84600k	$y = 6.40314 + 1.04416x$	0.9747
chr18, 169	chr18: 25200k-25500k	chr4: 473	chr4: 70800k-71100k	$y = 5.29067 + 0.75633x$	0.9787
chr18, 170	chr18: 25350k-25650k	chr7: 795	chr7: 119100k-119400k	$y = 9.60467 + 0.83662x$	0.9545
chr18, 171	chr18: 25500k-25800k	chr7: 795	chr7: 119100k-119400k	$y = 8.01835 + 0.87421x$	0.959
chr18, 172	chr18: 25650k-25950k	chr2: 243	chr2: 36300k-36600k	$y = 7.85285 + 1.00613x$	0.9755
chr18, 173	chr18: 25800k-26100k	chr7: 969	chr7: 145200k-145500k	$y = 7.75868 + 0.98071x$	0.9757
chr18, 174	chr18: 25950k-26250k	chr2: 838	chr2: 125550k-125850k	$y = 7.97381 + 1.17329x$	0.9697
chr18, 175	chr18: 26100k-26400k	chr21: 111	chr21: 24000k-24314k	$y = 9.34115 + 0.77231x$	0.9811
chr18, 176	chr18: 26250k-26550k	chr3: 641	chr3: 96000k-96300k	$y = 8.868 + 1.098x$	0.9762
chr18, 177	chr18: 26400k-26700k	chr3: 640	chr3: 95850k-96150k	$y = 8.18252 + 1.09904x$	0.9746
chr18, 178	chr18: 26550k-26850k	chr4: 410	chr4: 61350k-61650k	$y = 8.84273 + 0.94808x$	0.9779
chr18, 179	chr18: 26700k-27000k	chr13: 620	chr13: 92850k-93150k	$y = 9.99595 + 0.87685x$	0.9745
chr18, 180	chr18: 26850k-27150k	chr5: 599	chr5: 89700k-90000k	$y = 9.27220 + 1.14163x$	0.976

接着可以将与 18 号染色体窗口组合有极强相关性的窗口组合起来,再根据来源于各窗口的核酸分子的数量算得一个修正过的置信区间,用于方法 200 对染色体非整倍性的判断。

步骤 3: 对待检测样本测序

6 个孕妇志愿者参与本项检测,所获得的样本编号分别为样本 1-6。收集每个孕妇外周血, 并对进行离心,取血浆,然后再从血浆中提取核酸分子,通过 Illumina 公司的测序仪对这些核酸分子进行大规模高通量测序。

根据图 2 的 200 方法的流程图进行,具体地,在 210 步,从孕妇处获得生物样本。这个生物样本可以是血浆或其它合适的样本。这种生物样本包含着来源于孕妇以及胎儿的核酸分子。

在 220 步,对样本中的核酸分子进行随机测序。被测序的核酸片段分子代表着整个基因组的一部分,可以定位在各条染色体上。实施例中我们通过 Illumina 公司的 solexa 测序仪来对核酸分子进行一端测序。

特分为两组,样本 1,样本 2,样本 4 为一组实验条件(A 组);样本 3,样本 5,样本 6 为另一组实验条件(B 组)。A 组为抽取 5ml 孕妇血浆,使用 QIAamp DNA Micro kit(QIAGEN, 56304)提取游离 DNA,按照 Illumina/Solexa 建库流程使用 NEB 试剂构建 SE 文库,上 SE36 测序,B 组抽取 600ul 孕妇血浆使用 TIANamp Micro DNA Kit(Tiangen DP316)提取游离 DNA,按照 Illumina/Solexa 建库流程使用 Enzymatics 试剂构建 PEI 文库,上 SE36+7 测序。

此步骤如图 2 的 210, 220 步。

步骤 4: 检测样本

根据图 2 的流程图进行。

在 230 步中,基于测序,可以通过生物信息分析的手段将所测得的每条核酸片段分子定位到基因组的确切位置上。如表 1 其显示了通过测序所测得的可以定位到各条染色体的核酸片段分子其在该染色体上的起始位置坐标。

在 240 步中,和建立模型中一样,用 300k 为窗口大小,150k 为 overlap 对 6 个待检测样本的所有染色体分别切割窗口。

在 250 步中,基于核酸片段位置信息,统计来源于 18 号染色体各窗口的核酸片段分

子的量。

在 260 步中, 基于核酸片段位置信息, 统计来源于每个样本的与 18 号染色体窗口有强相关性的窗口组合的核酸分子的量, 并依据函数关系式算出置信区间。

在 270 步中, 通过判定每个样本的第 250 步所获得的来源于 21 号染色体窗口的核酸片段分子的量是否在同一样本的第 260 步中所获得的置信区间内, 可以判断胎儿是否在 18 号染色体存在非整倍性的高风险。

表 9: 用本发明方法检测实施例中的八个样本所得到的结果

样本	真实值	模拟值 95%置信区间	本方法检测结论	核型分析结果
样本 1	12802	[11389, 8152305859, 13396, 7622508141]	正常	正常
样本 2	10356	[9308, 00639859222, 11105, 4004040078]	正常	正常
样本 3	19388	[17081, 5221994938, 19700, 8261285062]	正常	正常
样本 4	28372	[24602, 5493649898, 28104, 5953682101]	18 号非正常	18 号非正常
样本 5	46456	[40719, 5898594623, 42144, 9418005377]	18 号非正常	19 号非正常
样本 6	40824	[49781, 9757328636, 51607, 6105271364]	18 号非正常	20 号非正常

表 9 中的真实值(第二列), 是统计所得的来源于各样本 18 号染色体窗口组合的核酸分子量; 统计该样本中与 18 号染色体窗口组合有强相关性的模拟窗口组合的核酸分子量及相关函数表达式(如表 8 所示), 再通过统计学知识所得到的一个置信区间(置信水平: 95%)。对于一个研究的样本来说, 当它的真实值存在于计算得到的置信区间内时, 可以认为所研究的样本是正常的可能性很大, 反之, 若真实值存在于模拟值置信区间之外, 则说明该样本是非整倍体的风险很大。如样本 4, 样本 5, 样本 6, 它们的真实值即来源于 21 号染色体组合的核酸分子量都在置信区间范围之外, 则用本方法所获得的结论为它们为 18 号染色体非整倍性胎儿样本, 该结果得到了核型分析结果的证明。

通过比较上述的各样本来源于第一类染色体窗口组合的核酸片段分子的量的值(真实值)与所获得的模拟值置信区间, 判断是否存在着在第一类染色体上的胎儿非整倍体染色体或非整倍体染色体区域。如表 9 所示, 可以看到 18 号染色体三体的真实值在模拟值置信区间之外, 而正常两倍体样本其真实值在模拟值置信区间范围之内。图 9 和图 10, 显示了 6 个来自孕妇外周血核酸样本, 样本 1, 样本 2 与样本 3 的真实值在各自的模拟值置信区间之内, 可以认为样本正常, 而样本 4, 样本 5 与样本 6 的真实值在各自的置信区间之外, 认为 18 号染色体非整倍性风险很高。

权 利 要 求

1. 检测个体染色体非整倍性的方法, 包括:

对全基因组进行测序, 将作为研究对象的待研究染色体定义为第一类染色体, 全基因组中其余染色体定义为第二类染色体; 依据第二类染色体片段与第一类染色体片段的行为值的相关性, 在全基因组上建立数学模型;

对待测个体进行全基因组测序, 进而得到待检测个体本身的第一类染色体和第二类染色体的行为值, 如果在一定的置信水平上的行为值不满足前述数学模型, 则可以确定待测个体的染色体是非整倍性的。

2. 权利要求 1 的方法, 所述方法包括:

将全部染色体分别切割成相互重叠或者不重叠的片段, 每个片段定义为一个窗口;

通过测序统计来自无染色体缺陷的正常个体样本的染色体各窗口的核酸分子的量, 将该量定义为行为值;

依据行为值, 通过数学统计方法寻找第二类染色体上的与第一类染色体有强相关性的窗口或其组合, 建立函数关系式;

依据函数关系式和待检测样本中第二类染色体各窗口中真实的核酸分子的量, 在一定置信水平下, 得到待研究第一类染色体的行为值的模拟值置信区间;

通过判断检测样本的第一类染色体的行为值与其模拟值置信区间的关系, 判定第一类染色体是否异常。

3. 权利要求 1 的方法, 包括建模步骤 (1)-(4) 和检测步骤 (5)-(8), 所述步骤如下:

(1) 选择来自无染色体缺陷的正常个体样本的全基因组进行测序, 将作为研究对象的待研究染色体定义为第一类染色体, 其余染色体定义为第二类染色体;

(2) 将 (1) 中的所有染色体分别切割成相互重叠或者不重叠的片段, 每个片段定义为一个窗口;

(3) 统计在多个不同实验条件下多个正常个体样本染色体各窗口的核酸分子的量, 将该量定义为行为值;

(4) 依据 (3) 中的行为值, 通过数学统计法寻找 (1) 中的第二类染色体上的与 (1) 中的第一类染色体有强相关性的窗口或其组合, 建立第一类染色体的窗口和所找到的有强相

关性窗口或其组合的函数关系式 A，由此完成建模步骤；

(5)对待检测个体的样本的全基因组的所有染色体进行测序，其中作为研究对象的待研究染色体同样被定义为第一类染色体，其是与(1)中的第一类染色体对应相同编号的染色体，其余染色体作为第二类染色体；

(6)按照(2)中同样的窗口规格切割(5)中待检测样本的染色体，统计第一类染色体和第二类染色体的行为值；

(7)将(6)中的第二类染色体各窗口的行为值引入到关系式 A 中，设定置信水平，计算得到第一类染色体行为值的理论区间；

(8)如果(6)中统计的第一类染色体的行为值不在(7)中的行为值的理论区间范围内，则认为待研究的第一类染色体异常。

4. 权利要求 3 的方法，其中将步骤(1)-(4)的关系式在不同待测样本的检测中重复使用，不需要每次样本检测时都重复测定，通过进行步骤(5)-(8)测定染色体的非整倍性。

5. 权利要求 1 的方法，将待检样本全基因组染色体切割成和正常样本中参数一致的窗口。

6. 权利要求 3 的方法，其中所述函数关系式可以是一个方程式或者多个方程式的组。

7. 权利要求 5 的方法，其中所述函数关系式是一元函数式或是多元函数式。

8. 权利要求 3 的方法，其中所述待检测个体的样本是来自孕妇的含有胎儿的 DNA 的生物样本。

9. 权利要求 8 的方法，其中所述的来自孕妇的含有胎儿的 DNA 的生物样本选自血浆、血清、尿液和唾液。

10. 权利要求 8 的方法，其中所述的来自孕妇的含有胎儿的 DNA 的生物样本选自子宫颈脱落细胞和子宫颈冲洗液。

11. 权利要求 1 或 3 的方法，其中的第一类染色体选自 21 号染色体序列，18 号染色体序列，13 号染色体序列，X 染色体序列和 Y 染色体序列或其片段序列。

12. 权利要求 3 的方法，正常个体样本的选择来自不同实验条件下多个样本。

13. 权利要求 1 或 3 的方法，其中数学模型的建立由计算机程序优化完成。

14. 权利要求 13 的方法，其中计算机程序通过不同的参数选择，完成相关性窗口的寻找，寻找最优参数，建立第一类染色体窗口与第二类染色体窗口的函数关系式。

15. 权利要求 1 或 14 的方法，其中所述参数选自窗口大小和 overlap 大小。

16. 权利要求 15 的方法, 其中的窗口大小选自 300kb 和 500kb, 对应的 overlap 大小分别为 150kb 和 250kb。

17. 权利要求 3 的方法, 其中所述置信水平为 90%置信区间、95%置信区间或 99%置信区间。

18. 权利要求 17 的方法, 其中所述置信区间包括每个检测窗口的置信区间和整条染色体的置信区间。

19. 权利要求 3 的方法, 当窗口为 300kb 时, overlap 为 150kb, 其中有极强相关性窗口组合选自下述窗口组合:

当第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 14400 k-14700 k 的窗口时, 其对应的第二类染色体窗口是第 13 号染色体的碱基位置为 37050 k-37350 k 的窗口;

当第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 14550 k-14850 k 的窗口时, 其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 88050 k-88350 k 的窗口;

当第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 14700 k-15000 k 的窗口时, 其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 16500 k-16800 k 的窗口;

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 14850 k-15150 k 的窗口时, 其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 16500 k-16800 k 的窗口;

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 15000 k-15300 k 的窗口时, 其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 144300 k-144600 k 的窗口;

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 15150 k-15450 k 的窗口时, 其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 144300 k-144600 k 的窗口;

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 15300 k-15600 k 的窗口时, 其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 145050 k-145350 k 的窗口;

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 15450 k-15750 k 的窗口时, 其对应的第二类染色体窗口是第 17 号染色体的碱基位置为 56400 k-56700 k 的窗口;

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 15600 k-15900 k 的窗口时, 其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 21750 k-22050 k 的窗口;

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 15750 k-16050 k 的窗口时, 其对应的第二类染色体窗口是第 8 号染色体的碱基位置为 105150 k-105450 k 的窗口;

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 15900 k-16200 k 的窗口时,

其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 50850 k-51150 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 16050 k-16350 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 77850 k-78150 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 16200 k-16500 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 112800 k-113100 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 16350 k-16650 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 83250 k-83550 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 16500 k-16800 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 76200 k-76500 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 16650 k-16950 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 9 号染色体的碱基位置为 74850 k-75150 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 16800 k-17100 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 50700 k-51000 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 16950 k-17250 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 138600 k-138900 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 17100 k-17400 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 8 号染色体的碱基位置为 77100 k-77400 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 17250 k-17550 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 138450 k-138750 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 17700 k-18000 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 111750 k-112050 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 18000 k-18300 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 36150 k-36450 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 18150 k-18450 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 119250 k-119550 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 18300 k-18600 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 450 k-750 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 18450 k-18750 k 的窗口时，

其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 69300 k-69600 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 18600 k-18900 k 的窗口时，
其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 69450 k-69750 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 18750 k-19050 k 的窗口时，
其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 62400 k-62700 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 18900 k-19200 k 的窗口时，
其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 62250 k-62550 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 19050 k-19350 k 的窗口时，
其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 135300 k-135600 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 19200 k-19500 k 的窗口时，
其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 103350 k-103650 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 19350 k-19650 k 的窗口时，
其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 125550 k-125850 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 19500 k-19800 k 的窗口时，
其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 85350 k-85650 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 19650 k-19950 k 的窗口时，
其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 166650 k-166950 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 19800 k-20100 k 的窗口时，
其对应的第二类染色体窗口是第 13 号染色体的碱基位置为 67350 k-67650 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 19950 k-20250 k 的窗口时，
其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 167250 k-167550 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 20100 k-20400 k 的窗口时，
其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 62400 k-62700 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 20250 k-20550 k 的窗口时，
其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 62400 k-62700 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 20400 k-20700 k 的窗口时，
其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 12150 k-12450 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 20550 k-20850 k 的窗口时，

其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 125550 k-125850 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 20700 k-21000 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 118050 k-118350 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 20850 k-21150 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 81750 k-82050 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 21000 k-21300 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 112650 k-112950 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 21150 k-21450 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 81750 k-82050 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 21300 k-21600 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 83250 k-83550 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 21450 k-21750 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 84450 k-84750 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 21600 k-21900 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 84450 k-84750 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 21750 k-22050 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 82650 k-82950 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 21900 k-22200 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 141150 k-141450 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 22050 k-22350 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 51450 k-51750 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 22200 k-22500 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 51450 k-51750 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 22500 k-22800 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 135150 k-135450 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 22650 k-22950 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 105300 k-105600 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 22800 k-23100 k 的窗口时，

其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 184950 k-185250 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 22950 k-23250 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 141000 k-141300 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 23100 k-23400 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 141600 k-141900 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 23250 k-23550 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 82350 k-82650 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 26700 k-27000 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 8 号染色体的碱基位置为 93450 k-93750 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 26850 k-27150 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 13 号染色体的碱基位置为 46800 k-47100 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 31200 k-31500 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 47100 k-47400 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 31350 k-31650 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 41100 k-41400 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 31500 k-31800 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 87600 k-87900 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 31650 k-31950 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 15 号染色体的碱基位置为 60300 k-60600 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 31950 k-32250 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 38850 k-39150 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 32100 k-32400 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 13 号染色体的碱基位置为 97650 k-97950 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 32250 k-32550 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 169500 k-169800 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 32400 k-32700 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 8 号染色体的碱基位置为 20850 k-21150 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 32550 k-32850 k 的窗口时，

其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 1500 k-1800 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 33000 k-33300 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 71550 k-71850 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 33150 k-33450 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 52350 k-52650 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 33300 k-33600 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 52350 k-52650 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 33600 k-33900 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 24600 k-24900 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 33750 k-34050 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 11 号染色体的碱基位置为 84900 k-85200 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 33900 k-34200 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 11 号染色体的碱基位置为 120300 k-120600 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 34050 k-34350 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 165450 k-165750 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 34200 k-34500 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 45600 k-45900 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 34350 k-34650 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 105300 k-105600 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 34500 k-34800 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 24750k-25050 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 34650k-34950k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 60450k-60750 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 34800k-35100k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 157950k-158250 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 34950k-35250k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 157950k-158250 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 35100k-35400k 的窗口时，其

对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 8100k-8400 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 35250k-35550k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 72600k-72900 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 35400k-35700k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 83550k-83850 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 35550k-35850k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 73500k-73800 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 35700k-36000k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 56100k-56400 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 35850k-36150k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 174150k-174450 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 36000k-36300k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 15 号染色体的碱基位置为 58950k-59250 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 36150k-36450k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 17 号染色体的碱基位置为 15000k-15300 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 36300k-36600k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 157950k-158250 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 36600k-36900k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 11 号染色体的碱基位置为 12150k-12450 k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 36750k-37050k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 15 号染色体的碱基位置为 77100k-77400k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 36900k-37200k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 11 号染色体的碱基位置为 120150k-120450k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 37050k-37350k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 37500k-37800k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 37200k-37500k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 42600k-42900k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 37350k-37650k 的窗口时，其

对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 186150 k -186450k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 37500k - 37800k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 9 号染色体的碱基位置为 20100 k -20400k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 37650k - 37950k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 54900 k -55200k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 37800k - 38100k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 15 号染色体的碱基位置为 78750 k -79050k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 37950k - 38250k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 118350 k -118650k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 38100k - 38400k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 93450 k -93750k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 38250k - 38550k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 66150 k -66450k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 38400k - 38700k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 30300 k -30600k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 38550k - 38850k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 9 号染色体的碱基位置为 100800 k -101100k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 38700k - 39000k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 9 号染色体的碱基位置为 96600 k -96900k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 38850k - 39150k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 11 号染色体的碱基位置为 130650k -130950k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 39000k - 39300k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 1050k -1350k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 39150k - 39450k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 169800k -170100k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 39300k - 39600k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 43200k -43500k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 39450k - 39750k 的窗口时，其

对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 25650k -25950k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 39750k - 40050k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 173700k -174000k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 39900k - 40200k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 29550k -29850k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 40200k - 40500k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 104700k -105000k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 40350k - 40650k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 11 号染色体的碱基位置为 92100k -92400k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 40500k - 40800k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 70650k -70950k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 40650k - 40950k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 13950k -14250k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 40800k - 41100k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 8 号染色体的碱基位置为 9900k -10200k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 40950k - 41250k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 40650k -40950k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 41100k - 41400k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 8 号染色体的碱基位置为 9750k -10050k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 41250k - 41550k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 20 号染色体的碱基位置为 22350k -22650k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 41400k - 41700k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 16 号染色体的碱基位置为 55350k -55650k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 41550k - 41850k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 15 号染色体的碱基位置为 99750k -100050k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 41700k - 42000k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 170700k -171000k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 41850k - 42150k 的窗口时，其

对应的第二类染色体窗口是第 16 号染色体的碱基位置为 48000k -48300k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 42000k - 42300k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 0k -300k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 42150k - 42450k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 16 号染色体的碱基位置为 48000k -48300k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 42300k - 42600k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 17 号染色体的碱基位置为 73200k -73500k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 42450k - 42750k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 17 号染色体的碱基位置为 73050k -73350k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 42600k - 42900k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 11 号染色体的碱基位置为 17550k -17850k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 42750k - 43050k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 120750k -121050k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 42900k - 43200k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 11 号染色体的碱基位置为 69300k -69600k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 43200k - 43500k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 240450k -240750k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 43350k - 43650k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 38100k -38400k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 43500k - 43800k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 16 号染色体的碱基位置为 83850k -84150k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 43650k - 43950k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 16 号染色体的碱基位置为 3450k -3750k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 43800k - 44100k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 46800k -47100k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 43950k - 44250k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 17 号染色体的碱基位置为 70950k -71250k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 44100k - 44400k 的窗口时，其

对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 156900k -157200k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 44250k - 44550k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 1350k -1650k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 44400k - 44700k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 19 号染色体的碱基位置为 1950k -2250k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 44550k - 44850k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 9 号染色体的碱基位置为 136350k -136650k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 44700k - 45000k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 219900k -220200k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 44850k - 45150k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 219900k -220200k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 45000k - 45300k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 750k -1050k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 45150k - 45450k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 239550k -239850k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 45300k - 45600k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 238950k -239250k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 45450k - 45750k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 20 号染色体的碱基位置为 61050k -61350k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 45600k - 45900k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 1950k -2250k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 45750k - 46050k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 9 号染色体的碱基位置为 135000k -135300k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 45900k - 46200k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 19 号染色体的碱基位置为 38700k -39000k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 46050k - 46350k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 9 号染色体的碱基位置为 139800k -140100k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 46200k - 46500k 的窗口时，其

对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 750k -1050k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 46350k - 46650k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 1350k -1650k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 46500k - 46800k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 46350k -46650k 的窗口；

第一类染色体的窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 46650k - 46950k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 8 号染色体的碱基位置为 1650k -1950k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 1050 k - 1350 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 178050k-178350k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 1200 k - 1500 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 6450k-6750k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 1350 k - 1650 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 125700k-126000k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 1500 k - 1800 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 13 号染色体的碱基位置为 53550k-53850k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 1650 k - 1950 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 177450k-177750k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 1800k - 2100 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 122250k-122550k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 1950k - 2250 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 18900k-19200k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 2100k - 2400 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 32400 k -32700k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 2250 k - 2550 k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 9600 k -9900k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 2400k - 2700k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 130650 k -130950 k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 2550k - 2850k 的窗口时，其

对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 48000 k - 48300 k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 4200k - 4500k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 192450k - 192750 k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 4350k - 4650k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 145800k - 146100 k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 4650k - 4950k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 107550k - 107850 k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 4800k - 5100k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 38100k - 38400 k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 4950k - 5250k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 39000k - 39300 k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 5100k - 5400k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 164550k - 164850 k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 9000k - 9300k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 8 号染色体的碱基位置为 91050k - 91350 k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 16800k - 17100k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 39150k - 39450k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 16950k - 17250k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 11 号染色体的碱基位置为 32850k - 33150k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 17100k - 17400k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 9 号染色体的碱基位置为 19950k - 20250k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 17250k - 17550k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 39600k - 39900k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 17400k - 17700k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 80850k - 81150k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 18450k - 18750k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 17 号染色体的碱基位置为 64350k - 64650k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 18600k - 18900k 的窗口时，

其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 19500k -19800k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 21750k - 22050k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 148350k -148650k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 21900k - 22200k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 13800k -14100k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 22800k - 23100k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 120150k -120450k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 23250k - 23550k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 153450k -153750k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 23550k - 23850k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 15450k -15750k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 24000k - 24300k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 125700k -126000k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 24150k - 2450k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 80100k -80400k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 24300k - 24600k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 17 号染色体的碱基位置为 48150k -48450k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 24450k - 24750k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 11 号染色体的碱基位置为 26250k -26550k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 24600k - 24900k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 62550k -62850k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 24750k - 25050k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 47550k -47850k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 24900k - 25200k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 9 号染色体的碱基位置为 10050k -10350k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 25050k - 25350k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 84300k -84600k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 25200k - 25500k 的窗口时，

其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 70800k - 71100k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 25350k - 25650k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 119100k - 119400k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 25500k - 25800k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 119100k - 119400k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 25650k - 25950k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 51300k - 51600k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 25800k - 26100k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 145200k - 145500k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 25950k - 26250k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 125550k - 125850k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 26100k - 26400k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 16500k - 16800k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 26250k - 26550k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 96000k - 96300k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 26400k - 26700k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 95850k - 96150k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 26550k - 26850k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 61350k - 61650k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 26700k - 27000k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 13 号染色体的碱基位置为 92850k - 93150k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 26850k - 27150k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 89700k - 90000k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 27000k - 27300k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 17 号染色体的碱基位置为 25050k - 25350k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 27150k - 27450k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 88050k - 88350k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 28650k - 28950k 的窗口时，

其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 92400k - 92700k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 28800k - 29100k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 52050k - 52350k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 28950k - 29250k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 138300k - 138600k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 29100k - 29400k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 144450k - 144750k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 29250k - 29550k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 115200k - 115500k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 29550k - 29850k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 92250k - 92550k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 29700k - 30000k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 62250k - 62550k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 29850k - 30150k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 8 号染色体的碱基位置为 84900k - 85200k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 30000k - 30300k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 82650k - 82950k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 30150k - 30450k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 93600k - 93900k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 30300k - 30600k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 103950k - 104250k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 32700k - 33000k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 77100k - 77400k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 33900k - 34200k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 9 号染色体的碱基位置为 76200k - 76500k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 34800k - 35100k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 8 号染色体的碱基位置为 106350k - 106650k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 35550k - 35850k 的窗口时，

其对应的第二类染色体窗口是第 15 号染色体的碱基位置为 35400k - 35700k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 36450k - 36750k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 145050k - 145350k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 36600k - 36900k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 13 号染色体的碱基位置为 103050k - 103350k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 36750k - 37050k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 83250k - 83550k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 36900k - 37200k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 34650k - 34950k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 37800k - 38100k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 93300k - 93600k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 38400k - 38700k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 50100k - 50400k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 38550k - 38850k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 83100k - 83400k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 38700k - 39000k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 8 号染色体的碱基位置为 106350k - 106650k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 38850k - 39150k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 141000k - 141300k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 39000k - 39300k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 64050k - 64350k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 39150k - 39450k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 69450k - 69750k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 39300k - 39600k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 9 号染色体的碱基位置为 105150k - 105450k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 39450k - 39750k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 11 号染色体的碱基位置为 29400k - 29700k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 39600k - 39900k 的窗口时，

其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 88950k -89250k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 39750k - 40050k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 71550k -71850k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 39900k - 40200k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 163200k -163500k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 44850k - 45150k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 112950k -113250k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 45000k - 45300k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 11 号染色体的碱基位置为 32850k -33150k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 48600k - 48900k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 76800k -77100k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 48750k - 49050k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 11 号染色体的碱基位置为 40800k -41100k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 49350k - 49650k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 38850k -39150k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 49650k - 49950k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 39900k -40200k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 49800k - 50100k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 130350k -130650k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 49950k - 50250k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 106350k -106650k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 50100k - 50400k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 87150k -87450k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 50250k -50550k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 79350k -79650k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 52350k - 52650k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 16 号染色体的碱基位置为 70950k -71250k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 55950k - 56250k 的窗口时，

其对应的第二类染色体窗口是第 13 号染色体的碱基位置为 103800k -104100k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 56100k - 56400k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 172650k -172950k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 56250k - 56550k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 10050k -10350k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 56400k - 56700k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 8 号染色体的碱基位置为 90150k -90450k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 56550k - 56850k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 126750k -127050k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 57750k - 58050k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 79350k -79650k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 57900k - 58200k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 101700k -102000k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 60000k - 60300k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 13 号染色体的碱基位置为 77700k -78000k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 60150k - 60450k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 126450k -126750k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 60300k - 60600k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 167100k -167400k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 60450k - 60750k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 123300k -123600k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 60600k - 60900k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 34800k -35100k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 60750k - 61050k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 145950k -146250k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 60900k - 61200k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 93900k -94200k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 61050k - 61350k 的窗口时，

其对应的第二类染色体窗口是第 8 号染色体的碱基位置为 116550k -116850k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 61200k - 61500k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 27000k -27300k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 61350k - 61650k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 85950k -86250k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 61500k - 61800k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 81600k -81900k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 61650k - 61950k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 11 号染色体的碱基位置为 89700k -90000k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 61800k - 62100k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 83700k -84000k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 61950k - 62250k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 13 号染色体的碱基位置为 81600k -81900k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 62100k - 62400k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 8 号染色体的碱基位置为 78450k -78750k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 62250k - 62550k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 96150k -96450k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 62400k - 62700k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 91050k -91350k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 62550k - 62850k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 72900k -73200k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 62700k - 63000k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 73650k -73950k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 62850k - 63150k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 193200k -193500k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 63000k - 63300k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 181350k -181650k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 63150k - 63450k 的窗口时，

其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 84150k -84450k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 63300k - 63600k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 157500k -157800k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 63450k - 63750k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 21750k -22050k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 63600k - 63900k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 80850k -81150k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 63750k - 64050k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 110250k -110550k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 63900k - 64200k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 110250k -110550k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 64050k - 64350k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 87150k -87450k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 64200k - 64500k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 12300k -12600k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 64350k - 64650k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 111600k -111900k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 64500k - 64800k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 9 号染色体的碱基位置为 9900k -10200k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 64650k - 64950k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 85050k -85350k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 64800k - 65100k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 72600k -72900k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 64950k - 65250k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 92100k -92400k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 65100k - 65400k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 117450k -117750k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 65250k - 65550k 的窗口时，

其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 113400k -113700k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 65400k - 65700k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 181500k -181800k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 65700k - 66000k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 137100k -137400k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 65850k - 66150k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 3 号染色体的碱基位置为 174600k -174900k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 66450k - 66750k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 145800k -146100k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 66600k - 66900k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 21 号染色体的碱基位置为 27300k -27600k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 66750k - 67050k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 123300k -123600k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 66900k - 67200k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 181950k -182250k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 67050k - 67350k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 8 号染色体的碱基位置为 13800k -14100k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 67200k - 67500k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 81000k -81300k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 67350k - 67650k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 162150k -162450k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 67500k - 67800k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 85050k -85350k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 67650k - 67950k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 2 号染色体的碱基位置为 52050k -52350k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 67800k - 68100k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 30900k -31200k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 67950k - 68250k 的窗口时，

其对应的第二类染色体窗口是第 12 号染色体的碱基位置为 39450k - 39750k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 68100k - 68400k 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 68400k - 68700k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 68550k - 68850 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 5 号染色体的碱基位置为 88350k - 88650k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 68700k - 69000 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 4 号染色体的碱基位置为 87300k - 87600k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 68850k - 69150 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 6 号染色体的碱基位置为 70350k - 70650k 的窗口；

当第一类染色体的窗口是第 18 号染色体的碱基位置为 69000k - 69300 的窗口时，其对应的第二类染色体窗口是第 7 号染色体的碱基位置为 85950k - 86250k 的窗口。

20. 权利要求 19 中的有极强相关性窗口组合在建立用于染色体非整倍性的检测计算函数式中的用途，或者是在制备用于染色体非整倍性的检测试剂盒中的用途。

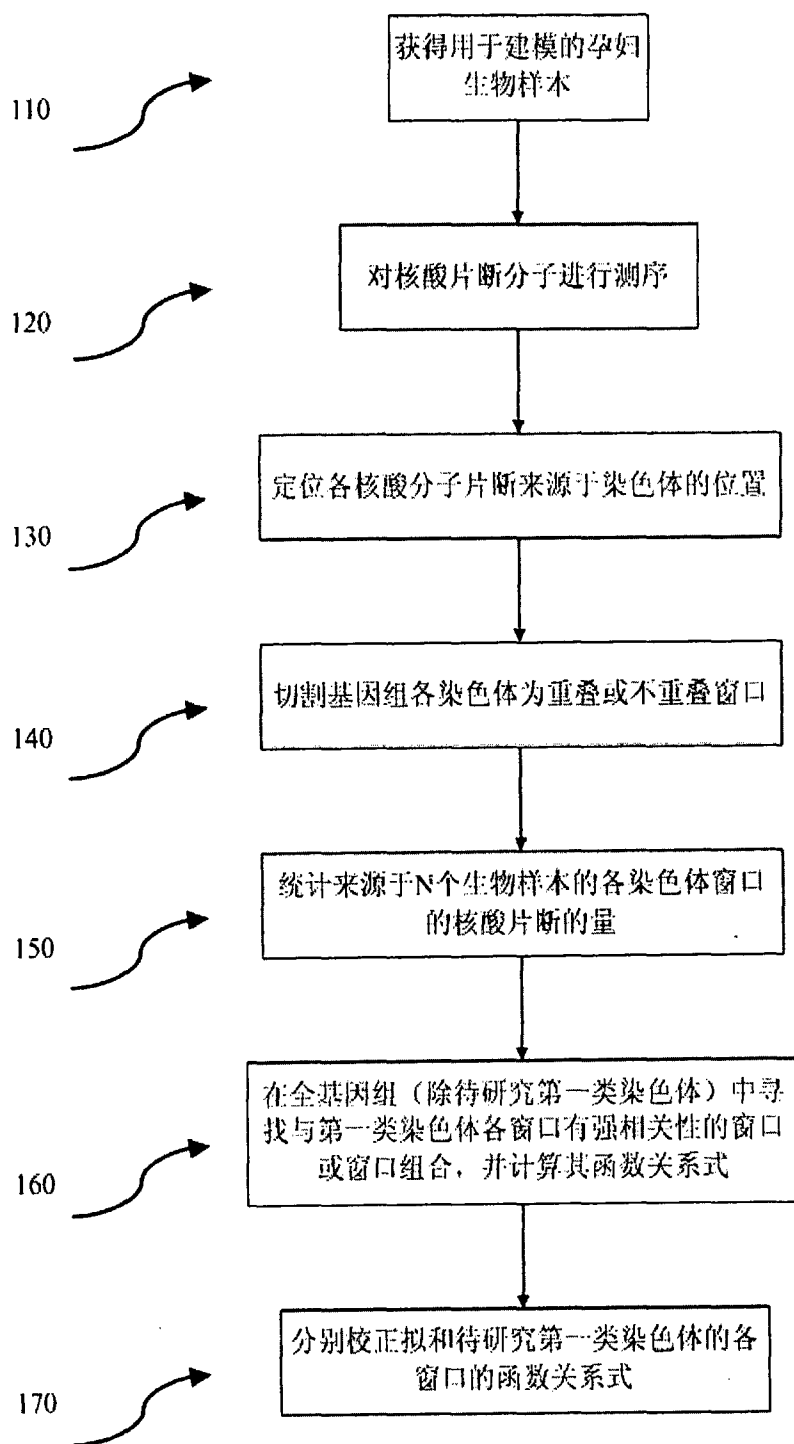


Fig. 1

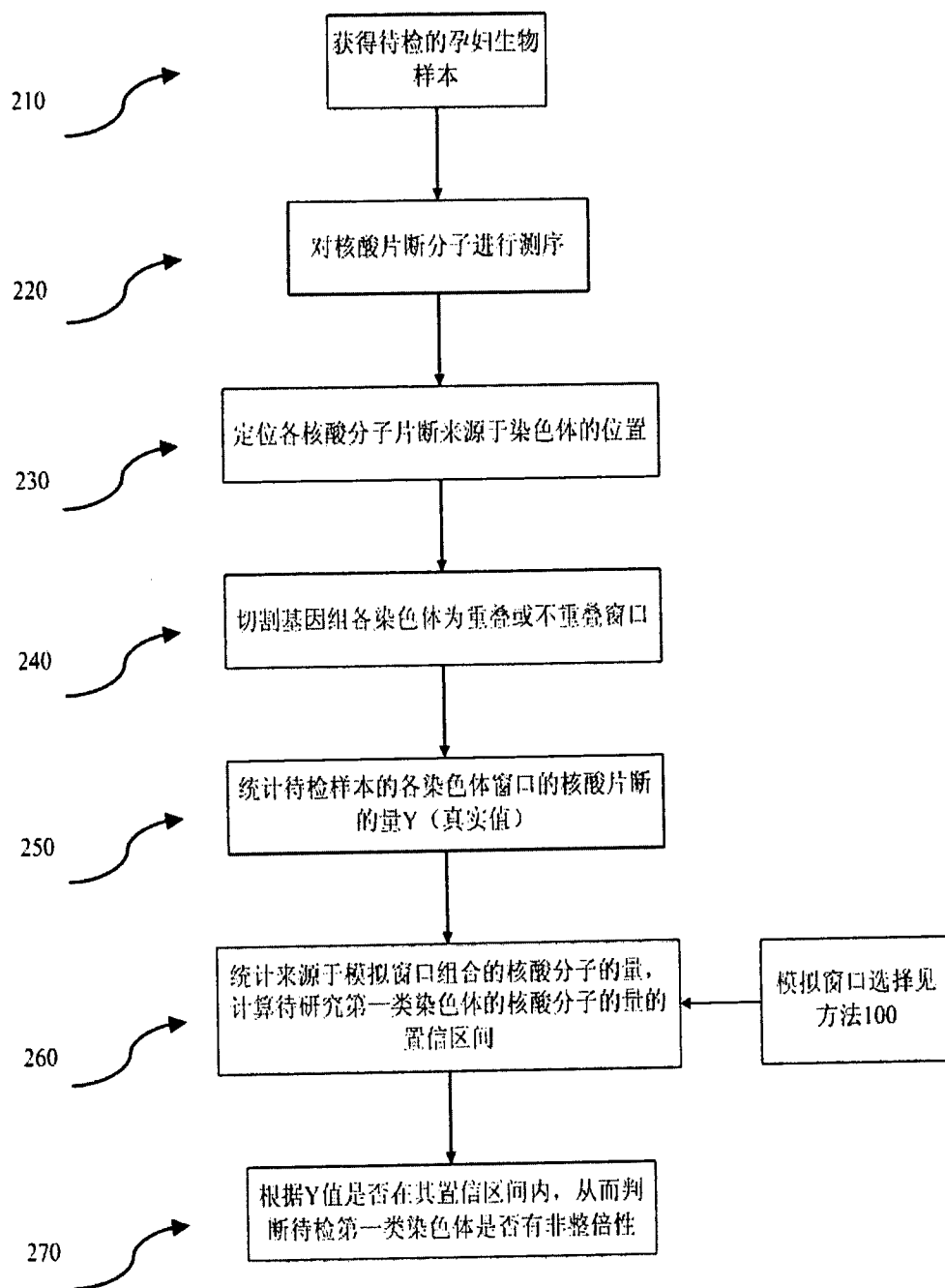


Fig. 2

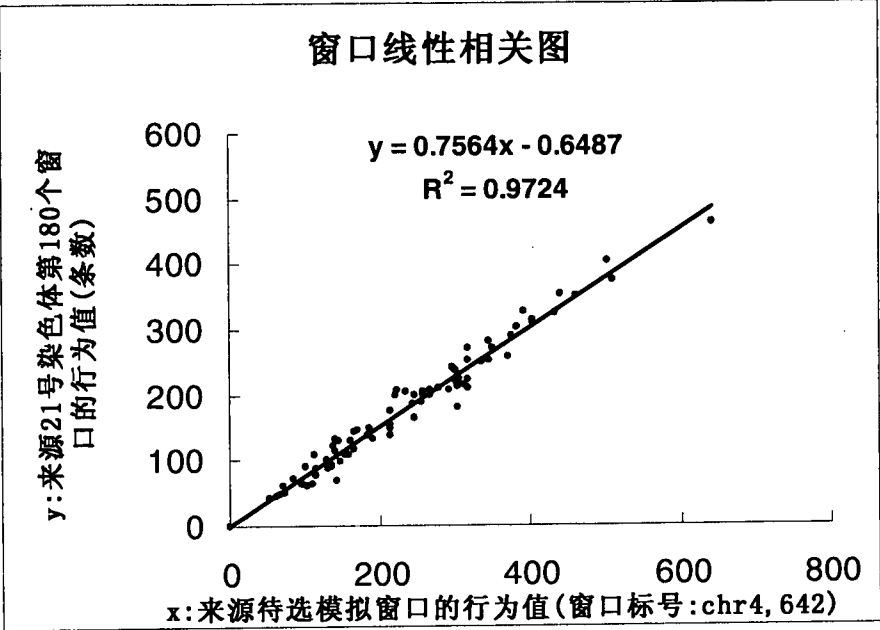


Fig. 3

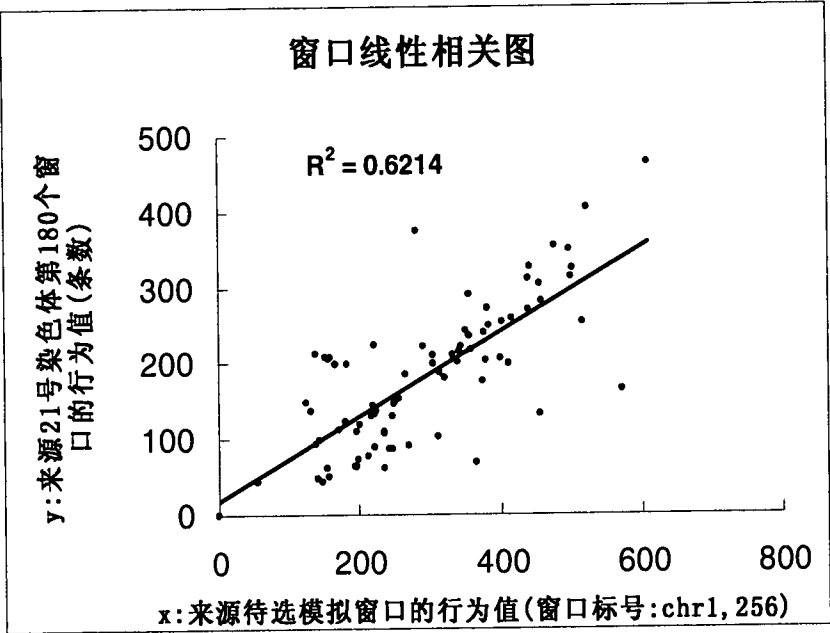


Fig. 4

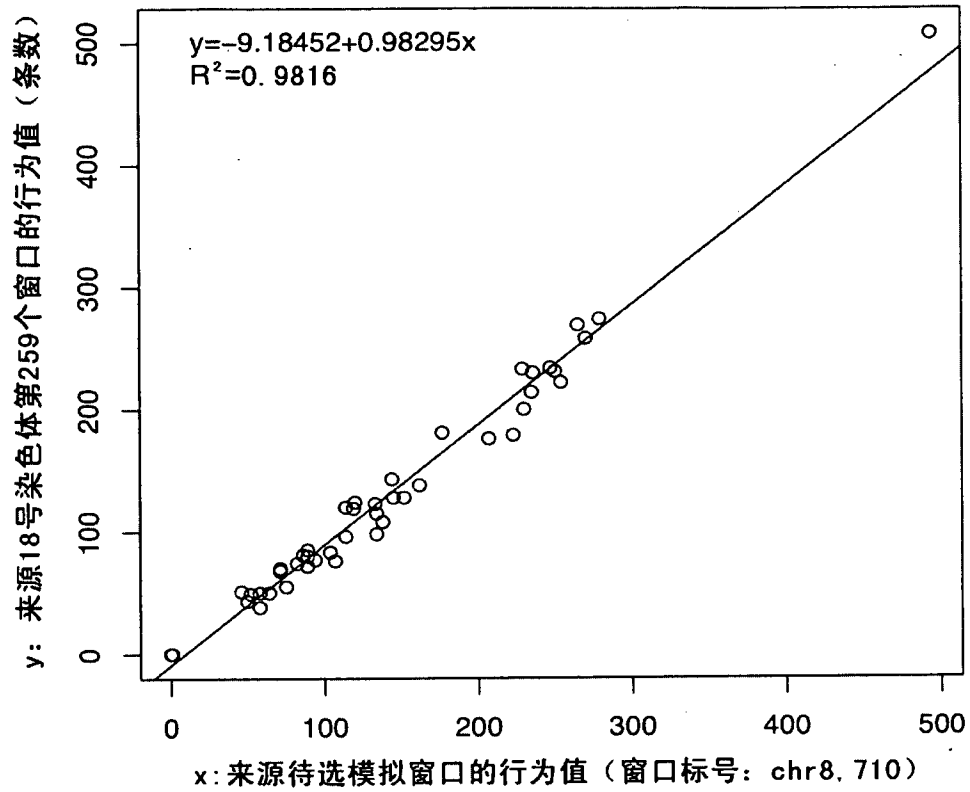


Fig. 5

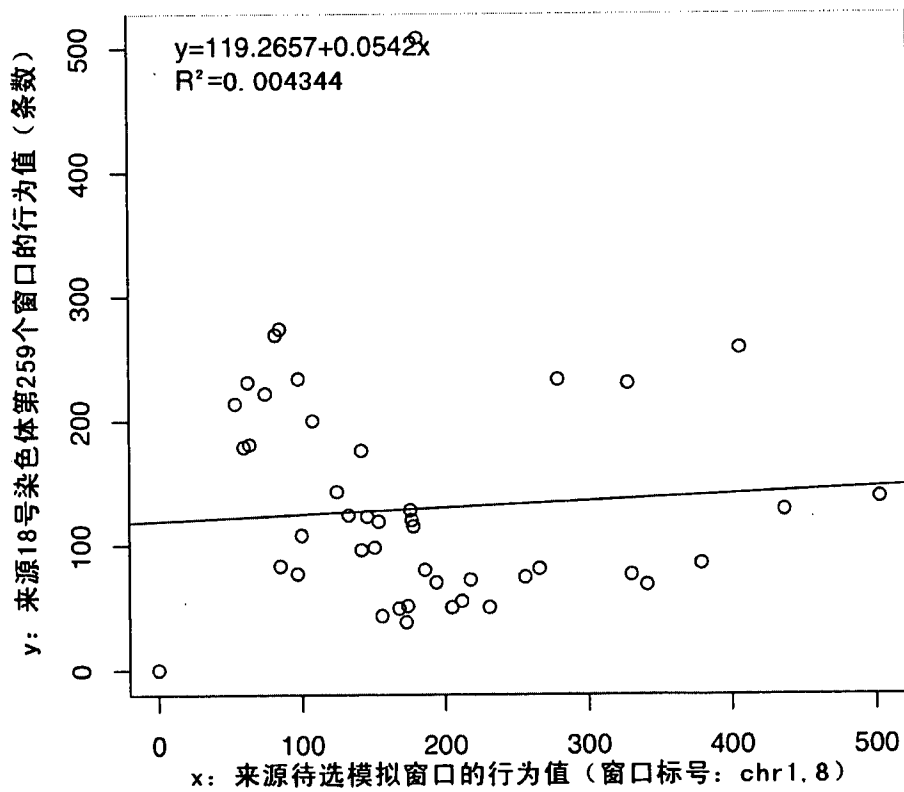


Fig. 6

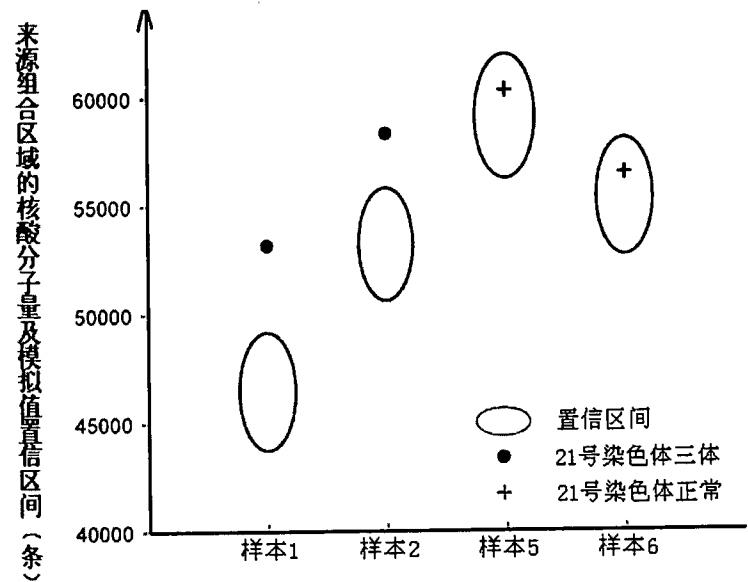


Fig. 7

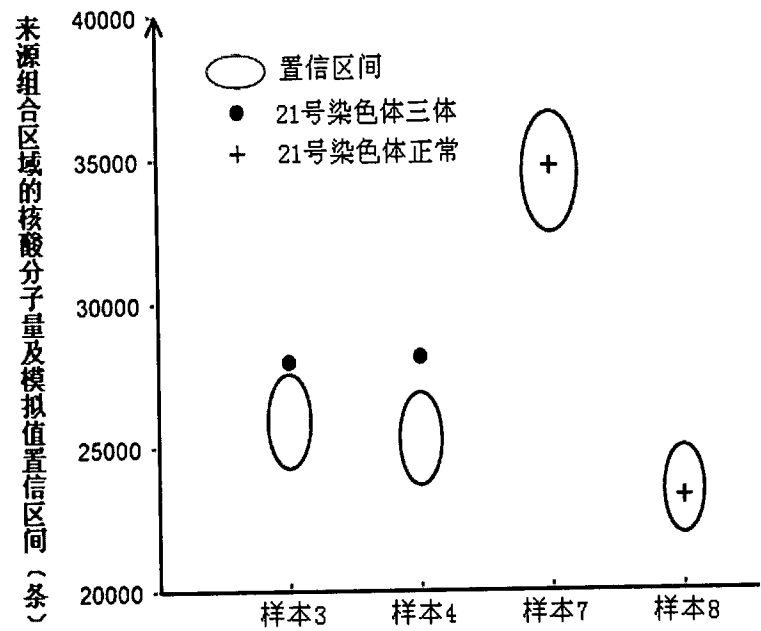


Fig. 8

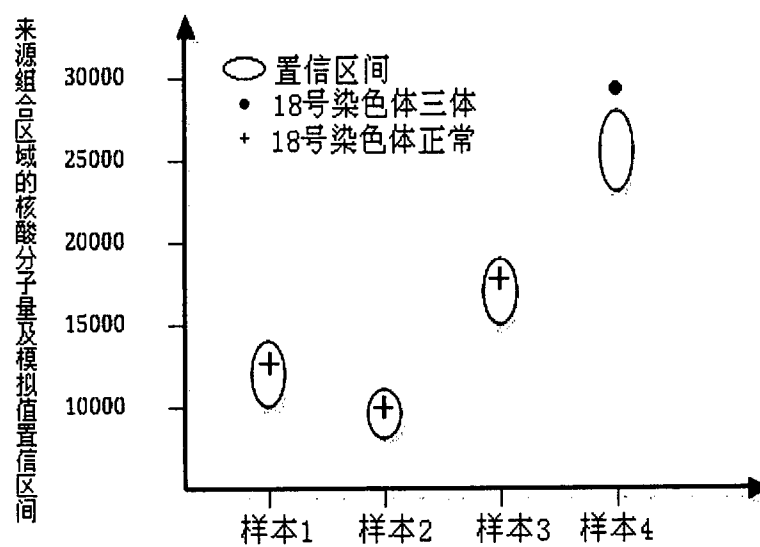


Fig. 9

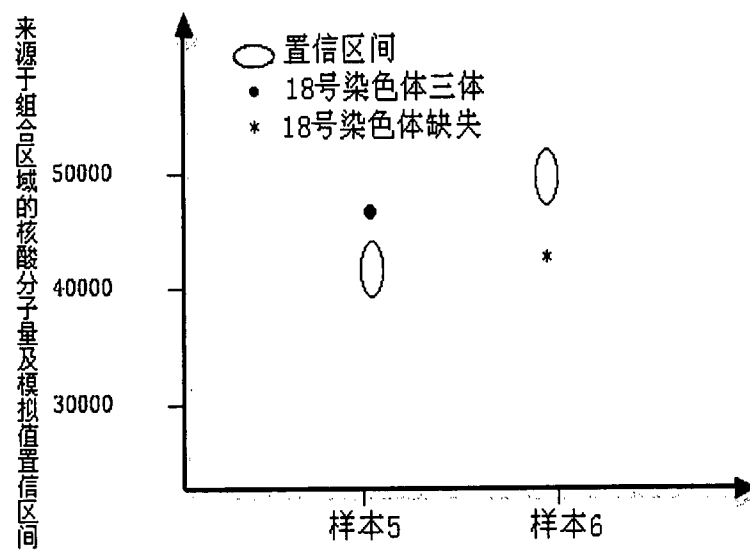


Fig. 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/000568

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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)

IPC: C12Q, G06F

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)

CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, ISI Web of Knowledge: chromosome, aneuploidy, aneuploid, genomic sequencing, function, confidence interval, fetus, fetal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN101137760A (UNIV CHINESE HONG KONG) 05 Mar. 2008 (05.03.2008) See abstract and claims 1-32	1-19, 20 (partially)
A	WO2009013496A1 (UNIV CHINESE HONG KONG) 29 Jan. 2009 (29.01.2009) See abstract and claims 1-23	1-19, 20 (partially)
A	WO2010033578A2 (UNIV LELAND STANFORD JUNIOR) 25 Mar. 2010 (25.03.2010) See abstract and claims 1-24	1-19, 20 (partially)

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search
18 Jan. 2011 (18.01.2011)Date of mailing of the international search report
10 Feb. 2011 (10.02.2011)Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451Authorized officer
TIAN, Tian
Telephone No. (86-10)62411042

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/000568

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Rossa WK Chiu et al., Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma, PNAS, 23 Dec. 2008, Vol. 105, No. 51, pages 20458-20463.	1-19, 20 (partially)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/000568

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20 (partially)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The technical solutions included in claim 20 (i.e. the uses of the window combinations with a strong correlation mentioned in claim 19 for establishing the calculation functional formula for the detection of chromosomal aneuploidy) belongs to the purely mental acts. Therefore, no search report has been established for the technical solutions in claim 20 according to the provision of Rule 39.1 (iii) PCT.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/000568

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101137760 A	05.03.2008	WO 2006097049 A1	21.09.2006
		US 2006252071 A1	09.11.2006
		AU 2006224971 A1	21.09.2006
		EP 1859050 A1	28.11.2007
		IN KOLNP200702875 E	07.09.2007
		JP 2008518639 T	05.06.2008
		TW 200700558 A	01.01.2007
		AU 2006224971 B2	02.07.2009
		US 7645576 B2	12.01.2010
WO 2009013496 A1	29.01.2009	AU 2008278843 A1	29.01.2009
		CA 2693081 A1	29.01.2009
		EP 2183693 A1	12.05.2010
		MX PA10000846 A	30.04.2010
		KR 20100058503 A	03.06.2010
		WO 2009013492 A1	29.01.2009
		US 2009029377 A1	29.01.2009
		US 2009087847 A1	02.04.2009
		AU 2008278839 A1	29.01.2009
		CA 2694007 A1	29.01.2009
		US 2010112590 A1	06.05.2010
		EP 2183692 A1	12.05.2010
		US 2010112575 A1	06.05.2010
WO 2010033578 A2	25.03.2010	WO 2010033578 A3	14.05.2010
		US 2010138165 A1	03.06.2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/000568

Continuation of:

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12Q1/68 (2006.01) i

G06F17/15 (2006.01) i

A. 主题的分类

见附加页

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

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C12Q, G06F

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

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))

CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, ISI Web of Knowledge: 染色体, 非整倍性, 非整倍体, 基因组测序, 函数, 置信区间, 胎儿, chromosome, aneuploidy, aneuploid, genomic sequencing, function, confidence interval, fetus, fetal

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN101137760A (香港中文大学) 05.03 月 2008 (05.03.2008) 参见摘要及权利要求 1-32	1-19, 20 (部分)
A	WO2009013496A1 (UNIV CHINESE HONG KONG) 29.01 月 2009 (29.01.2009) 参见摘要及权利要求 1-23	1-19, 20 (部分)
A	WO2010033578A2 (UNIV LELAND STANFORD JUNIOR) 25.03 月 2010 (25.03.2010) 参见摘要及权利要求 1-24	1-19, 20 (部分)
A	Rossa WK Chiu 等, Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma, PNAS, 23.12 月 2008, 第 105 卷, 第 51 期, 第 20458-20463 页。	1-19, 20 (部分)



其余文件在 C 栏的续页中列出。



见同族专利附件。

* 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

国际检索实际完成的日期

18.01 月 2011 (18.01.2011)

国际检索报告邮寄日期

10.2 月 2011 (10.02.2011)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

授权官员

田甜

电话号码: (86-10) 62411042

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：20（部分）

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

权利要求20中包含的“权利要求19的有极强相关性窗口组合在建立用于染色体非整倍性的检测计算函数式中的用途”的技术方案属于纯粹的智力活动，根据PCT细则第39.1(iii)的规定，不对其进行检索。

2. ☐ 权利要求：

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：

3. ☐ 权利要求：

因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说，是权利要求：

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明：☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2010/000568

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 101137760 A	05.03.2008	WO 2006097049 A1	21.09.2006
		US 2006252071 A1	09.11.2006
		AU 2006224971 A1	21.09.2006
		EP 1859050 A1	28.11.2007
		IN KOLNP200702875 E	07.09.2007
		JP 2008518639 T	05.06.2008
		TW 200700558 A	01.01.2007
		AU 2006224971 B2	02.07.2009
		US 7645576 B2	12.01.2010
WO 2009013496 A1	29.01.2009	AU 2008278843 A1	29.01.2009
		CA 2693081 A1	29.01.2009
		EP 2183693 A1	12.05.2010
		MX PA10000846 A	30.04.2010
		KR 20100058503 A	03.06.2010
		WO 2009013492 A1	29.01.2009
		US 2009029377 A1	29.01.2009
		US 2009087847 A1	02.04.2009
		AU 2008278839 A1	29.01.2009
		CA 2694007 A1	29.01.2009
WO 2010033578 A2	25.03.2010	US 2010112590 A1	06.05.2010
		EP 2183692 A1	12.05.2010
		US 2010112575 A1	06.05.2010
		WO 2010033578 A3	14.05.2010
		US 2010138165 A1	03.06.2010

续:

A. 主题的分类

C12Q1/68 (2006.01) i

G06F17/15 (2006.01) i