

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
G06F 19/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780040334.X

[43] 公开日 2009年12月23日

[11] 公开号 CN 101611408A

[22] 申请日 2007.9.4

[21] 申请号 200780040334.X

[30] 优先权

[32] 2006.9.1 [33] US [31] 11/469,565

[86] 国际申请 PCT/US2007/077478 2007.9.4

[87] 国际公布 WO2008/028180 英 2008.3.6

[85] 进入国家阶段日期 2009.4.29

[71] 申请人 希尔氏宠物营养品公司

地址 美国堪萨斯州

[72] 发明人 S·W·K·阿尔-马拉尼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 权陆军 付磊

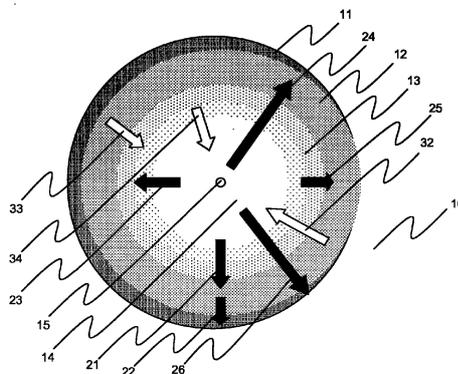
权利要求书3页 说明书45页 附图3页

[54] 发明名称

用于设计动物食物组合物的方法和系统

[57] 摘要

用于制备用于动物的食物组合物的方法，其包括(a)访问包含使来自动物的生物流体或组织样品的功能基因组概况与动物的生理状况和任选地基因型相关的第一个数据集的至少一个数据库；(b)访问包含与生物活性饮食组分对功能基因组概况的作用相关的第二个数据集的至少一个数据库；(c)利用凭借这些数据集的算法，处理限定动物的亚群的生理状况和任选地基因型的输入数据，以获得促进亚群的一个或多个动物的身心健康营养配方的；和(d)基于营养配方制备食物组合物。



1. 一种选择用于动物亚群的食物组合物的方法，其包括：

(a) 访问包含使来自动物的生物流体或组织样品的功能基因组概况与所述动物的生理状况和任选地基因型相关的第一个数据集的至少一个数据库；

(b) 访问包含与生物活性饮食组分对功能基因组概况的作用相关的第二个数据集的至少一个数据库；和

(c) 利用凭借所述第一个和第二个数据集的第一个算法，处理限定所述亚群的生理状况和任选地基因型的输入数据，以获得用于选择和制备用于动物亚群的食物组合物的营养配方。

2. 权利要求 1 的方法，其进一步包括基于所述营养配方制备食物组合物。

3. 权利要求 1 的方法，其中所述亚群包含伴侣动物。

4. 权利要求 1 的方法，其中所述亚群选自犬科动物和猫科动物。

5. 权利要求 1 的方法，其中所述亚群至少部分由选自下述的特征进行限定：一种或多种品种类型、特定品种、实足年龄、生理年龄、活动水平、身心健康状态和疾病状态。

6. 权利要求 1 的方法，其中所述第一个数据集衍生自从代表包括所述亚群的一系列基因型和生理状况的大量个别动物收集的样品，来自个别动物的每个此种样品与原产地记录相关，所述原产地记录包含在收集样品时所述个别动物的与限定所述基因型和生理状况相关的动物志学数据。

7. 权利要求 6 的方法，其中所述动物志学数据包含与基因型相关的一个或多个数据项，选自品种、亲本品种、系谱、性别、皮毛类型、以及明显的遗传状况和病症。

8. 权利要求 6 的方法，其中所述动物志学数据包含与生理状况相关的一个或多个数据项，选自年龄、重量、兽医学医疗史、生殖史、目前的身心健康或疾病状态、食欲、身体活动水平、精神敏度、行为异常和倾向。

9. 权利要求 1 的方法，其中所述第一个数据集包含就选自 DNA、RNA、蛋白质、代谢物和生物标记的一种或多种组分而言与所述样品的分析相关的数据。

10. 权利要求 1 的方法，其中所述第二个数据集衍生自受控实验，所述受控实验包括使动物模型暴露于不同水平的一种或多种生物活性饮食组分。

11. 权利要求 1 的方法，其中所述输入数据包含与限定所述亚群的基因型和生理状况相关的动物志学数据。

12. 权利要求 1 的方法，其中所述输入数据包含来自得自所述亚群的动物的生物流体或组织样品的分析数据。

13. 权利要求 12 的方法，其中所述分析数据与选自 DNA、RNA、蛋白质、代谢物和生物标记的一种或多种组分相关。

14. 权利要求 12 的方法，其中所述分析数据包含所述动物的功能基因组概况。

15. 权利要求 1 的方法，其中所述营养配方通过增强所述亚群的一个或多个动物的健康的方面来促进身心健康。

16. 权利要求 1 的方法，其中所述营养配方通过预防、减弱或消除所述亚群的一个或多个动物中的至少一种疾病状态来促进身心健康。

17. 权利要求 16 的方法，其中一组 2 个或更多疾病状态同时得到预防、减弱或消除。

18. 一种食物组合物，其通过权利要求 1 的方法进行制备。

19. 一种诊断动物受试者中的身心健康、疾病或生理学病症状态、或对于疾病或生理学病症的素因的方法，其包括：

(a) 访问包含样品数据集的至少一个数据库，由所述样品数据集可以鉴定关于具有分别包含所述受试者基因型和生理状况的基因型和生理状况范围的动物的正常和异常功能基因组概况；和

(b) 利用凭借所述测试数据集的算法，处理限定关于所述受试者的功能基因组概况的输入数据，以获得诊断。

20. 权利要求 19 的方法，其进一步包括基于所述诊断为所述受试者开治疗或预防处方。

21. 一种用于预测动物的“生理学”类别或状况、及其发展疾病或对于给定营养处理响应的倾向的方法，其包括：

a) 对得自显示不同生理学状态的动物或样品学习组的基因组学、蛋白质组学和/或代谢物组学数据应用有监督的学习算法；

b) 测定类别预测规则；

c) 对新测试样品组应用所述类别预测规则;

d) 基于由步骤(c)产生的类别预测结果, 将所述测试样品且因此提供所述样品的所述动物的全体成员分类或指定至特定生理学状态; 和

e) 使用步骤(d)的结果, 以测定使用掺入饮食内的BDCs用于使动物从异常生理学状态变成正常生理学状态的方法。

22. 权利要求21的方法, 其进一步包括另外的步骤(f), 包括使用所述类别预测规则, 以跟踪所述动物对于所述方法的步骤(e)中描述的处理的应答。

用于设计动物食物组合物的方法和系统

与相关申请的交叉参考

本申请要求于 2006 年 9 月 1 日提交的美国专利申请系列号 11/469,565 的优先权，所述美国专利申请系列号 11/469,565 是于 2006 年 3 月 2 日提交的美国专利申请系列号 11/366,655 的部分继续申请，所述美国专利申请系列号 11/366,655 要求于 2005 年 3 月 2 日提交的美国临时申请系列号 60/657,980 的利益，所述专利的公开内容在此引入本文作为参考。

发明背景

发明领域

一般而言，本发明涉及动物营养且特别涉及用于设计用于动物的食物组合物的方法和系统，包括促进限定的动物亚群的健康和身心健康（wellness）的食物组合物。

相关技术的描述

当以合适的水平包括在动物的饮食中时，促进动物的身心健康的生物活性饮食组分（BDCs）是众所周知的，并且目前通常包括在宠物食品和补充物中。此种 BDCs 的例子包括氨基酸、简单糖和复合糖、维生素、辅因子、抗氧化剂、 ω -3 脂肪酸、各种植物制剂等。在了解 BDCs 在犬和猫的身心健康中发挥的某些作用中的近期进展连同新 BDCs 的发现已导致上市的宠物食品的增加，所述宠物食品设计为或声称解决不同种类的动物的健康或疾病状态的特定需要和特定状态。

荒谬的是，这种增加未使得犬或猫所有者更容易选择将提供关于他或她的宠物的最佳营养的宠物食品，如果它们存在的话。许多动物具有多种或复杂的身心健康问题，并且使喂养计划集中于一个问题例如肥胖或糖尿病，而无法解决其他问题对于动物的总体身心健康和生活质量可以是有害的。

已进行各种尝试以使宠物食物的选择问题简化。在犬食物的情况下，例如，用于小犬、成年犬和成熟的犬；用于活跃和不活跃的犬；用于小和大品种的犬等等的配方长久以来已是可用的。

用于定制对于特定动物的食品的方法也已提出。例如，美国专利号

6,493,641 提出宠物所有者经由电子界面提供个别宠物概况（例如，对问卷的应答），并且提交生物样品（例如，唾液、粪便或毛发）；根据因此提供的信息，可以说产生了用于宠物的定制食物配方。

Swanson 等人（2003）*J. Nutr.* 133, 3033–3040 预测犬和猫的功能基因组学将作为研究的重要领域出现，并且诸如犬和猫基因组图谱的资源“可以在营养基因组学和蛋白质组学领域应用，从而增强我们对代谢的了解且最优化伴侣动物营养健康状态。”同上，第 3033 页，摘要。该作者进一步预测“营养基因组学、蛋白质组学和代谢物组学在测定处于不同生活期的犬和猫的营养需求、各种疾病状态的预防和治疗、以及进入宠物食物市场的众多功能成分和草本补充物的测试中将是重要的。”同上，第 3038 页。

营养需求迄今主要根据限定规程通过涉及用不同组合物饲喂动物组的经验研究来确定。由此种研究产生的数据已使技术显著进展，但仍需要设计满足特定动物亚群的身心健康需要的宠物食物的改良方法，所述动物亚群无论是由基因型、表型还是两者的组合限定，包括定义为个别动物的亚群。

发明概述

在各个方面，本发明提供了一系列方法和系统，其中重要组分是与动物的功能基因组概况（FGP）相关的信息的处理，特别是伴侣动物例如猫和犬。

在一个方面，本发明提供了选择用于动物亚群的食物组合物的方法。该方法包括（a）访问包含使来自动物的生物流体或组织样品的 FGP 与动物的生理状况和任选地基因型相关的第一个数据集的至少一个数据库；（b）访问包含与 BDCs 对 FGP 的作用相关的第二个数据集的至少一个数据库；和（c）利用凭借（draw on）第一个和第二个数据集的第一个算法，处理限定亚群的生理状况和任选地基因型的输入数据，以获得用于选择和制备用于动物亚群的食物组合物的营养配方。在一个实施方案中，该方法进一步包括基于营养配方制备食物组合物。在另一个方面，本发明提供了通过该方法制备的食物组合物。该方法、营养配方和食物组合物用于促进亚群的一个或多个动物的身心健康和/或用于预防或治疗亚群的一个或多个动物中的疾病。

在另一个方面，本发明提供了用于设计用于动物亚群的营养配方的

计算机辅助系统。该系统包含在一个至多个用户可界面连系的介质上的 (a) 使来自动物的生物流体或组织样品的 FGP 与动物的生理状况和任选地基因型相关的第一个数据集; (b) 与 BDCs 对 FGP 的作用相关的第二个数据集; 和 (c) 当凭借第一个和第二个数据集时, 能够处理限定亚群的生理状况和任选地基因型的输入数据, 以获得促进亚群的一个或多个动物的身心健康的营养配方的第一个算法。

在相关方面, 本发明提供了设计用于动物亚群的营养配方的方法。该方法包括访问上文描述的计算机辅助系统, 以经由其的第一个算法获得促进亚群的一个或多个动物的身心健康的营养配方。

在进一步的方面, 本发明提供了促进作为亚群成员的动物受试者的身心健康的方法。该方法包括 (a) 访问包含使来自动物的生物流体或组织样品的 FGP 与动物的生理状况和任选地基因型相关的第一个数据集的至少一个数据库; (b) 访问包含与 BDCs 对 FGP 的作用相关的第二个数据集的至少一个数据库; (c) 利用凭借第一个和第二个数据集的第一个算法, 处理限定亚群的生理状况和任选地基因型的输入数据, 以获得促进亚群的一个或多个动物的身心健康的营养配方; (d) 基于因此获得的营养配方制备食物组合物; 和 (e) 用食物组合物饲喂受试者。

在进一步的方面, 本发明提供了为作为亚群成员的动物受试者开身心健康饮食处方的方法, 所述亚群可通过基因型和/或生理状况限定。该方法包括 (a) 访问包含使来自动物的生物流体或组织样品的 FGP 与动物的生理状况和任选地基因型相关的第一个数据集的至少一个数据库; (b) 访问包含与 BDCs 对 FGP 的作用相关的第二个数据集的至少一个数据库; (c) 利用凭借第一个和第二个数据集的第一个算法, 处理限定亚群的生理状况和任选地基因型的输入数据, 以获得促进亚群的一个或多个动物的身心健康的营养配方; 和 (d) 基于因此获得的营养配方为受试者开饮食处方。

在一个方面, 本发明提供了选择用于由动物受试者优选伴侣动物受试者使用的营养配方的方法。该方法包括 (a) 访问包含与 BDCs 对 FGP 的作用相关的测试数据集 (在本文中有时称为“第二个”数据集) 的至少一个数据库; 和 (b) 利用凭借测试数据集的算法 (在本文中有时称为第一个算法), 处理限定关于受试者的基线 FGP 的输入数据, 以获得营

养配方。如此获得的该配方，在其中基线 FGP 正常的情况下，促进正常 FGP 的至少维持；且在其中基线 FGP 异常 (extranormal) 的情况下，促进 FGP 朝向正常状态的转变。任选地，这种方法进一步包括访问包含样品数据集 (在本文中有时称为“第一个”数据集) 的至少一个数据库，由所述样品数据集可以鉴定关于具有分别包含受试者的基因型和生理状况的基因型和生理状况范围的动物的正常和异常 FGPs。在这种情况下，算法凭借处理输入数据中的样品数据集和测试数据集。

进一步的方面，本发明提供了诊断动物受试者优选伴侣动物受试者中的身心健康、疾病或生理学病症状态、或对于疾病或生理学病症的素因的方法。该方法包括 (a) 访问包含样品数据集的至少一个数据库，由所述样品数据集可以鉴定关于具有分别包含受试者基因型和生理状况的基因型和生理状况范围的动物的正常和异常功能基因组概况；和 (b) 利用凭借所述测试数据集的算法，处理限定关于受试者的功能基因组概况的输入数据，以获得诊断。任选地，基于因此获得的诊断可以开治疗或预防处方。

在再进一步的方面，本发明提供了包含存在于计算机上或与计算机电子连接的一个至多个介质的数据库。该介质在其中或其上贮存使动物物种或模型的功能基因组概况与下述至少一种相关的数据：(a) 提供由其测定功能基因组概况的一种或多种组织和/或生物流体样品的动物的生理状况和任选地基因型，和 (b) 使动物物种或模型暴露于一种或多种生物活性饮食组分。根据这个方面的数据配置为一个至多个数据库，经由计算机提交与功能基因组概况和/或生物活性饮食组分相关的询问后，由所述数据库可检索对询问的合适应答的信息。

1. 本发明的另一个方面提供了用于预测动物的生理学状态、对于疾病的素因或其响应治疗的能力的侵入性较小的方法，而不依赖得自动物的固体组织的使用。该方法包括从具有限定的生理状况 (例如对照对疾病) 的动物获得生物流体样品，测定反映生理状况的基因组学、蛋白质组学和代谢物组学概况，且利用学习算法，例如但不限于加权投票 (Weighted Voting)、类别邻 (Class Neighbors)、K-最近邻 (K-Nearest Neighbors) 和支持向量机 (Support Vector Machines)，以限定来自那些概况内的一组基因、基因产物或代谢物，其可以明确识别且区分所讨论的不同生理状况。这种精制的概况或“类别预测值”随后可以用于测定

新或未知的动物的生理学状态、对于疾病的素因或其响应处理的能力，而不依赖于动物的固体组织的使用。因此，例如，本文预期本发明的一个方面可以包括用于预测动物的“生理学”类别或状况、及其发展疾病或对于给定营养处理响应的倾向的方法，所述方法包括：

a) 对得自显示不同生理学状态的动物或样品学习组 (learning set) 的基因组学、蛋白质组学和/或代谢物组学数据应用有监督的学习算法；

b) 测定类别预测规则；

c) 对新测试样品组应用类别预测规则；

d) 基于由步骤 (c) 产生的类别预测结果，将测试样品且因此提供样品的动物的全体成员 (membership) 分类或指定至特定生理学状态；和

e) 使用步骤 (d) 的结果，以测定使用掺入饮食内的 BDCs 用于使动物从异常生理学状态变成正常生理学状态的方法。进一步预期这种方法可以包括另外的步骤 (f)，包括使用类别预测规则，以跟踪动物对于所述方法的步骤 (e) 中描述的处理的应答。

本发明的另外和进一步的目的、特征和优点对于本领域技术人员将是显而易见的。

附图简述

图 1 是帮助显现由于例如疾病或生理学病症 FGP 从正常到异常状态，以及通过本发明的方法的实践从异常到更正常状态中的转变的图示。

图 2 以非常简化的图解形式显示在 BDC 干预前 (A) 和后 (B)，动物细胞中的基因表达、蛋白质功能和代谢中涉及的某些过程。

图 3 是本发明的方法的说明性过程流程图。

发明详述

本发明提供了用于改善动物特别是伴侣动物如犬或猫的健康和/或康乐的方法和组合物。

动物的营养和健康是宠物护理的最重要方面。许多动物所有者在确定动物是否接受良好平衡和健康的饮食方面有困难。尽管人们更加注意到关于其自身的个人营养，但动物的健康和康乐所必需的高级饮食需求相对很少了解。

犬科动物和猫科动物食物目前包括基于年龄、大小、身体组成、品

种和其他宠物特征的制剂，并且设计为解决例如不同品种或品种大小之间的特定差异。制剂可以基于表型差异，例如大品种对较小犬中的生长速率。参见，例如，美国专利号 5,851,573、6,156,355 和 6,204,291。

大品种犬中较大的生长速率可以导致由于快速肌肉生长引起的受损的骨发育的矫形失败（例如，髌发育不良）。犬表现出大量不同的表型特征。一些制剂已基于特定动物的表型特征特别设计用于个别动物。参见，例如，美国专利号 6,669,975。

犬品种已常规地基于其在人类活动中的作用、其身体表型和历史记录进行分组。全世界目前描述了超过 400 个犬品种，其中这些品种中的约 152 个由美国 American Kennel Club (AKC) 识别。已描述了纯种犬的超过 350 种遗传病症，并且这些中的许多限制于特定品种、品种类型或遗传倾向 (disposition)。参见 Patterson 等人 (1998) *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 193 (9), 1131-1144。这些中的许多模拟常见人类病症，并且其限制于特定品种或品种的组被认为是用于产生特定形态学的主动性育种计划的结果。

近来，已出现人类中的基因组研究的新分支，其为营养环境以及细胞和遗传过程之间的界面。此种基因组研究被称为营养的基因组学或“营养基因组学 (nutrigenomics)”。营养基因组学寻求提供关于饮食组分和/或营养如何影响健康和疾病之间的平衡的基因了解，例如通过改变个体的基因组成的表达和/或结构。一些饮食组分已显示以许多方式改变基因表达。例如，它们可以充当关于蛋白质的配体例如转录因子或受体，可以通过初级或次级代谢途径进行代谢，从而改变底物或中间物的浓度，或可以涉及信号途径。

功能基因组概况：如本文所使用的，术语“表型”指生物的无论是功能性的还是其他方面可观察到的特征的总体或其任何部分，如由生物的基因型确定的。术语“基因型”指生物的总体基因组成或其任何部分。基因型包含在染色体中和染色体外携带的遗传信息。

术语“功能基因组概况”在本文中指基因序列的表达的功能后果的整体或任何部分，包括 mRNAs、蛋白质和代谢物的产生和功能。功能基因组概况 (FGP) 可以使用基因组学、蛋白质组学或代谢物组学方法或这些的任何组合来确定。

对本发明而言 FGP 可以定义为 2 种或更多种多核苷酸 (DNA 或

RNA)、肽、蛋白质、代谢物、生物标记、SNPs(特别是功能性 SNPs)或其组合的模式,此种模式与动物的生理状况或动物模型暴露于一种或多种 BDCs 的应答相关。

在一些情况下,FGP 整体或部分包含实际引起或有原因地有助于疾病或病症的基因、蛋白质或代谢物。在此种情况下,针对其为异常的起因的 FGP 或 FGP 的部分的治疗干预在治疗异常中可以是有效的。

在其他情况下,并非有原因地涉及疾病或病症的 FGP 仍可以与疾病或病症相关,从而使得 FGP 在治疗前和后可以用作疾病或病症的指示物。在此种情况下通过监控 FGP,可以确定治疗的成功或其他方面。

构成 FGP 的基因组学、蛋白质组学和/或代谢物组学数据可以通过功能基因组学领域已知的任何技术从生物流体和/或组织样品产生。在产生功能基因组分析中有用的技术的例子包括但不限于可以单独或组合使用的下述技术:(a)低和高密度形式的单和多色基因和蛋白质阵列和微阵列,例如在玻璃、硅石、塑料、膜或珠支持物或其组合上,包括例如 RNA 印迹分析和蛋白质印迹分析;(b)使用四级、飞行时间、四级离子阱或傅里叶(Fourier)变换离子回旋共振质谱仪或其组合的质谱法技术,使用各种电离源,包括但不限于基质辅助激光解吸电离、电喷射离子化、纳米喷射(nanospray)电离和表面增强激光解吸电离;(c)聚合酶链反应(PCR)技术,包括单和多重定量实时 PCR 技术;(d)凝胶电泳(单或多维),包括 2 色 2D 凝胶方法、SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)和 2D PAGE;和(e)单独或与质谱法技术串联的液相层析(单或多维)。

FGPs 可以由原始图像、数字和/或文本数据集产生,一般在标准化和预处理以减少或去除数据噪声之后。可以用于识别 FGPs 的技术包括但不限于最近邻模式识别、神经网络、隐蔽马尔科夫模型、贝叶斯(Bayesian)网络、遗传算法、支持向量机及其组合。

FGP 的使用使得本系统和方法比先前提议的仅依赖基因组或基因型分析的方法更强有力。生物的细胞中功能蛋白质的数目远远超过代表细胞中的个别基因的 DNA 序列的数目。这是由于个别基因序列可以产生超过一种功能蛋白质的事实。基因序列可以通过基因座处的一个或两个等位基因上的一个或多个核苷酸的添加、缺失或多态性进行修饰,并且这进一步通过可变剪接的机制变得复杂,所述可变剪接可以从每个个

别基因序列产生超过一个 mRNA 种类，从而导致许多不同形式的蛋白质。

基因数目和功能蛋白质数目之间的明显差异通过蛋白质可以经由一种或多种翻译后修饰进行修饰的事实进一步更加复杂化，所述翻译后修饰可以包括蛋白酶剪切、磷酸化、糖基化、酰化、甲基化、硫酸化、异戊二烯化、维生素 C 依赖性修饰（例如脯氨酸和赖氨酸羟基化和羧基末端酰胺化）、维生素 K 依赖性修饰（例如谷氨酸残基的羧基化）和硒代胱氨酸的掺入以产生含硒蛋白质。

动物或动物模型或其组织或细胞的 FGP 可以处于“正常”或“异常”状态。“正常”FGP 是如本文所限定的显示出身心健康状态的动物中存在的那种，并且一般指示此种状态。一般地，“正常”FGP 与稳态相关，即例如起于由负反馈激活的内部控制系统的身体功能中朝向稳定的趋势。“异常”FGP 是在鉴定为“正常”的范围外的那种。“异常”FGP 可以与稳态中的破坏相关；因此缺乏停止或逆转偏离的干预（例如通过本发明的方法）时，通常存在关于“异常”FGP 随着时间过去进一步偏离正常性的趋势。如果未受限制，那么这种从正常性的进行性偏离可以最终导致死亡。“异常”FGP 因此通常指示动物中与身心健康相反的状态，例如疾病或生理学病症的状态。此种状态可以是表面上明显的，或可以是潜在的（即无症状的）。在一些情况下，“异常”FGP 可以指示无论是遗传还是其他方面对于疾病的素因，并且在此种情况下 FGP 朝向更正常状态中的转变（例如通过本发明的方法）可以在疾病防治或预防中有效。

举例说明和用图形表示地，图 1 显示 FGP 结构域 10，其具有表示“正常”FGP 的内环 14。在内环 14 的中心处的小区域 15 可以视为“最佳的”或“完美的”FGP，但应强调稳态和身心健康状态一般与如由内环 14 表示的“正常”范围中的任何 FGP 一致。该结构域还具有表示“异常”FGP 的环带 12，以及在环带 12 外最外面的带 11，其中 FGP 如此远离正常性，从而使得细胞或组织显示出其处于死亡状态中。在“正常”和“异常”FGP 之间不存在清晰的分界线，如图 1 中由内环 14（“正常”）和环带 12（“异常”）之间的中间或过渡带 13 指出的。然而，如果发现受试动物具有既不是明确“正常”也不是明确“异常”的 FGP，即在过渡带 13 中，那么 FGP 应视为“异常的”，并且起始例如通过本发明的方法的校正性活动。

向量 21、22、23、24 和 25 表示例如当动物进入或进展至疾病或生

理学病症的状态中时发生的 FGP 中的趋势。向量 22 表示从疾病状态到死亡的转变。向量 26 表示从健康或“正常”状态到死亡的改变。向量 26 的例子包括在事故例如被汽车撞击中被杀死的健康动物。向量 32、33 和 34 表示起因于本发明的实践的“异常”FGP 中的改变。此种改变至少定向朝向更正常的状态，并且如果持续，则可以使 FGP 完全回到“正常”，即进入图 1 中的内环 14 内。注意到当 FGP 已“正常”时，本发明的实践不必定提供朝向更大正常性的改变，但趋于使 FGP 维持在“正常”范围内。

类别预测值：术语“类别预测值”指可以使用有监督的学习方法从一组预先限定的样品（“训练组”）产生的基因组学、蛋白质组学或代谢物组学概况，所述方法使用算法，例如但不限于加权投票、类别邻、K-最近邻和支持向量机，以确定随后可以应用于分类新样品（“测试组”）的预测规则。

动物：术语“动物”意指人类或其他动物，包括禽类、牛科动物、犬科动物、马科动物、猫科动物、山羊（*hircine*）、鼠、绵羊和猪科动物。优选地，动物是伴侣动物，最优选犬科动物或猫科动物例如犬或猫。**伴侣动物：**“伴侣动物”在本文中是由人类所有者作为家庭宠物、或为了与动物的感觉能力或有用的行为属性相关的工作（例如，猎犬、护卫犬、牧羊犬、导盲犬等）饲养的任何物种的脊椎动物。在大多数情况下，物种是哺乳动物。在本文背景下，“所有者”是负责照顾、最特别地负责喂养动物，且不必定拥有动物的法律所有权的人，且因此可以是例如动物的“看守人”或“监护人”或“关心者”。“所有者”在本文中可以是共享此种责任的一个至多个人，例如家庭成员、或者此种责任委派或委托的一个或多个人。在许多其他情况下，区分伴侣动物与动物的重要方面是它的饮食很大程度上或完全由其所有者提供，且因此可以受其所有者控制。在这个方面，伴侣动物不同于例如放牧或觅食动物。在本文中例如根据本发明的方法制备的食物组合物的“最终用户”一般是如上定义的伴侣动物的所有者。

根据具体实施方案，物种是其特征在于跨越整个物种的高度表型和可能地基因型变异的那种，但包括在其中存在相当大同质性的多个品种。这是例如关于驯养犬（狗（*Canis familiaris*））的情况，且在相当大的程度上可应用于其他物种包括驯养猫（猫（*Felis catus*））。

本发明的方法在满足至少一个下述标准的某些动物物种或群体中
有用：(a) 动物的饮食很大程度上或完全由其所有者（包括看守人或
监护人）控制，和（b）物种或群体包含在其中存在相当大表型和可能
地基因型同质性的多个品种；无论此种物种或群体是否一般公认为“伴
侣动物”。因此本方法在某些家畜例如鸡和猪、动物园和公园中的外来
动物等的营养管理中
有用。

亚群：“亚群”在本文中是在超过一个成员的亚群中对于亚群的成员
是共同的基因型和/或生理状况的一个或多个属性方面可限定的，一个物
种的一个至许多动物的集合，但小于整个物种。

在某些实施方案中，亚群至少部分由品种类型进行限定。例如，在
犬的情况下，可以鉴定各个品种类型，例如猎犬、小猎犬、玩具犬、猎
狗、畜牧犬（herding dogs）等，其各自包含许多特定品种。

在某些实施方案中，亚群至少部分由特定品种进行限定。例如，公
认的犬品种（其中的一些进一步再分类）包括阿富汗猎犬、艾尔谷犬、
秋田犬、阿拉斯加犬、贝塞猎狗、毕尔格猎犬、比利时牧羊犬、警犬、
博得牧羊犬、博德猎狐犬、俄罗斯狼犬、拳师犬、牛头犬、器獬（bull
terrier）、凯恩梗（cairn terrier）、奇瓦瓦狗、松狮犬、可卡犬（cocker
spaniel）、柯利牧羊犬、威尔士矮脚犬、达克斯猎犬、达尔马提亚犬、
多伯曼犬（doberman）、英国塞特犬（English setter）、猎狐梗（fox terrier）、
德国牧羊犬、金毛猎犬、大丹犬（great dane）、灵缇犬（greyhound）、
布鲁塞格林芬梗（griffon bruxellois）、爱尔兰塞特犬、爱尔兰猎狼犬、
查尔斯王犬、拉布拉多寻回犬、拉萨犬、獒、纽芬兰犬、英国古代牧羊
犬、蝴蝶犬（papillion）、京叭、指示犬（pointer）、波美拉尼亚犬、
贵宾犬、哈巴狗、洛特维勒牧犬、圣伯纳犬（St. Bernard）、萨路基犬、
萨莫耶德狗、髯狗、苏格兰梗、谢德兰牧羊犬、西施犬（shih tzu）、西
伯利亚雪橇犬（Siberian husky）、斯凯梗、斯伯林格斯班尼犬、西部高
地白梗、小灵狗、约克郡犬等。在杂种（mixed breed）的动物的情况下，
亚群可以至少部分由品种遗传性进行限定，这可以通过亲本品种、表型
特征、基因型评估或通过遗传标记例如 SNPs 的了解来确定。

在某些实施方案中，亚群至少部分通过生理状况进行限定。术语“生
理状况”在本文中指动物的身体、病理学、行为和生物化学属性中的任
何一种或组合，包括其大小、重量、年龄、活动水平、倾向和身心健康

或疾病状态。生理状况是动物的基因型与环境的相互作用的产物。至少部分由生理状况限定的亚群可以穿过品种系。例如，亚群可以由过度脱发的成年猫、肥胖犬、具有呼吸性疾病的玩具犬、大品种类型的老年犬、具有肾机能不全的长毛猫等组成。可替代地，亚群可以部分由生理状况进行限定但限制于一个或少数品种或限定的品种遗传性。此种亚群的例子是攻击性贵宾犬、具有绦虫感染的拉布拉多寻回犬、具有包括毕尔格猎犬的品种遗传性的切除卵巢的雌犬等。

在某些实施方案中，亚群可以非常小，例如其中成员是家族相关的（例如，单个种犬的后代，或单窝的小动物），或在一些实施方案中，可以定义为个别动物。在一系列实施方案中，亚群可以是犬科动物。在另一个中，亚群是猫科动物。

生物流体和组织样品：在本文中有用的生物流体或组织样品可以是顺应基因组学、蛋白质组学和/或代谢物组学分析的任何此种样品。对于基因组学分析，样品必须提供其量可能需要或不需要例如通过PCR技术扩增的DNA。然而缺乏DNA或RNA的样品，例如关于尿样品通常就是这样，可以提供有用的蛋白质组学和/或代谢物组学信息。

可以取样的生物流体包括排泄物（粪便和尿）、血液、唾液、羊膜液等。组织样品可以在死后从动物的身体的任何部分获得，但对于本文目的更有用的来自活动物，例如通过活组织检查、通过外科手术摘除（例如在对于其他目的进行的外科手术期间）、通过颊拭子或通过拔少数毛发。

第一个数据集：如上所述本发明的系统和方法涉及至少2个数据集，在本文中称为“第一个”（或样品）和“第二个”（或测试）数据集。这些数据集一般以数字形式贮存且在一个至多个数据库中组织，其在用户可界面连系的介质例如任何计算机或外周存储器或数据存储设备上保存。数据库可以是“虚拟的”，即仅通过多个设备的联网存在。

第一个和第二个数据集可以是单个数据库的部分或可以在分开的数据库中。如果需要，那么第一个和第二个数据集中的任何一个或两个可以在超过一个数据库中配置，只要数据可以如下文更全面地讨论的进行访问用于处理。

第一个数据集（样品数据集）包含衍生自大量生物流体和/或组织样品的功能基因组分析的数据，所述生物流体和/或组织样品得自代表广泛

范围的基因型（例如犬科动物或猫科动物品种）和表型或生理状况的动物，包括健康动物（一般显示出“正常”FGP）和处于多种疾病状态的动物（一般显示出“异常”FGP）。数据相关地即以这样的方式进行配置，以便允许功能基因组参数与基因型和表型属性关联。以这种方式，第一个数据集可以用于限定关于任何亚群的功能基因组概况（FGP），所述任何亚群具有由数据集包含的基因型和生理状况。当第一个数据集广泛增加时，可以实现许多有利结果：（1）由数据集包含的亚群范围变得更广泛；（2）关于特定亚群的 FGP 数据变得更可靠；和（3）数据可以以更大的置信度用于为数据中未特定代表的亚群开发预测的 FGP，以及其他优点。

如第一个数据集中反映的每种样品的功能基因组学分析可以包括关于一种或多种 DNA、RNA（例如 mRNA）、蛋白质、代谢物和生物标记例如酶的分析。

为了举例说明数据开发预测的 FGP 的用途，考虑这样的数据集，其包括关于如处于多种身心健康和疾病状态中的博得牧羊犬的大量功能基因组数据，但缺乏特定地关于具有膀胱癌的家族史且显示骨关节炎的症状的博得牧羊犬的数据。如果存在与对于膀胱癌的素因和与其他品种中的骨关节炎相关的功能基因组数据，那么与博得牧羊犬、对于膀胱癌的素因和骨关节炎相关的数据可以使用众所周知的统计学技术进行处理，以产生关于目的亚群的预测或“最佳拟合”FGP。

类似地，基于来自代表亲本品种或杂种动物的品种类型的纯种动物的数据，算法可以用于预测杂种的受试动物的 FGP。因此，在一些实施方案中，关联功能基因组数据可以来自不同品种或其混合而不是相同物种的动物的 FGP。

开发预测的 FGP 的数据可以来自除如上所述来自生物流体和/或组织样品的功能基因组分析外的来源。例如，在一些实施方案中，数据可以来自文献中公开的研究。在某些实施方案中，数据可以得自公开或商购可得的数据库，例如可通过网站访问的。在一些实施方案中，数据可以来自开采受试动物的物种的基因组，且在其他实施方案中，同源功能基因组数据可以得自除受试动物外的物种，例如人类、大鼠或小鼠。在某些实施方案中，数据可以通过开采除受试动物外的那种的物种的基因组来获得。

对于具有跨越广泛多样的亚群的有用性的本方法，第一个数据集必须是广泛的。当该方法预期具有仅有限范围的动物亚群的应用时，衍生自相对小数量的样品例如最高达约 100 的数据集可以是有用的。然而，对于大多数目的，衍生自数量最高达约 1,000 例如最高达约 10,000 或更多的样品的更加广泛的数据集是需要的。

因此，在一系列实施方案中，第一个数据集衍生自从代表一系列基因型和生理状况的多个动物收集的样品，其广泛包含目的亚群而不必具体包括那个亚群。

在某些实施方案中，第一个数据集使得能够鉴定关于具有一系列基因型和生理状况的动物的正常和异常 FGPs，所述基因型和生理状况分别包含对于其提交输入数据的动物受试者的基因型和生理状况。就本文背景中的基因型而言，单词“包含”意指至少为受试者的品种类型和通常地受试者的特定品种的动物，或在杂种受试者的情况下，具有相似品种遗传性的动物在数据集中呈现。就本文背景中的生理状况而言，单词“包含”意指动物个别或全体具有与数据集中呈现的受试者相似的生理状况，即使受试者的生理状况的特定组合在数据集中的单个动物中未发现。类似地，第一个数据集中呈现的基因型和生理状况的范围在本文中视为“包含”受试者的基因型和生理状况，如果此种基因型和生理状况在数据集中独立地发现的话，即使不在单个动物中。

有用的来自个别动物的每种样品必须与变成第一个数据集的部分的原产地记录相关。原产地记录包含在提供样品的动物的样品收集时与限定基因型和生理状况相关的动物志学 (zoographical) 数据。

术语“动物志学数据”在本文中指从除关于样品自身的分析或实验外的来源，在提供生物流体或组织样品的动物上收集的，无论是定量的还是定性的任何和所有信息。动物志学数据的来源可以包括例如作为对问卷的应答获得的所有者的知识库、兽医记录包括指示身心健康或疾病的过去和现在状态的那些、动物的系谱（如果它具有系谱的话）、在样品获取时的生物计量学（高度、重量等）等。

在第一个数据集中包括的动物志学数据可以包含与基因型相关的一个或多个数据项。此种数据项的例子包括但不限于：由团体如 AKC 或其他方面登记的动物的品种，无论是否具有系谱；系谱，如果知道的话；在杂种的动物的情况下，动物的品种遗传性，包括其亲本的品种，

以及如果可获得的话，较早世代的祖先；性别；以及皮毛类型（例如长的、短的、坚硬的、卷曲的、光滑的）和着色；明显的遗传状况和病症。

在第一个数据集中包括的动物志学数据可以包含与生理状况相关的一个或多个数据项。此种数据项的例子包括但不限于：年龄（实足的和如果可测定的，生理的）；重量；尺寸（例如，在肩部处的高度、腿的长度、背的长度等）；兽医学医疗史；生殖史，包括无论是否是无性的，窝的数目和大小；目前的身心健康或疾病状态和其中的任何近期变化，包括诊断的任何状况或病症，以及无论是否已进行诊断的任何症状；寄生物包括蚤的存在；食欲和其中任何的近期变化；身体活动水平；精神敏感度；行为异常；和倾向（例如，胆怯、攻击性、顺从、神经质）。

动物的“实足年龄”是从出生后过去的实际时间（例如，以年或月表示）。动物的“生理年龄”是显示出与动物相同的年龄相关生理状况（活动度、精神敏感度、牙齿磨损等）的相似品种的动物的平均实足年龄的估计。

动物志学数据可以进一步与其中动物亚群生活的环境的方面相关。此种方面包括但不限于气候、季节、地理位置和聚居地。例如可以对开发用于动物的食物组合物很重要，了解动物生活在温暖还是干燥气候，或者干旱还是潮湿气候中；目前是春季、夏季、秋季还是冬季；动物饲养在室内还是室外；动物是在家庭、木板犬舍、工作场所（例如在护卫犬、警犬等的情况下）还是其他一些其他栖息地；它是单独还是与其他动物一起饲养；它住在城市还是乡村区域；居住期间的邮政编码、州和/或国家；它的栖息地是否受污染物质（例如烟草烟雾）影响以及影响的程度；等等。

第二个数据集：第二个数据集（测试数据集）包含单独和组合的生物活性饮食组分（BDCs）对 FGP 的作用的数据。这些数据可以包括来自任何来源的公开或商购可得的信息和/或为了构建第二个数据集的明确目的进行的研究的结果。

在历史上，特定 BDCs 对身心健康的总体作用已通过使用目的物种例如犬或猫的活动物的喂养研究进行测定。根据本发明，BDCs 在亚细胞水平上即对细胞的 FGP 的作用可以通过受控实验进行测定，其中动物模型暴露于不同水平的一种或多种 BDCs 和/或暴露于一种或多种 BDCs 不同的持续时间。在本文背景中 BDC 的“不同水平”包括 BDC 的零水平。

如果多重水平的 BDC 包括在测试中，那么可能可以阐明剂量应答。

在某些实施方案中，动物模型可以是目的物种的活动物。然而，通过使用如下文例示的一种或多种可替代的测试模型可以更快速和经济地集合广泛的数据集。

在一个实施方案中，可替代的测试模型是脊椎动物模型，例如良好适应功能基因组学研究的小物种，例如小鼠、大鼠、豚鼠、兔或鸡。在另一个中，可替代的测试模型是无脊椎动物模型，例如其的基因组已基本上得到阐明的无脊椎动物物种，例如线虫秀丽隐杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*) (*C. elegans*) 或果蝇黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*)。在进一步的实施方案中，可替代的测试模型是非动物模型，例如酵母例如白色假丝酵母 (*Candida albicans*)。在另一个中，可替代的测试模型是细胞培养模型，例如使用来自目的物种 (例如，犬科动物或猫科动物) 或来自另一个物种包括人类的原代和/或无限增殖化细胞系。在另一个中，可替代的测试模型是使用得自动物且在动物的身体外维持的组织外植体的先体外后体内模型。

在图 2 中，图解 (A) 和 (B) 显示在 BDC 的干预前和后分别地涉及动物细胞中的基因表达、蛋白质功能和代谢的一些过程。

不受理论束缚，在细胞水平上，BDC 可以充当关于蛋白质例如转录因子或受体的配体，可以通过初级或次级代谢途径进行代谢，从而改变涉及基因调节或细胞信号传导的底物和/或中间物的浓度，或可以通过正面或负面影响信号途径来改变信号转导途径和发信号。

信号转导、基因表达和代谢的过程全都由蛋白质介导。如图 2 (B) 中所示，BDC 可以进入细胞的细胞质，且经由信号传导过程影响核中的基因表达。可替代地，BDC 可以连接细胞膜 (细胞质的外边界) 上的受体蛋白质，并且受体蛋白质经由信号传导过程发送影响核中的基因表达的信号。通过基因表达的修饰，BDC 可以影响各种各样的蛋白质介导的过程，如通过使用比图 2 (A) 中更粗的箭标在图 2 (B) 中用符号表示的。

第二个数据集可以包括不仅关于称为 BDCs 的化学或生物学实体的而且还关于先前未知具有营养、营养药或药理学效应的多种材料的数据。如果发现对至少一种基因的表达、至少一种蛋白质的功能或至少一种代谢物的产生的有用作用，那么所有此种材料在本文中都被视为

BDCs。在一个实施方案中，在本文中的目的 BDCs 是具有 GRAS（一般公认为安全的）或在美国 FDA（食品和药物管理局（Food and Drug Administration））规章或其他国家中的对应规章下的等同状态的材料，或对于此种状态是合格的。在其他实施方案中，BDC 可以是治疗上或药理学有效的化合物，例如药物或草药。

许多 BDCs 是化学实体，一般天然存在于它们可以从其中提取的食物中。在许多情况下，BDCs 还可以通过微生物学（例如发酵）或合成过程来制备。其为化学实体的 BDCs 的例子包括但不限于：氨基酸；简单糖；复合糖；中链甘油三酯（MCTs）；三酰甘油（TAGs）；n-3（ ω -3）脂肪酸包括 α -亚麻酸（ALA），二十碳五烯酸（EPA）和二十二碳六烯酸（DHA）；n-6（ ω -6）脂肪酸包括亚油酸（LA）， γ -亚麻酸（GLA）和花生四烯酸（ARA）；胆碱来源例如卵磷脂；脂溶性维生素包括维生素 A 及其前体例如类胡萝卜素（例如 β -胡萝卜素），维生素 D 来源例如维生素 D₂（麦角钙化醇）和维生素 D₃（胆钙化醇），维生素 E 来源例如生育酚（例如 α -生育酚）和生育三烯酚类，和维生素 K 来源例如维生素 K₁（叶绿醌）和维生素 K₂（2-甲萘醌）；水溶性维生素包括 B 族维生素例如核黄素，尼克酸（包括烟酰胺和烟酸），吡哆醇，泛酸，叶酸，生物素和钴胺素；和维生素 C（抗坏血酸）；抗氧化剂，包括上文列出的一些维生素，特别是维生素 E 和 C；以及生物类黄酮例如儿茶素，槲皮素和茶黄素；醌类例如泛醌；类胡萝卜素例如番茄红素和番茄黄素；白藜芦醇；和 α -硫辛酸；L-肉碱；D-柠檬烯；葡糖胺；S-腺苷甲硫氨酸；和壳聚糖。

就 BDCs 的上述举例说明列表中包括的氨基酸而言，几乎所有食物都包含蛋白质，其一般提供所有必需氨基酸。然而，食物的蛋白质含量不必定提供以对于特定动物亚群的身心健康最佳的比例的必需氨基酸，从而补充一种或多种氨基酸或富含此种氨基酸的蛋白质来源可能是需要的。

类似考虑应用于其为 BDCs 且可以是或不是食物的碳水化合物级分的组分的简单糖和复合糖，以及其为 BDCs 且可以是或不是食物的脂质级分的组分的某些脂肪酸包括 n-3 和 n-6 脂肪酸的情况。

另外，在设计营养配方中在平衡的动物饮食中需要的常量营养物（蛋白质、碳水化合物、脂肪和纤维）被认为与 BDCs 例如上文列出的

那些分开，如下文将讨论的。

某些生物材料特别是植物材料可以视为 BDCs，并且如果需要则可以包括在第二个数据集中。在这些的许多中，生物活性化学实体已得到鉴定；即使当生物活性组分已知时，其他、未知的生物活性组分也可以存在且有助于生物材料的生物活性效应。

可以用作 BDCs 的举例说明性植物包括但不限于，芦荟 (aloe vera)、当归 (dong quai)、紫锥菊 (echinacea)、月见草、亚麻子、大蒜、姜、银杏、人参、绿茶、大豆、姜黄、冰草 (wheat grass) 和巴拉圭茶。

第二个数据集因此包含使动物模型中的 FGP 效应与模型中测试的 BDCs 相关的数据。根据这个数据集，通过使用合适的算法，可以选择对 FGP 具有所需作用的 BDC 或 BDCs 的组合。

输入数据：根据本发明的方法处理的输入数据包含限定亚群的基因型和生理状况的数据，对于所述亚群设计饮食、开营养配方处方或制备食物组合物。输入数据可以包含动物志学数据，包括上文作为第一个数据集中样品的原产地记录的部分提及的任何类型的动物志学数据。在某些实施方案中，关于动物受试者的输入数据包括衍生自由受试者提供的一种或多种组织和/或生物流体样品的 FGP 数据。根据这些实施方案，输入数据可以指示正常和异常范围中的 FGP。

本发明的计算机辅助系统一般包含使得能够登录输入数据的用户界面。

动物志学输入数据对系统的登录可以基于由动物受试者的所有者填写的硬拷贝或电子问卷通过界面操作员来进行。可替代地，此种数据的登录可以通过所有者在界面处直接实现。

用于动物志学数据登录的用户界面可以远离主处理器（当输入数据根据本发明的方法处理时），但经由网络例如因特网与之连接。可替代地，用户界面可以对于主处理器是当地的（例如硬连线），例如在零售店或兽医的诊所处。在各种实施方案中，用户界面可以举例说明性地且并不限于包含键盘和监视器；个人计算机，例如在用户的家里；触摸屏终端；按键式电话；或语音活化系统。可替代地，动物志学数据可以预输入计算机可读介质内，例如印刷条形码或计算机可读的字母数字字符；软盘；CD-ROM；记忆卡；芯片等，且在配备以从此种介质阅读的终端处扫描或上载。在一些实施方案中，介质可以与受试动物附着，例

如在项圈、耳标或项圈附着的犬牌上，或在某些类型的芯片的情况下，在动物的皮肤下外科手术植入的。作为另外一个选择，动物志学数据自身可以预输入计算机辅助系统内且贮存于数据库中，由此它可以通过登录对于受试动物独特的编码进行检索，对于所述受试动物原始输入了动物志学数据。此种编码可以经由任何界面类型且在任何合适的介质上输入，包括上文指示的那些。

处理输入数据以获得营养配方：处理关于亚群（如上所述其可以是单个动物受试者）的输入数据借助于算法来完成，在本文中有时称为“第一个”算法，其凭借上文描述的第一个和/或第二个数据集，以从输入数据获得促进亚群的一个或多个动物的身心健康的营养配方。

至少对于其中如上所述算法凭借第一个和第二个数据集的本发明的实施方案的算法可以举例说明性地在计算机程序中体现，所述计算机程序掺入至少下述任务。处理不必定以下文呈现的顺序发生。本发明的计算机辅助系统可以任选使用平行处理，其中2个或更多任务同时进行处理。

在一个任务中，来自受试者的输入数据被阅读到存储器内。在另一个中，对于尽可能近地对应输入数据的动物志学和/或 FGP 数据进行第一个数据集的搜索。本领域已知的搜索和统计学技术可以用于确定一个至多个“命中 (hits)”，其共同提供对于受试者的基因型和生理状况的最佳拟合。当 FGP 对于受试者不可用时，算法计算对应于动物志学输入数据的 FGP，并且鉴定与 FGP 中可能存在的正常状态的任何偏离。当 FGP 作为关于受试者的输入数据的部分提供时，算法再次鉴定与正常状态的任何背离。在进一步的任务中，对于属于如上文对于受试者确立的 FGP 的测试数据进行第二个数据集的搜索。例如使用本领域已知的搜索和统计学技术以提供对于受试者的 FGP 的最佳拟合，检索指示对于使此种 FGP 有效维持在正常状态中或使此种 FGP 从异常状态朝向更大正常性改变中有效的 BDC 或 BDCs 的组合的测试数据。在另一个任务中，计算掺入如上所述鉴定的有效量的一种或多种 BDCs 的营养配方。营养配方可以以完全饮食的形式进行计算，其掺入基本能量、蛋白质和纤维需求（其可以由输入动物志学数据容易地确定）连同鉴定的 BDCs。可替代地，营养配方可以以饮食补充物的形式进行计算，其排除基本能量、蛋白质和纤维需求。

任选地，营养配方可以经由用户界面例如计算机显示屏、打印机、语言合成器等进行输出。表示营养配方的编码可以下载至用户可读或计算机可读介质，例如印刷条形码、印刷数字码、卡的数据条、存储设备、磁盘、芯片等。在一个实施方案中，此种编码下载至适合于植入动物特别是是伴侣动物内的芯片。

在其中营养配方进一步处理的实施方案中，例如以产生食物组合物，可能不需要营养配方自身的输出。

在某些实施方案中，如下所述通过使第一个算法与第二个（配制）算法合并来直接配制食物组合物。根据此种实施方案，可以发生或不发生作为中间步骤的营养配方的计算。

当营养配方输出时，BDCs 和其他组分可以以任何合适的方式进行表达。例如，组分可以就其在食物组合物中的含量而言（例如以 % 或 mg/g，通常在干物质的基础上），就每日剂量或容许量而言（例如以 g/天），任选地在活重基础上（例如以 mg/kg/天）进行表达。可以通过本发明的实践产生的举例说明性范例营养配方显示于表 1 中。

本发明的举例说明性方法的概述：图 3 是显示用于设计营养配方的举例说明性方法的流程图。根据这个举例说明性方法，关键步骤是输入数据的处理，在图 3 中作为菱形显示，以产生营养配方，例如如紧上文描述的。3 个子系统加入处理步骤内。

在第一个子系统中，从图 3 的左上部开始，鉴定处于身心健康和疾病的各种状态中的动物。如上文所提议的，通常希望这组动物可以尽可能大，并且包括尽可能广泛范围的疾病和生理学病症状态以及广泛范围的基因型。对于每个动物收集一组动物志学数据。每个动物是一个至多个组织和/或生物流体样品的来源。对每个样品实施功能基因组分析（包括一种或多种基因表达、蛋白质组学和代谢物组学分析），例如使用确定的微阵列技术，以确定关于提供样品的动物的 FGP，从而反映在样品收集时动物的基因型和生理状况。限定 FGP 的数据与关于动物的动物志学数据结合变成如本文定义的第一个数据集的部分。

在第二个子系统中，从图 3 的右上部开始，如上所述在一个或多个动物模型中测试 BDCs。测试的 BDCs 越多，就越好，并且测试的每个 BDC 的剂量越多，就越好。测试可以包括 BDCs 的组合以及个别 BDCs。根据所有这种测试，可以确定 BDC 对于动物模型的 FGP 的作用。测试

结果准备补充如本文定义的第二个数据集。

第一个和第二个数据集一般组织在一个或多个相关数据库中，当第一个算法处理输入数据时，其适合于通过第一个算法搜索和检索信息。

在第三个子系统中，在图3的左下部分中，输入对于动物受试者或亚群的输入数据。如上所述，输入数据一般包括动物志学数据并且可以包括或不包括FGP数据。处理输入数据以产生营养配方需要处理算法，以访问第一个和第二个数据集，如图3中所示。产生的营养配方是贮存于系统中的数据显示或暗示将促进受试动物或亚群的一个或多个动物的身心健康的那种。“促进身心健康”的某些方面在本文中更详细地进行描述。任选地（图3中未显示），将包含动物志学和FGP数据的输入数据加入第一个数据集中，并且可在方法的未来重复中访问。

在一个实施方案中，此种输入数据与它们与之相关的特定动物的标识符或编码结合。如果相同动物是该方法的后续重复的受试者，那么数据处理算法可以进行编程以检索关于那个动物的先前FGP数据。以这种方法，可以追踪动物的FGP中的趋势和改变。与其他利益一道，此种追踪可以使得能够定期监控营养配方在维持正常FGP，使异常FGP朝向更大的正常性转变，和/或如本文更全面地描述的在促进身心健康的任何方面中的效力。

该方法对于特定动物的重复使用可以形成关于营养计划的基础，所述营养计划在动物生命的全部或相当大部分自始至终进行监控。无论何时动物的身心健康的状态下降或其FGP进入异常状态，通过调整营养配方都可以获得校正性活动。

制备食物组合物：本发明的一个实施方案的最终产物是如上所述获得的营养配方。例如，兽医医师或营养学家可以通过如本文描述的方法为受试动物开营养配方处方。可以设计营养配方以提供关于疾病或生理学病症的状态的总解决方案，或它可以适合于与药物（例如，药物或其他药疗法的施用）或外科手术干预结合使用。

在另一个实施方案中，营养配方用作用于制备食物组合物的基础，其变成这个实施方案的最终产物。第二个或配制算法可以用于从营养配方获得食物组合物。如上所述，此种算法可以与第一个算法整合，以通过处理输入数据直接产生食物组合物。本文的作为产生食物组合物中的中间阶段的营养配方的公开内容不使本发明限制于其中此种阶段可鉴

定的方法和系统。

基于如例如表 1 中举例说明的营养配方用于配制食物组合物的算法是本领域众所周知的。此种算法访问具有各种食物成分的分析的数据集，且凭借那个数据集，以计算此种成分在具有所需营养配方的食物组合物中的量。通过本发明的方法产生的举例说明性范例食物组合物在表 2 中呈现。

任选地第二个算法所凭借的数据集进一步包括关于各种食物成分的成本数据，并且第二个算法掺入例行程序以包括成本作为选择成分中的标准。这可以使得食物组合物能够以减少的成本进行制备，例如以与提供所需营养配方一致的最低成本。

如果需要则可以构建其他标准。例如，成分可以鉴定为“有机的”或其他的，从而使得如果需要“有机”食品，那么仅选择“有机”成分。

在一个实施方案中，食物组合物可以从一系列预先存在的选择例如现有的宠物食品系进行选择，以最佳拟合或匹配通过本发明的实践获得的营养配方。例如，可以使用使计算的食物组合物或营养配方与可用产物的那些进行比较，且选择最接近地匹配那个组合物或配方的产物的算法。

在另一个实施方案中，宠物食物根据如上所述获得的组合物进行制造。此种宠物食物因此对于提供输入数据的个别动物，或对于由提供输入数据的动物代表的动物亚群进行定制。此种制造可以是脱机的，即不由计算机辅助系统控制。可替代地，此种制造可以部分或完全在计算机辅助系统的延伸的控制下和/或由计算机辅助系统的延伸驱动，所述计算机辅助系统的延伸产生营养配方且如上所述计算关于食物的组合物。

因此制造的产物可以是完全食物，或适合于添加到基本食物或与基本食物混合以形成完全食物的补充物。产物可以是液体的，半固体的或固体的；如果是固体的，那么它可以是湿润的（例如可甑馏的湿润的宠物食物）、半湿润的或干燥的（例如粗磨食物（kibble））。补充物可以设计用于例如作为伴随基本食物的肉汁使用或作为关于基本粗磨食物的包衣使用。

用于制造具有限定组成的食品的合适的计算机控制的装置是本领域已知的。举例说明性地，可以使用基本上如美国专利号 6,493,641 中描述的装置。

任选地，食物一旦根据本发明的方法进行制备，就包装在合适的容器中。例如，湿润的食物可以包装在罐、瓶或密封袋中；干燥食物可以包装在袋、盒或盒中的袋内。如果需要，这个步骤还可以在计算机辅助系统的控制下。

本发明的计算机辅助系统可以进一步控制，以印刷用于食品的具有由政府规章和常规商业实践要求的任何或所有信息的标签或包装插页。例如，标签或包装插页可以包括成分列表和/或保证分析。

食物制造包括包装和帖标签可以在常规制造位点例如工厂处发生。可替代地，可以方便地安排以使用于食物的制造对于最终用户更本地地发生，例如在批发商或零售商的前提下在销售点处，例如宠物食物店。在一个实施方案中，食物组合物在分配位点处制备且递送给最终用户，例如响应由最终用户的订购，例如通过电话或经由通过因特网访问的网站。

在一个实施方案中，食物组合物通过混合者（compounder）根据处方的收据进行制备，所述处方来自提出由第一个算法衍生的营养配方的兽医医师或营养学家。

在另一个实施方案中，在销售末端点处的最终用户输入表示先前对于特定动物选择的营养配方的编码，例如通过刷卡或扫描包含此种编码的芯片。计算机辅助混合装置，例如位于销售点处的混合和贩卖装置，随后基于因此编码的营养配方制备食物组合物，且将其递送给最终用户。

通过本发明的任何实施方案的方法制备的食物组合物其自身是本发明的进一步的实施方案。

促进身心健康：衍生自本发明的系统或方法的营养配方是设计用于促进目的亚群的一个或多个动物的身心健康的那种。

在本文中动物的“身心健康”包含动物的身体、精神和社会康乐的所有方面，且不限于虚弱的不存在。

“促进身心健康”在本文中包含维持身心健康的目前状态；阻止疾病或生理学病症的发生，无论受试动物或亚群在遗传上或其他方面是否易患此种疾病或病症；或当疾病或生理学病症的状态存在时，增强健康的任何方面。双重术语“疾病”和“生理学病症”的使用在本文中不暗示这些术语之间有明确区别。照常规看作疾病的不利于身心健康的许多状况例

如糖尿病或骨关节炎，可以同样良好地视为生理学病症；同样地，照常规看作生理学病症的状况例如肥胖或口臭，可以同样良好地视为疾病。增强健康可以包含疾病状态的减弱和/或消除，包括但不限于症状的减轻、降低病原体或寄生物负荷、使疾病的严重性控制在更可耐受的限度内，以及治愈，含或不含缓解。

“促进身心健康”进一步包含（1）使 FGP 的任何方面恢复至更正常的状态，包括基因的表达、蛋白质的功能或代谢物的产生；（2）改善动物在其生命中的特定应激阶段时的营养管理，即使当不存在疾病或病症时，例如在小猫或小犬的生长和发育期间；在怀孕和哺乳期间；在外科手术例如卵巢切除之前和之后；以及在长距离运输之前、期间和之后；和（3）增强受试动物或亚群的后代中的健康的任何方面，例如当喂养怀孕雌性动物时通过子宫内营养。

不利于身心健康的状况不仅包含现有的疾病和生理学（包括精神、行为和倾向）病症，还包含对于此种疾病或病症的素因或易损性。同样包含无症状的以及表面上明显的疾病和病症。表述“促进动物的身心健康”在本文中应理解为进一步包含减少对于与动物接近生活的人类的妨害。此种妨害的例子包括但不限于过度脱落、排泄物包括粪便的气味、肠气体和尿以及变应原性。

在一个实施方案中，促进身心健康涉及动物中一组 2 个或更多疾病状态的同时预防、减弱或消除。

对于其可应用本发明的方法的无论是表面上明显的还是潜在的疾病和生理学病症包括目的动物物种的所有此种疾病和病症。根据本发明的实施方案，身心健康通过顺应营养管理的一种或多种疾病状态的预防、减弱或消除得到促进。

举例说明性地，在犬中，此种疾病和病症包括但不限于，对于食物的不利反应（包括食物过敏性和食物耐受不良），如可以例如由下述表现的：慢性结肠炎、慢性胃肠炎、慢性外耳炎或瘙痒性皮炎；关节炎，包括骨关节炎；脑老化和相关行为改变；癌症或瘤形成；心血管疾病，包括腹水或浮肿（液体潴留）、心脏病、心力衰竭、犬恶丝虫病（heartworm disease）和原发性高血压；发育性矫形外科病（developmental orthopedic disease）；糖尿病；胃肠病症，包括结肠炎、纤维反应性结肠炎、纤维反应性便秘、对增加的纤维无反应的便秘、急性或慢性腹泻、纤维反应

性腹泻、胰腺外分泌机能不全、肠胃气胀、急性或慢性胃肠炎、炎性肠病（IBD）、消化不良或吸收不良、非高脂血症胰腺炎、高脂血症胰腺炎、从胃肠外科手术恢复、以及急性或慢性呕吐；肝病，包括腹水或浮肿（液体潴留）、铜贮积病、肝性脑病和肝病；高脂血症（hyperlipidemia）；肥胖；口腔健康病症，包括龋炎、口部恶臭和牙垢、齿菌斑或牙变色（dental stain）；恢复状态，包括贫血、食欲缺乏、恶病质或体重减轻、康复、虚弱、代谢亢进状态、营养不良、以及外科手术前和后状态；肾病，包括高血压、肾衰竭和肾机能不全；和尿石病，包括草酸钙、尿酸盐和胱氨酸管理、鸟粪石溶解、鸟粪石管理和肥胖倾向犬中的鸟粪石管理。

举例说明地，在猫中，此种疾病和病症包括但不限于，对于食物的不利反应（包括食物过敏性和食物耐受不良），如可以例如由下述表现的：慢性结肠炎、嗜酸性肉芽肿复征、慢性胃肠炎或瘙痒性皮炎；心血管疾病，包括腹水或浮肿（液体潴留）、心脏病、心力衰竭和原发性高血压；糖尿病；猫科动物下泌尿道疾病，包括特发性膀胱炎、草酸盐管理、鸟粪石溶解、鸟粪石管理、肥胖猫中的鸟粪石管理、和肥胖倾向猫中的鸟粪石管理；胃肠病症，包括结肠炎、纤维反应性结肠炎、纤维反应性便秘、对增加的纤维无反应的便秘、急性或慢性腹泻、纤维反应性腹泻、急性或慢性胃肠炎、IBD、胰腺炎、从胃肠外科手术恢复、以及急性或慢性呕吐；肝病，包括腹水或浮肿（液体潴留）、铜贮积病、肝性脑病和肝病；高脂血症（hyperlipidemia）；肥胖；口腔健康病症，包括龋炎、口部恶臭和牙垢、齿菌斑或牙变色；恢复状态，包括贫血、食欲缺乏、恶病质或体重减轻、康复、虚弱、代谢亢进状态、营养不良、以及外科手术前和后状态；肾病，包括高血压、肾衰竭和肾机能不全；和尿石病，包括草酸钙、尿酸盐和胱氨酸管理、鸟粪石溶解、鸟粪石管理和肥胖倾向猫中的鸟粪石管理。

在一个实施方案中，本发明的方法对于亚群的一个或多个个别动物不时重复，营养配方根据需要对于生理状况或FGP中随着时间过去的改变进行调整。此种改变可以至少部分由通过该方法的先前重复制备的食物组合物的营养配方造成。重复法可以提供喂养计划，例如从身心健康问题的纠正到该问题复发的预防的转变。

数据库：术语“数据库”在本文中指包含一个至多个数据集的数据集

合的实际具体化，所述数据集可以配置在一个至多个数据库中。数据库因此包含在其中或在其上贮存此种数据的介质。数据库可以包含超过一种此种介质；然而，在此种情况下介质可以在功能上连接。本文有用的介质可以是用户可读的，如在印刷的电子数据表的情况下，但一般地且特别地鉴于目前预期的大量数据，此种介质是计算机可读的。

本发明的数据库可以包含位于计算机上或与计算机电子连接的一个至多个介质，该介质在其中或其上贮存使动物物种或模型的功能基因组概况与下述至少一种相关的数据：（a）提供由其测定所述功能基因组概况的一种或多种组织和/或生物流体样品的动物的基因型和/或生理状况；和（b）使动物物种或模型暴露于一种或多种生物活性饮食组分。数据配置为一个至多个数据库。经由计算机提交与功能基因组概况和/或生物活性饮食组分相关的询问后，由一个或多个数据库检索对询问的合适应答的信息。

根据一个实施方案，此种询问要求与关于动物受试者的基因型和/或生理状况的输入数据有关的功能基因组概况数据的输出。根据另一个实施方案，此种询问要求与关于动物受试者的功能基因组概况的输入数据有关的生物活性饮食组分数据的输出。对此种询问的合适应答中可检索的信息可以表达为关于动物受试者的营养配方。

在本发明的一般数据库中，数据包含使功能基因组概况与提供由其测定所述功能基因组概况的一种或多种组织和/或生物流体样品的动物的基因型和/或生理状况相关的第一个数据集；和使功能基因组概况与动物模型暴露于一种或多种生物活性饮食组分相关的第二个数据集。根据这个实施方案，信息可在对询问的合适应答中检索，所述询问要求对于受试者的基因型和/或生理状况的输入数据合适的动物受试者的营养配方的输出。

此种数据库中的数据任选地进一步包含第三个数据集，其包含关于食物组合物的成分中生物活性饮食组分的含量。根据这个实施方案，信息可在对询问的合适应答中检索，所述询问要求对于受试者的基因型和/或生理状况的输入数据合适的动物受试者的食物组合物的输出。

根据相关实施方案，第三个数据集进一步包含成分的成本，并且信息可在对询问的合适应答中检索，所述询问要求对于受试者的基因型和/或生理状况的输入数据合适的动物受试者的成本最优化食物组合物的

输出。

在进一步的实施方案的数据库中，信息可在对询问的合适应答中检索，所述询问要求使关于动物受试者的功能基因组概况的输入数据与正常功能基因组概况相关的输出。

在再进一步的实施方案的数据库中，信息可在对询问的合适应答中检索，所述询问要求关于（a）对维持正常功能基因组概况或（b）对使异常功能基因组概况更改至更正常状态有效的动物受试者的营养配方的输出。

本发明的进一步实施方案是下文列出的那些。一个此种实施方案是选择用于动物受试者优选伴侣动物受试者的食物组合物的方法。该方法包括（a）访问用正常和异常功能基因组数据填充的数据库；（b）通过提及所述数据，评估与正常概况相关的受试者的 FGP；（c）从用关于暴露于至少一种 BDC 的动物模型中的 FGP 的测试结果填充的数据库，鉴定倾向于使 FGP 转变成更正常状态的一种或多种 BDCs；和（d）选择包含所述一种或多种 BDCs 的食物组合物。

在本发明的一个方面，食物组合物参照用关于食物成分和 BDCs 的成本的数据填充的数据库进行选择。在另一个中，食物组合物对使 FGP 转变至更正常状态有效，且以靶成本或低于靶成本进行配制。在另一个中，数据库贮存在一个或多个介质中。在另一个中，能够访问一个或多个介质的计算机用于评估功能基因组数据。在进一步的方面，该方法进一步包括用组合物饲喂动物受试者，以防止受试者中疾病状态的发展，增强受试者的健康，使受试者的 FGP 从异常转变至正常状态，或实现受试者的 FGP 中的改变。在另一个中，正常和异常功能基因组数据得自处于身心健康和疾病状态中的动物群体的组织和/或生物流体的分析。此种群体可以至少部分由基因型参数、至少部分由表型参数、或至少部分由品种或品种组进行限定。在这个最后一种情况下，食物组合物可以特别对于品种或品种组进行选择。

另一个实施方案是配制用于动物受试者的食物组合物的方法。该方法包括（a）访问包含使如从一种或多种组织和/或生物流体样品测定的受试者的 FGP 与正常 FGP 相关的数据的第一个数据集；（b）访问包含关于个别 BDCs 和/或其组合对一个或多个模型测试系统中的 FGP 的作用的信息的第二个数据集；和（c）计算当用作食物组合物时，有效逆

转或减弱受试者的 FGP 从正常 FGP 偏移的包含 BDC 或其组合的制剂。

在一个实施方案中，制剂有效促进受试者的 FGP 至正常 FGP 的转变。在另一个中，该方法进一步包括访问包含与受试者的表型相关的信息的数据集。此种信息可以例如选自年龄、皮毛类型、大小和重量。在进一步的方面，该方法进一步包括访问包含关于制剂中每种 BDC 的活性形式、前体或代谢物的来源和成本的信息的数据集。在另一个中，由此种方法计算的制剂是成本有效的。在另一个中，正常 FGP 由来自动物群体的组织和/或生物流体的分析来确定。此种群体可以再次至少部分由基因组参数、至少部分由表型参数、或至少部分由品种或品种组进行限定。在这个最后一种情况下，食物组合物可以特别对于品种或品种组进行选择。在进一步的方面，至少一个数据集贮存在一个或多个介质上。在另一个中，能够访问一个或多个介质的计算机用于计算制剂。

本发明不限于本文描述的具体方法、规程和试剂，因为它们可以改变。此外，本文使用的术语仅用于描述具体实施方案的目的，且不预期限制本发明的范围。如本文和附加权利要求中所使用的，除非上下文另有明确说明，单数形式“一个 (a)”、“一种 (an)”和“该 (the)”包括复数参考。类似地，单词“包含”应被解释为包含地而不是排外地。

除非另有定义，本文使用的所有技术和科学术语以及任何首字母缩写具有与在本发明的领域中由本领域普通技术人员通常了解相同的含义。尽管与本文描述的那些相似或等同的任何组合物、方法、制品、或者其他工具或材料可以在本发明的实践中使用，但本文还是描述了优选组合物、方法、制品、或者其他工具或材料。

本文引用或提及的所有专利、专利申请、出版物和其他参考文献引入本文作为参考，至法律允许的程度。那些参考文献的讨论仅意欲概括其中进行的判断。不承认任何此种专利、专利申请、出版物或参考文献或其任何部分是本发明的相关现有技术，并且特别保留攻击此种专利、专利申请、出版物和其他参考文献的准确性和相关性的权利。

在本说明书中，已公开了本发明的一般优选实施方案，尽管使用了特定术语，但它们仅以一般和描述性含义使用，而不是用于限制的目的，本发明的范围由权利要求提出。根据上文教导，本发明的许多修饰和变化是可能的。因此应当理解在附加权利要求的范围内，本发明可以以与具体描述的不同方式进行实践。

实施例

本发明可以由下述实施例进行进一步举例说明，尽管应当理解这些实施例仅包括用于举例说明的目的，并且不意欲限制本发明的范围，除非另有具体说明。

材料与amp;方法

从组织中分离核糖核酸（RNA）

已收集、在液氮中冷冻且解冻的组织样品使用 TRIzol® RNA 提取法进行匀浆和处理，以产生随后实施进一步基因组分析的良好质量的 RNA。

材料：冰、液氮、冷冻的犬科动物或猫科动物组织、TRIzol®裂解试剂、最低限度 99% 的氯仿、异丙醇、70% 乙醇（用乙醇，无水和去离子的，无 RNA 酶的水内部制备的）、RNA 酶 Zap®、去离子水、来自 Ambion 的 RNA 贮存溶液（Storage Solution）®。

设备：Ultra-Turrax T25 Power Homogenizer, Beckman Coulter Allegra 25R 离心机, Eppendorf 离心机, 镊子（Forceps）, 解剖刀（Scalpel）, 硬切削表面（Hard cutting surface）即切肉板, 1.5mL 无 DNA 酶和 RNA 酶/无菌微量离心管, 50mL 无 DNA 酶和 RNA 酶/无菌一次性聚丙烯管, P1000、P200、P20、P10 和 P2 Rainin Pipetman 移液管, 用于 P1000、P200、P20、P10 和 P2 移液管的过滤移液管尖端, 无 DNA 酶和 RNA 酶/无菌的, 和无棉绒抹布（lint free wipes）。

准备：用 4mL TRIzol®准备 50mL 聚丙烯管（对于选择用于 RNA 分离的每个组织一个管）。

组织匀浆：用 3-4 勺液氮填充能够保持液氮的容器。将一片冷冻组织立即放入上述容器内（组织应是约豌豆的大小），且将组织放入合适标记的 50mL 聚丙烯管（其已包含 4mL TRIzol®）内。立即开始使用 Ultra-Turrax T25 Power Homogenizer 的匀浆。以最高设定（6）匀浆 10-15 秒。使样品在冰上冷却另外 10-15 秒且随后重复。持续直至组织完全匀浆和液体混浊。完全匀浆后，将 50mL 管加盖且送回冰上。在进展至分离程序前使匀浆的组织在室温下温育 5 分钟。

RNA 分离：一般遵循与 TRIzol®试剂一起在 Invitrogen 说明书中提供的程序。使匀浆的样品分开到在 4 个 1.5mL 微量离心管中的 4 个 1 mL 等分试样内。向每个 1 mL 等分试样中加入 200uL 氯仿。将管加盖，涡

旋 15 秒且随后上下摇动。结果应是粉红色乳状液体。使管在室温下温育 2-3 分钟。使管在 14,000 rpm 和 4°C 下离心 15 分钟。将水相（顶层）转移至无菌 1.5mL 微量离心管。应转移至新管的水相的一般体积为约 500uL。确保不转移任何中间或下层相。通过向包含水层的每个微量离心管中加入 500uL 异丙醇使 RNA 从溶液中沉淀。使管上下摇动至少 20 秒。使样品在室温下温育 10 分钟。使样品在 14,000 rpm 和 4°C 下离心 10 分钟。通过吸出液体小心地取出上清液，确保不损失沉淀。加入 1 mL 70% 乙醇以洗涤沉淀。通过轻弹管（或在长工作台上轻敲管）移动沉淀且摇动以混合。在 8,200rpm、4°C 下离心 5 分钟。通过吸出液体小心地取出上清液，确保不损失沉淀。使用无棉绒抹布小心地吸收过量乙醇，以确保团块干燥。使每个团块重悬浮到 30uL RNA 贮存溶液内。通过移液轻轻混合直至 RNA 回到溶液内且随后贮存于 -80°C。可能必须使样品以低速涡旋少数秒，以促进 RNA 的重悬浮。如果这是必须的，那么在冷冻前使用微量离心机使样品离心。

RNA 清洁：遵循 RNeasy® Mini 手册中给出的程序。

使用 RNeasy Mini 试剂盒从 OptiCell 室中培养的细胞中的 RNA 分离

由哺乳动物细胞系培养的细胞用于分离良好质量的 RNA，其随后用于未来的下游基因组分析。与细胞的培养相关的所有工作在严格的无菌条件下完成。

试剂：10X PBS、去离子 H₂O、无水乙醇、RNA 贮存溶液、β-巯基乙醇、RNA 酶 Zap®、缓冲液 RLT 以及缓冲液 RW1 和缓冲液 RPE（在 RNeasy Mini 试剂盒中提供）。

设备/材料：RNeasy Mini 试剂盒，QIAshredder 旋转柱，OptiCell 刀，20mL 无菌注射器，OptiCell 尖端，细胞刮棒，P1000 Pipetman 移液管，Rainin，P200 Pipetman 移液管，Rainin，100-100uL 过滤的移液管尖端，1-200uL 过滤的移液管尖端，无菌转移移液管，55mL 无菌溶液盆，1.5mL 无菌微量离心管，和 Eppendorf 微量离心机。

溶液：缓冲液 RLT（在 RNeasy Mini 试剂盒中提供的原液）；在开始规程前加入 100uL β-巯基乙醇/10mL 缓冲液 RLT。70% 乙醇：通过向 15mL 去离子的、无 RNA 酶水中加入 35mL 无水乙醇制备 50mL 70% 乙醇。1X PBS：无 RNA 酶的水。使用 .22um 滤器过滤溶液。

程序：从 OptiCell 室中取出细胞（一次进行一个 OptiCell）。在显

显微镜下检查细胞以确保细胞在分离 RNA 前是活的。取出且弃去细胞培养基。使用 OptiCell 刀切除顶部膜，暴露下层膜上的细胞。用 1X PBS 将细胞与之附着的膜洗涤 3 次。将 600uL 缓冲液 RLT 溶液（包含 β -巯基乙醇）移液到细胞与之附着的膜的中心上。使用细胞刮棒，使缓冲液 RLT 在膜的整个表面上轻轻扩散，然后将液体收集到一个角落里。移液出整个体积的缓冲液 RLT 且放入 QIAshredder 旋转柱内。

RNA 分离：使 QIAshredder 旋转柱在 14,000 rpm 下离心 2 分钟。弃去旋转柱但保留收集管及其内含物。向收集管中加入 600uL 70% 乙醇，且通过移液充分混合（现在的总体积= 1.2mL）。将 600uL 细胞裂解物转移至 RNeasy mini 柱且在 14,000 rpm 下离心 15 秒。弃去流通物（flow through）但保留收集管和旋转柱。将剩余体积的细胞裂解物（~600uL）转移至旋转柱且重复离心。弃去流通物但保留收集管和旋转柱。向旋转柱加入 700uL 缓冲液 RW1。在 14,000 rpm 下离心 15 秒以洗涤柱。弃去流通物和收集管。将旋转柱转移至新的 2mL 收集管且向柱加入 500uL 缓冲液 RPE。在 14,000 rpm 下离心 15 秒。弃去流通物，保留收集管/柱。向柱加入另外 500uL 缓冲液 RPE。在 14,000 rpm 下离心 2 分钟。将旋转柱转移至 1.5mL 收集管。向硅胶膜直接加入 30uL RNA 贮存溶液，且在 14,000 rpm 下离心 1 分钟以洗脱 RNA。使最终 RNA 贮存于 -70°C。

RNA 6000 Nano 测定

使用 Agilent 2100 Bioanalyzer 和 RNA 6000 Nano 测定，就质量分析从培养的哺乳动物细胞、淋巴细胞或组织中分离的 RNA。

试剂：RNA 6000 Nano 凝胶基质、RNA 6000 Nano 染料浓缩物、RNA 6000 Nano 标记（所有上述试剂均包含在 RNA 6000 Nano 测定试剂盒，Agilent 中），RNA 6000 梯、RNA 酶 Zap 和无 RNA 酶的水，来自 Ambion。

设备/其他材料：Agilent Chip Priming Station, Agilent, RNA 6000 芯片, Agilent, 电极清洁剂, P2、P10、P200 和 P1000 Rainin Pipetman 移液管, 无菌、无 DNA 酶/RNA 酶过滤的移液管尖端, 1.5mL 微量离心管, 无菌的, Vortex, IKA Vortex 混合器, 微量离心机和加热块。

程序：程序由 Agilent Technologies 在 Reagent Kit Guide, RNA 6000 Nano Assay, 2003 年 11 月版中给出。遵循如 Guide 中给出的程序，伴随下述修饰：制备凝胶，第 17 页。不是将过滤的凝胶分离成各 65uL 的等分试样，而是使原料过滤的凝胶保留在原始微量离心管中且根据需要

等分试样 65uL。装载 RNA 6000 Nano 标记，第 22 页。向不包含样品的每个样品孔中加入 1 uL 无 RNA 酶的水(而不是 RNA 6000 Nano 标记)。这不仅将保存使用的标记的量，而且还充当阴性对照以察看试剂包括无 RNA 酶的水无一被污染。装载梯和样品，第 23 页。使样品和 RNA 6000 梯于 71°C 加热变性另外 30 秒(总共 2.5 分钟)。开始芯片运行，第 26 页。从测定菜单中选择“Eukaryote Total RNA Nano”选项。

Affymetrix GeneChip 表达分析

基因表达使用从 Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA 95051 商购可得 Affymetrix Canine 1 和 Canine 2 GeneChip®阵列进行分析。将总 RNA 逆转录成 cDNA。cDNA 用于产生片段化且用作用于 GeneChip 杂交的探针的 cRNA。洗涤基因芯片且用 Affymetrix 激光扫描仪测量杂交信号。随后确认杂交数据且标准化用于进一步的分析。

材料: Affymetrix 提供大多数试剂和试剂盒。Affymetrix 手册中列出但在试剂盒中未提供的其他试剂可以分开获得。关于细节参考 GeneChip Expression Analysis Technical Manual (701021 Rev.4)。RNA 酶 Zap®和去离子水。

设备: Eppendorf 微量离心机, 1.5mL 无 DNA 酶和 RNA 酶/无菌微量离心管, 50mL 无 DNA 酶和 RNA 酶/无菌一次性聚丙烯管, P1000、P200、P20、P10 和 P2 Rainin Pipetman 移液管, 用于 P1000、P200、P20、P10 和 P2 移液管的过滤移液管尖端, 无 DNA 酶和 RNA 酶/无菌的, 和 Peltier Thermal Cycler PTC-200。

程序: 确切地遵循如 GeneChip Expression Analysis Technical Manual (Affymetrix Copyright 1999-2003) 中描述的所有程序。使用 5 微克总 RNA 用于第一链 cDNA 合成。使用 Peltier Thermal Cycler PTC-200 或加热块用于关于反应和探针变性的温度控制。质量控制使用 RNA NanoDrop 芯片与 BioAnalyser 2100 来进行。使用 100 Format(Midi Array) 用于犬科动物基因芯片。

实施例 1

测定各种物质或成分对犬科动物细胞系中的基因表达的作用

Affymetrix 犬科动物基因芯片 Canine-1 和 Canine-2 用于测定各种测试物质或成分对 4 种犬科动物细胞系和合适的对照中的基因表达的作用, 所述物质或成分例如 MCTs; TAGs; ALA; EPA; DHA; 亚油酸;

硬脂酸 (SA), 共轭亚油酸 (CLA), GLA; 花生四烯酸; 卵磷脂; 维生素 A, 维生素 D, 维生素 E, 维生素 K, 核黄素, 尼克酸, 吡哆醇, 泛酸, 叶酸, 生物素 维生素 C, 儿茶素, 槲皮素, 茶黄素; 泛醌; 番茄红素, 番茄黄素; 白藜芦醇; α -硫辛酸; L-肉碱; D-柠檬烯; 葡糖胺; S-腺苷甲硫氨酸; 壳聚糖, 包含这些化合物中的一种或多种的各种材料, 及其各种组合。每个成分以 2 个浓度进行测试, 如对于表 6 中所示的所选择的样品成分举例说明的。处于 2 个浓度中较高的溶剂用作对照。使用 4 种犬科动物细胞系: CCL34 (肾)、CRL1430 (胸腺)、CCL183 (骨) (得自美国典型培养物保藏中心) 和 CTAC (甲状腺) (参见, Measurement of NK Activity in Effector Cells Purified from Canine Peripheral Lymphocytes, Veterinary Immunology and Immunopathology, 35 (1993) 239-251)。用特定浓度的成分处理的细胞系称为“处理”和未经处理的样品称为“对照”。单词“基因”和“探针”在这个方法中同义使用。测量关于处理细胞系和对照的基因表达。

基因表达数据对于任何给定处理测定为“上”或“下”调。基因是“上”还是“下”的决定基于倍数改变, 这计算为关于每个个别探针的处理强度/对照强度。如果其值 $< 1/1.5$ (对于跨越所有 4 个细胞系的分析) 或 $< 1/2$ (对于细胞系内的分析), 那么倍数改变被视为下调的, 并且如果它 > 1.5 (对于跨越所有 4 个细胞系的分析) 或 > 2 (对于细胞系内的分析), 那么倍数改变被视为上调的。同样, 探针对于进一步的详细检查视为有意义的, 如果它作为存在于被比较的条件 (处理或对照) 仅一种中调用, 且在另一种中“不存在”或为“临界的”, 并且倍数改变根据使用的软件是有意义的。看起来在 2 个处理中以相反方向调节的探针从进一步分析中排除。

原始数据使用 GeneSpring 版本 7.0 (GS) 软件 (Agilent Corporation) 进行分析, 且使用 R-Bioconductor (RB) 免费软件进行验证。2 个软件包都用于从通过 Affymetrix Instrument 产生的 CEL 文件计算探针强度。每探针的存在/不存在/临界调用和 P 值使用 R-Bioconductor 和 GeneSpring 软件分开进行计算。

2 个方案用于数据分析。首先; “跨越细胞系”和“在个别细胞系内”。在第一个方案中, 基因就评分进行选择, 倘若发现它们跨越所有细胞系是显著和共同的。“跨越细胞系”产生具有最低限度噪声的最高置信度数

据，并且可以提供关于哪些基因受个别成分影响的最佳可能线索。在第二个方案中，仅评分根据 2 个软件包在个别细胞系内在 2 个处理中显示显著倍数改变的那些基因。得自这些实验的数据样本显示于表 7 中。表 7 显示处理物质（列 1）、探针（数据链路）（列 2）、方向（列 3）、最佳 BLAST 注释（列 4）和与靶最接近的人类序列的人类登记号（列 5）之间的相关性。为了清楚起见，该表中显示的数据仅是得自进行的实验的数据的小部分，且显示以举例说明本发明的相关方面，例如数据指示测试的 BDCs 可以影响对于脂肪代谢关键的“瓶颈”基因产物，包括丙酮酸脱氢酶激酶和肉碱棕榈酰转移酶 I。数据还指示在体外影响这 2 种基因的成分当包括在饮食中时，在这样做时可以有用的，所述饮食随后可以饲喂给肥胖犬以增强体重减轻，或饲喂给消瘦（lean）犬以维持消瘦（leanness）。关于测试的所有成分的信息贮存于数据库中用于参考。这个信息包含本发明的第二个数据集。

实施例 2

测定来自肥胖和消瘦动物的脂肪组织样品之间的差别基因表达

脂肪组织样品得自使用常规方法诊断为“肥胖”或“消瘦”的 13 只肥胖和 3 只消瘦的犬科动物。动物的“肥胖”或“消瘦”使用常规方法基于通过 DEXA 的测量或基于 5 点身体条件评分系统进行测定。例如，动物被视为肥胖的，如果它具有 4 或更高的身体条件评分和 30% 或更高的总身体脂肪百分比的话。动物被视为消瘦的，如果它具有 2 或 2.5 的身体条件评分和/或 27% 或更少的 DEXA 总身体脂肪百分比的话。所有组织样品紧在从动物中取出后在液氮中速冻。

组织根据常规方法使用 Affymetrix “Canine- 2”犬科动物基因芯片进行分析，以测定与消瘦动物相比较哪些基因在肥胖中差别表达，如果存在的话。来自肥胖和消瘦样品的数据使用 GeneSpring 和 R-Bioconductor 软件进行比较和分析。对于待指定为“存在”调用的任何给定基因，它必须显示出在表达水平中的 2 倍改变以考虑用于进一步详细检查。此外，也选择存在于仅一种条件中且在另一组中“不存在”或“临界的”基因用于进一步详细检查。

使用实施例 2 获得的数据样本显示于表 3、4 和 5 中。表 3 显示列 1 中的任意 SEQ ID NO、列 2 中的 Affymetrix 探针标识号（在本文中“APIN”）、列 3 中的倍数表达（肥胖/消瘦）、列 4 中的最高 BLAST 命

中的登记号、和列 5 中关于人类序列的最高 BLAST 命中的登记号。表 4 显示对于相应 SEQ ID NO 的最高 blast 命中登记号获得的基因描述，和表 5 显示对于相应 SEQ ID NO 的人类序列登记号的最高 blast 命中的基因描述。为了清楚起见，该表中显示的数据仅是得自进行的实验的数据的小部分，且显示以举例说明本发明的相关方面。特别地，数据指出肥胖动物以作为消瘦动物的 1/3-1/2 的水平表达在实施例 1 中提及的“瓶颈”基因产物。因此，使用掺入饲喂给肥胖动物的饮食内的 BDCs 靶向上述瓶颈基因产物可以增强其体重减轻，且帮助它们维持消瘦概况。信息贮存于数据库中用于参考。这个信息包含本发明的第一个数据集。

实施例 3

可以用作关于肥胖和消瘦动物的类别预测值的在肥胖和消瘦动物的血液中差别表达的基因

为了简化我们未来的测试且消除关于使用必须从活动物中活组织检查的固体组织样品的需要，获得来自肥胖和消瘦犬的血液样品且用于开发可以用于区别肥胖和消瘦动物的类别预测值。Affymetrix Canine-2 GeneChips 用于测量得自动物的血液样品中的基因表达水平，所述动物鉴定为临床上肥胖（具有 4 或 5 的身体条件评分的 28 只动物）或消瘦（具有 2 或 2.5 的身体条件评分的 12 只动物）。GeneChip 数据使用程序 GeneSpring（来自 Agilent Technologies）版本 7.2 进行分析。在假发现率校正的应用后鉴定了显示出肥胖和消瘦样品之间的差别表达水平具有 0.01 的“p”值的 65 种探针。这些探针（表 8 中所示）以及它们代表的基因和基因产物可以潜在地用作关于肥胖和消瘦动物的类别预测值，其使用血液样品而无需使用脂肪组织样品。

基于犬科动物（诊断为肥胖）的生理状况以及来自数据集和表的信息的比较（受测试物质或成分影响且与消瘦犬科动物相比较在肥胖中差别表达的相同基因的选择），确定用于选择和制备用于肥胖犬科动物的食物组合物的营养配方，以包含下述量（毫克/千克体重/天（mg/kg/day））的一种或多种下述成分：DHA -约 1-约 30；EPA -约 1-约 30；EPA/DHA 组合（1.5: 1 比）-约 4/2-约 30/45；ALA -约 10-约 100；LA -约 30-约 600；ARA -约 5-约 50；和 SA -约 3-约 60。基于这个配方，可以制备包含这些成分中的一种或多种的食物组合物和相关饮食，且用于调节与消瘦动物相比较在肥胖中差别表达的基因。此种调节将引起肥胖动

物调节动物上的脂肪组织的量，并且因此在一个实施方案中，促进至所需或正常（更消瘦）状态的转变且促进动物更佳的健康和身心健康。

实施例 4

包含更高量的长链脂肪酸的饮食促进体重减轻且可以用于对动物的基因表达重编程序，从而使得它反映变得消瘦的倾向且潜在地维持消瘦得自上文讨论的体外成分筛选的数据指出，长链脂肪酸高的某些成分可以具有影响涉及脂肪代谢的基因表达的潜能，其方式将整体促进动物的消瘦。这通过分析得自脂肪组织和上文讨论的成分测定的数据进行测定，使用例如常规计算机算法分析。关于在这点上有用的算法的编码是本领域技术人员熟悉的且无需过度实验即可开发。此种编码的例子在下文提供：

```
SELECT A.PROBE, TO_CHAR( AVG(Decode(A.EXPTDAY, 'D0', GENE_NORM_INT,
null))/AVG(Decode(A.EXPTDAY, 'D14', GENE_NORM_INT, null)), '99999.99999' )
FATLEAN_FC, STATS_T_TEST_INDEPU( A.EXPTDAY, GENE_NORM_INT) P_VALUE,
B.TOP_HIT_DEF,

COUNT(DISTINCT C.INGREDIENT),

COUNT(DISTINCT D.INGREDIENT)

FROM GERIATRICS_RNRM2 A, TOP_PROBE_ANNOT_2_3 B,
FILT_INDIV_CELLS_2 C, FILT_ACROSS_4_CELLS_2 D

WHERE A.PROBE=B.PROBE AND A.PROBE=C.PROBE (+) AND

A.PROBE=D.PROBE (+) AND

UPPER(A.PROBE) NOT LIKE 'AFFX%'

GROUP BY A.PROBE, B.TOP_HIT_DEF

HAVING STATS_T_TEST_INDEPU( A.EXPTDAY, GENE_NORM_INT) <= .01 AND

AVG(Decode(A.EXPTDAY, 'D0', GENE_NORM_INT, null))/AVG(Decode(A.EXPTDAY,
'D14', GENE_NORM_INT, null)) >= 5 AND

SUM(Decode(PAMCALL, 'P', 1, 0)) = 40 ORDER BY PROBE
```

为了证实在饲喂给犬的饮食中亚麻酸或 EPA/DHA (1.5: 1) 的包括不影响犬中的体重减轻，开发了包含不添加长链脂肪酸（饮食 A）或添加亚麻酸（基于 100% 干重基础约 1%，饮食 B）或 EPA/DHA (1.5: 1,

约 0.30% : 0.20 %) (饮食 C) 的 3 种高蛋白饮食, 用于与已知诱导犬中的体重减轻的高纤维饮食比较。在该研究中, 在测试开始前 45 只临床上肥胖的犬全都首先饲喂营养完全的对照饮食 30 天。在最初 30 天后, 犬随机化到 4 个组内。4 个组中的 3 个接受测试饮食之一, 且一个组给予高纤维饮食作为对照, 进行设定的时间段, 例如 4 个月。结果指出 3 个实验食物 (饮食 A、B 和 C) 具有比较高纤维食物大大更高的可消化性。结果还指出消耗包含 EPA/DHA 的食物的约 38% 犬在 90 天时达到其体重减轻。有趣的是, 消耗 EPA/DHA 食物的犬还维持无脂肪肌肉量 (lean muscle mass) 和骨矿物质含量。结果还指出至少在临床水平上, 包含 EPA/DHA 的饮食在影响体重减轻方面与高纤维饮食一样有效。

为了验证类别预测值探针组和测试其预测动物中的肥胖或消瘦的能力, 将类别预测值探针组 (上文实施例 3 中描述的) 应用于得自在上文实验中参与的 45 只动物的基因表达数据 (表达数据未显示)。类别预测值分析证实在测试开始时指定“肥胖”的 45 只动物中的 41 只 (约 90%) 事实上是肥胖的 (偏差可能是由于在临床中目前使用的常规身体条件评分系统的主观性质)。有趣的是, 在饲喂上文描述的 4 种饮食 14 天后, 类别预测值分析指出, 与饮食无关, 所有动物都展示“消瘦”基因表达概况。在研究结束时, 看起来饲喂对照高纤维饮食的所有动物都反映“肥胖”基因表达概况, 饲喂测试饮食 A 和 B 的约 25% 动物反映生物化学“消瘦”基因表达概况, 和饲喂包含 EPA/DHA 的饮食 C 的约 40% 动物显示生物化学“消瘦”基因表达概况 (参见表 9)。

表

表 1

范例营养配方

关于 (动物的标识符) 的配方:	斑点 (Spot)
物种:	犬科动物
品种:	达尔马提亚犬
年龄:	5 岁 3 个月
FGP 标识符:	[使得能够检索 FGP 数据的编码]
基础	
能量密度 (kcal ME/g)	3.5–4.5

粗蛋白质 (%)	15-30
粗脂肪 (%)	10-20
粗纤维 (%)	2-5
钙 (%)	0.5-1.0
磷 (%)	0.4-0.9
钠 (%)	0.2-0.4
氯化物 (%)	0.3-0.6
BDC 补充	
维生素 A (IU/g)	100
EPA (mg/g)	0.25
S-腺苷甲硫氨酸 (mg/g)	0.2
粉末姜 (mg/g)	5

表 2
范例食物组合物

关于 (动物的标识符) 的食物组合物:	蓬松的 (Fluffy)
物种:	猫科动物
品种:	杂种
年龄:	2 岁 10 个月
营养配方标识符:	[使得能够检索营养配方的编码]
食物类型:	粗磨食物
鸡粉 (Chicken meal), 低脂肪 (%)	50
玉米, 碾碎的 (%)	23
大豆粉 (%)	10
鱼粉 (%)	10
鱼油 (%)	3
磷酸二钙 (%)	0.3
月见草油 (%)	0.05

表 3

列	1	2	3	4	5
15	CfaAffx.4097.1.S1_s_at		0.32	XM_539427	BC040239
62	CfaAffx.16813.1.S1_at		0.37	XM_533208	NM_001876
67	Cfa.101.1.S1_s_at		0.35	XM_533208	BC000185
70	CfaAffx.22979.1.S1_s_at		0.34	XM_533208	AJ420748
241	Cfa.2282.1.S1_at		0.45	XM_539427	AK096428
285	Cfa.1286.1.A1_at		0.42	XM_583309	CR599853

表 4

SEQ ID NO 基因描述- 最高 BLAST 命中登记号

- 15 预测的：狗类似于[丙酮酸脱氢酶[硫辛酰胺]]激酶同工酶 4，线粒体前体（丙酮酸脱氢酶激酶同种型 4）（LOC482310），mRNA
- 62 预测的：狗肉碱棕榈酰转移酶 I 同种型（CPT1），mRNA
- 67 预测的：狗肉碱棕榈酰转移酶 I 同种型（CPT1），mRNA
- 70 预测的：狗肉碱棕榈酰转移酶 I 同种型（CPT1），mRNA
- 241 预测的：狗类似于[丙酮酸脱氢酶[硫辛酰胺]]激酶同工酶 4，线粒体前体（丙酮酸脱氢酶激酶同种型 4）（LOC482310），mRNA
- 285 预测的：牛（*Bos taurus*）类似于肉碱 O-棕榈酰转移酶 I，线粒体肝同种型（CPT I）（CPTI-L）（肉碱棕榈酰转移酶 1A）（LOC506812），部分 mRNA

表 5

SEQ ID NO 基因描述 - 关于人序列的最高 BLAST 命中登记号

- 15 智人（*Homo sapiens*）丙酮酸脱氢酶激酶，同工酶 4，mRNA（cDNA 克隆 MGC: 5281 IMAGE: 3047987），完全 cds
- 62 智人肉碱棕榈酰转移酶 1A（肝）（CPT1A），编码线粒体蛋白质的核基因，转录变体 1，mRNA
- 67 智人肉碱棕榈酰转移酶 1A（肝），转录变体 2，mRNA（cDNA 克隆 MGC: 1772 IMAGE: 3352642），完全 cds
- 70 关于肉碱 O-棕榈酰转移酶 1 的智人部分 CPT1A 基因，启动子区，CDS 以及剪接变体 a 和 b
- 241 智人 cDNA FLJ39109 fis，克隆 NTONG2005137，与[丙酮酸脱氢酶（硫辛酰胺）]激酶同工酶 4，线粒体前体（EC 2.7.1.99）高度类似
- 285 智人（人类）的 HeLa 细胞 Cot 25-标准化的全长 cDNA 克隆 CS0DK009YI05

表 6

物质	浓度 1	浓度 2	溶剂
DHA	0.005 mg/ml (5 micro g/ml)	0.025 mg/ml (25 micro g/ml)	ETOH
EPA	0.005 mg/ml (5 micro g/ml)	0.025 mg/ml (25 micro g/ml)	ETOH
EPA/DHA 组合 1.5: 1比 (类似 鱼油)	0.062 mg/ml EPA & 0.010 mg/ml DHA (总共 0.025 mg/ml)	0.030 mg/ml EPA & 0.02 mg/ml DHA (总共0.050 mg/ml)	ETOH
α 亚麻酸	0.05 mg/ml (50 micro g/ml)	0.1 mg/ml (100 micro g/ml)	ETOH
亚油酸	0.1 mg/ml (100 micro g/ml)	0.5 mg/ml (500 micro g/ml)	ETOH
花生四烯酸	0.025 mg/ml (25 micro g/ml)	0.05 mg/ml (50 micro g/ml)	ETOH
硬脂酸	0.01mg/ml (10 micro g/ml)	0.05 mg/ml (50 micro g/ml)	ETOH
共轭亚油酸	0.02 mg/ml (20 micro g/ml)	0.1 mg/ml (100 micro g/ml)	MEOH

表 7

列	1	2	3	4	5
DHA	6282824_at			上 预测的: 狗肉碱棕榈酰转移酶 I 同种型 (CPT1) , mRNA	BC000185
DHA	1605486_at			上 智人丙酮酸脱氢酶激酶 4 mRNA, 3' 非翻译区, 部分 序列	AK096428
DHA	6287734_at			上 预测的: 狗类似于 Na/Pi 协同 转运蛋白 4 (LOC478741) , mRNA	BC017952
EPA	6283329_at			下 智人, 类似于分泌的卷曲相关 蛋白质 4, 克隆 IMAGE: 4828181, mRNA	AC018634
EPA	6283403_at			上 猪 (Sus scrofa) 肉碱棕榈酰 转移酶 I mRNA, 编码线粒体 蛋白质的核基因, 完全 cds	AK172798
EPA	1605486_at			上 智人丙酮酸脱氢酶激酶 4 mRNA, 3' 非翻译区, 部分	AK096428

		序列		
DHA/EPA	6283403_at	上	猪肉碱棕榈酰转移酶 I mRNA, 编码线粒体蛋白质的核基因, 完全 cds	AK172798
DHA/EPA	1605486_at	上	智人丙酮酸脱氢酶激酶 4 mRNA, 3' 非翻译区, 部分序列	AK096428
DHA/EPA	1605832_at	下	智人 mRNA ; cDNA DKFZp451J622 (来自克隆 DKFZp451J622); 完全 cds	AK097112
ALA	6282455_at	下	狗 I 型胶原前- α 1-原 (I) 链 (COL1A1) mRNA, 完全 cds	AB209597
ALA	1605486_at	上	智人丙酮酸脱氢酶激酶 4 mRNA, 3' 非翻译区, 部分序列	AK096428
LA	6282385_at	下	狗 Na ⁺ -依赖性谷氨酸转运蛋白 (GLAST), mRNA	D26443
LA	6282824_at	上	预测的: 狗肉碱棕榈酰转移酶 I 同种型 (CPT1), mRNA	BC000185
LA	1605486_at	上	智人丙酮酸脱氢酶激酶 4 mRNA, 3' 非翻译区, 部分序列	AK096428
ARA	6282824_at	上	预测的: 狗肉碱棕榈酰转移酶 I 同种型 (CPT1), mRNA	BC000185
ARA	6283403_at	上	猪肉碱棕榈酰转移酶 I mRNA, 编码线粒体蛋白质的核基因, 完全 cds	AK172798
ARA	1602749_at	上	来自 4 的智人 BAC 克隆 RP11-44D21, 全序列	AC108866
ARA	1605486_at	上	智人丙酮酸脱氢酶激酶 4 mRNA, 3' 非翻译区, 部分序列	AK096428

SA	Cfa.2282.1.S1_at	上	预测的: 狗类似于[丙酮酸脱氢酶[硫辛酰胺]]激酶同工酶4, 线粒体前体(丙酮酸脱氢酶激酶同种型4)(LOC482310), mRNA	AK096428
SA	Cfa.791.4.A1_at	上	预测的: 狗类似于核糖体蛋白质L24, 转录变体2(LOC478547), mRNA	NM_000986
SA	CfaAffx.9845.1.S1_s_at	上	预测的: 狗类似于包含45的富亮氨酸重复(LOC483375), mRNA	NM_144999
CLA	Cfa.10478.1.A1_at	上	预测的: 牛类似于II型肌醇-1,4,5-三磷酸5-磷酸酶前体(磷酸肌醇5-磷酸酶)(5PTase)(75 kDa 肌醇多磷酸-5-磷酸酶)(LOC538291), 部分 mRNA	AC005691
CLA	Cfa.11267.1.A1_at	下	智人 cDNA 克隆 IMAGE: 4456146, 部分 cds	BC024645
CLA	Cfa.11358.1.A1_at	上	智人溶质载体家族20(磷酸转运蛋白), 成员2(SLC20A2), mRNA	AF170802

表 8: 代表可以用作关于肥胖和消瘦动物的类别预测值的基因的
Affymetrix 探针, 使用血液样品代替脂肪组织样品

Affymetrix	
探针 id	基于 BLAST 序列相似性的最高注释
1	Cfa.10128.1.A1_at NACP140; 转录变体 3 (LOC478478); mRNA 预测的: 狗类似于 α -突触核蛋白同种型
2	Cfa.10772.1.A1_at 因子 GTP 酶活化蛋白 3; 转录变体 5(LOC474477); mRNA
3	Cfa.11444.1.A1_at 智人 <i>elk1</i> 癌基因; 完全 cds 预测的: 狗类似于泛蛋白
4	Cfa.1152.1.A1_s_at C-末端水解酶 UCH37 (LOC478958); mRNA
5	Cfa.11624.1.A1_at 预测的: 狗类似于视黄醛结合蛋白 1(LOC479039); mRNA 预测的: 狗类似于包含蛋白质 3 的卷曲-螺旋-螺旋-卷曲-
6	Cfa.13515.1.S1_at 螺旋-螺旋结构域; 转录变体 5 (LOC607574); mRNA
7	Cfa.13669.1.A1_at 无可用的注释 婆罗洲猩猩 (<i>Pongo pygmaeus</i>) mRNA ; cDNA
8	Cfa.15521.1.A1_at DKFZp468H0312 (来自克隆 DKFZp468H0312) 预测的: 狗类似于 NADH 脱氢酶 (泛醌) 1 α 亚复合物;
9	Cfa.16699.1.S1_s_at 11; 14.7kDa; 转录变体 1 (LOC476735); mRNA 预测的: 狗类似于 ADP-核糖基化因子 GTP 酶活化蛋白 3;
10	Cfa.17093.1.S1_at 转化变体 2 (LOC474477); mRNA
11	Cfa.18024.1.S1_s_at 预测的: 狗类似于 MAK31-样蛋白质(LOC479488); mRNA
12	Cfa.1945.1.A1_at 无可用的注释 预测的: 大鼠 (<i>Rattus norvegicus</i>) 类似于假定蛋白质
13	Cfa.19577.1.S1_at FLJ25439 (LOC502510); mRNA 预测的: 狗类似于 NADH 脱氢酶 (泛醌) 1 β 亚复合物;
14	Cfa.273.3.A1_s_at 转录变体 1 (LOC477798); mRNA
15	Cfa.3698.1.A1_at 狗血管紧张素 II 2 型受体 mRNA; 部分 cds
16	Cfa.3895.1.A1_s_at 狗 Sec61 β 亚单位 (Sec61b); mRNA 预测的: 狗类似于 NADH 脱氢酶 (泛醌) Fe-S 蛋白质 6;
17	Cfa.4245.1.S1_s_at 13kDa (NADH-辅酶 Q 还原酶) (LOC478629); mRNA
18	Cfa.4779.1.A1_at 预测的: 牛类似于 <i>mal</i> ; T 细胞分化蛋白质-样

		(LOC512289); mRNA
		稻瘟病菌 (<i>Magnaporthe grisea</i>) 70-15 假定蛋白质
19	Cfa.5440.1.A1_at	(MG04641.4) 部分 mRNA 预测的: 狗类似于生长分化因子 3 前体 (LOC477702);
20	Cfa.5628.1.A1_s_at	mRNA 预测的: 狗类似于甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (LOC481027);
21	Cfa.5672.1.A1_s_at	mRNA 智人 mRNA; cDNA DKFZp761M0111 (来自克隆
22	Cfa.583.1.S1_at	DKFZp761M0111)
23	Cfa.6307.1.A1_s_at	预测的: 狗类似于衰老蛋白增强子 2 (LOC476479); mRNA
24	Cfa.6307.1.A1_x_at	预测的: 狗类似于衰老蛋白增强子 2 (LOC476479); mRNA 预测的: 狗类似于脂联蛋白受体 2; 转录变体 2
25	Cfa.7730.1.A1_at	(LOC477732); mRNA 预测的: 狗类似于 Kelch 重复和包含蛋白质 10 的 BTB 结
26	Cfa.8497.1.A1_at	构域 (Kelch-关联蛋白 1) (Kel-样蛋白质 23) (Sarcosin); 转录变体 3 (LOC478784); mRNA 预测的: 狗类似于 MADS 框转录增强子因子 2; 多肽 C
27	Cfa.9073.1.A1_s_at	(肌细胞增强子因子 2C); 转录变体 30 (LOC479155); mRNA
28	Cfa.9519.1.A1_at	智人 (人) 的胎脑的全长 cDNA 克隆 CS0DF038YH13 预测的: 狗类似于溶质载体家族 5 (碘化物转运蛋白);
29	CfaAffx.11304.1.S1_at	成员 8 (LOC482626); mRNA
30	CfaAffx.12600.1.S1_s_at	关于 TRAM-蛋白质的狗 mRNA
31	CfaAffx.12899.1.S1_at	预测的: 牛类似于嗅感受器 Olf535 (LOC510433); mRNA
32	CfaAffx.13068.1.S1_s_at	狗羧肽酶 B1 (组织) (CPB1); mRNA
33	CfaAffx.13084.1.S1_at	小鼠 (<i>Mus musculus</i>) 嗅感受器 MOR232-2 基因; 完全 cds
34	CfaAffx.13369.1.S1_s_at	预测的: 狗类似于含硒蛋白质 T (LOC612992); mRNA
35	CfaAffx.13927.1.S1_at	预测的: 狗类似于 CG10510-PA (LOC477622); mRNA 预测的: 狗类似于跨膜 9 超家族蛋白质成员 3 前体; 转录
36	CfaAffx.13999.1.S1_s_at	变体 5 (LOC612786); mRNA 预测的: 狗类似于克罗莫结构域解旋酶 DNA 结合蛋白 6;
37	CfaAffx.14593.1.S1_s_at	转录变体 1 (LOC477230); mRNA

		预测的: 狗类似于跨膜 4-结构域; 亚家族 A; 成员 6A 同
38	CfaAffx.16220.1.S1_s_at	种型 2 (LOC612553); mRNA
39	CfaAffx.16368.1.S1_s_at	关于信号识别颗粒受体的犬科动物 mRNA 预测的: 狗类似于泛蛋白缀合酶 E2G 2 (LOC611581);
40	CfaAffx.17233.1.S1_s_at	mRNA
41	CfaAffx.18688.1.S1_at	预测的: 狗假定蛋白质 LOC609372(LOC609372); mRNA
42	CfaAffx.19132.1.S1_s_at	预测的: 狗类似于 uroplakin 2 (LOC610673); mRNA 预测的: 狗类似于 YTH 结构域蛋白质 1 (与癌症推定自 身抗原-1 同源物相关的皮炎) (DACA-1 同源物)
43	CfaAffx.19769.1.S1_at	(LOC485968); mRNA 预测的: 狗类似于包含 1 的补丁 (patched) 结构域; 转录
44	CfaAffx.20665.1.S1_at	变体 1 (LOC491775); mRNA 预测的: 狗类似于解联蛋白和金属蛋白酶结构域 23 前蛋
45	CfaAffx.20740.1.S1_s_at	白原; 转录变体 2 (LOC607871); mRNA 预测的: 狗类似于铁蛋白轻链 (铁蛋白 L 亚单位)
46	CfaAffx.21676.1.S1_at	(LOC491829); mRNA 预测的: 狗类似于 ADP-核糖基化因子 GTP 酶活化蛋白 3;
47	CfaAffx.2327.1.S1_s_at	转化变体 5 (LOC474477); mRNA
48	CfaAffx.23835.1.S1_at	智人原钙粘着蛋白 15 (PCDH15); mRNA 预测的: 狗类似于生长激素诱导型跨膜蛋白质 (真皮乳头
49	CfaAffx.24356.1.S1_s_at	衍生蛋白质 2); 转录变体 3 (LOC479266); mRNA 预测的: 狗类似于嗅感受器 7A5 (嗅感受器 TPCR92)
50	CfaAffx.24849.1.S1_at	(LOC610545); mRNA 预测的: 狗类似于肾钠依赖性磷酸转运蛋白 2 (钠/磷酸协
51	CfaAffx.25142.1.S1_s_at	同转运蛋白 2) (Na (+) /Pi 协同转运蛋白 2) (肾钠- 磷酸转运蛋白 2) (肾 Na (+)-依赖性磷酸协同转运蛋白 2); t
52	CfaAffx.25751.1.S1_at	食蟹猴 (Macaca fascicularis) 脑 cDNA; 克隆: Qf1A-12135; 类似于人孕酮和 adipoQ 受体家族成员 VI (PAQR6); mRNA; NM_024897.2
53	CfaAffx.26483.1.S1_s_at	狗非转移性细胞 2; 以 (NME2) 表达的蛋白质 (NM23B); mRNA

54	CfaAffx.28078.1.S1_s_at	预测的：狗类似于 CD27-结合 (Siva) 蛋白同种型 1 (LOC612693)；mRNA
55	CfaAffx.28164.1.S1_at	预测的：狗类似于泛蛋白缀合酶 E2 A (泛蛋白-蛋白质连接酶 A) (泛蛋白载体蛋白质 A) A) (Ubiquitin carrier protein A) (HR6A) (mHR6A) (LOC492095)；mRNA
56	CfaAffx.2860.1.S1_s_at	预测的：狗类似于包含蛋白质 3 的卷曲-螺旋-螺旋-卷曲-螺旋-螺旋结构域；转录变体 2 (LOC607574)；mRNA
57	CfaAffx.28798.1.S1_at	预测的：狗类似于癫痫发作 (seizure) 相关基因 6 (LOC491175)；mRNA
58	CfaAffx.29250.1.S1_s_at	预测的：狗类似于 CG4646-PA (LOC479563)；mRNA
59	CfaAffx.32063.1.S1_at	无可用的注释 预测的：狗类似于 ADAM DEC1 前体 (A 解联蛋白和金属蛋白酶结构域样蛋白质 decysin 1) (ADAM-样蛋白质 decysin 1) (LOC608742)；mRNA
60	CfaAffx.360.1.S1_s_at	关于 KIAA1045 蛋白质的智人 mRNA；部分 cds
61	CfaAffx.3860.1.S1_s_at	预测的：狗类似于锌指蛋白 91 (HPF7；HTF10) (LOC484590)；mRNA
62	CfaAffx.604.1.S1_at	预测的：狗类似于孕酮膜结合蛋白 (LOC476084)；mRNA
63	CfaAffx.6669.1.S1_at	预测的：狗 TATA-框结合蛋白 (LOC475040)；mRNA
64	CfaAffx.7079.1.S1_at	预测的：狗类似于线粒体核糖体蛋白质 L48 同种型 1 (LOC476812)；mRNA
65	CfaAffx.9326.1.S1_s_at	

表 9: 如通过 65-探针类别预测值预测的消瘦动物的百分比

	饮食第 0 天	饮食第 14 天	饮食第 120 天
饮食 A (n=12)	9%	33%	25%
饮食 B (n=10)	10%	40%	25%
饮食 C (n=14)	7%	29%	40%
高纤维饮食 (n=9)	11%	30%	0%

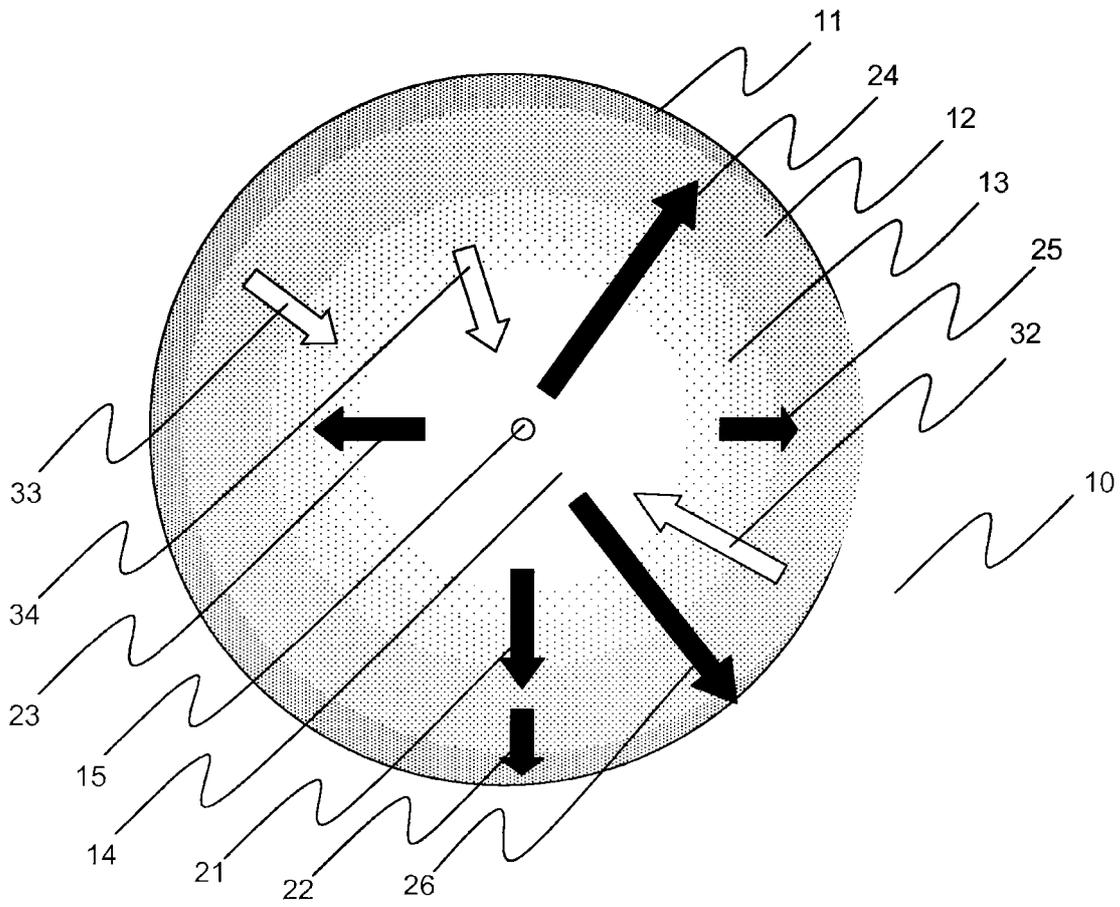


图 1

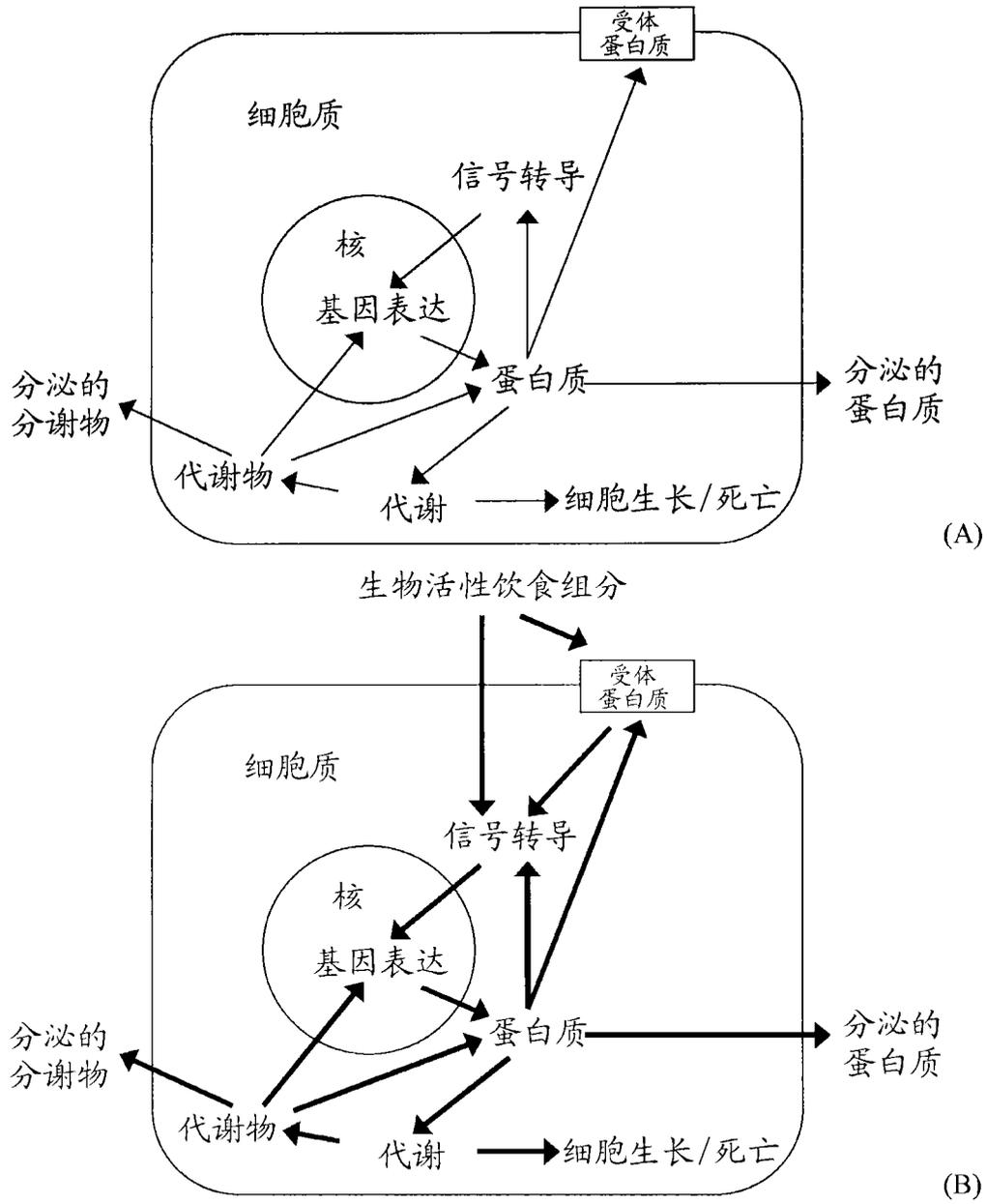


图 2

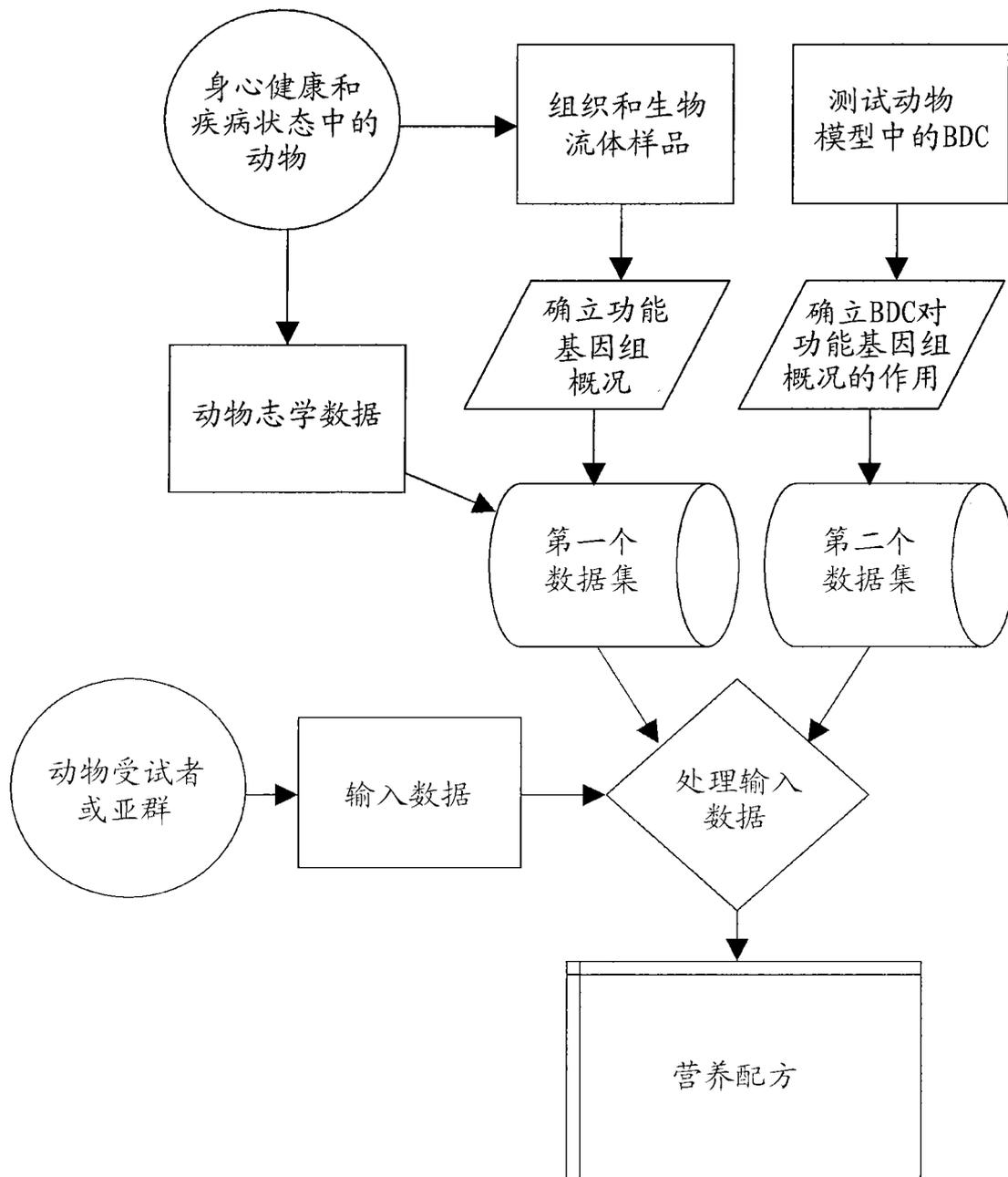


图 3