

(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



(10) 国际公布号
WO 2023/225951 A1

(43) 国际公布日
2023 年 11 月 30 日 (30.11.2023) **WIPO | PCT**

- (51) 国际专利分类号:
C12Q 1/68 (2018.01) **C12N 15/00** (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2022/095279
- (22) 国际申请日: 2022 年 5 月 26 日 (26.05.2022)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人: 深圳华大生命科学研究院 (**BGI SHENZHEN**) [CN/CN]; 中国广东省深圳市盐田区北山工业区综合楼, Guangdong 518083 (CN)。
- (72) 发明人: 鞠佳 (**JU, Jia**); 中国广东省深圳市盐田区北山工业区综合楼, Guangdong 518083 (CN)。李佳 (**LI, Jia**); 中国广东省深圳市盐田区北山工业区综合楼, Guangdong 518083 (CN)。苏凤侠 (**SU, Fengxia**); 中国广东省深圳市盐田区北山工业区综合楼, Guangdong 518083 (CN)。高

雅 (**GAO, Ya**); 中国广东省深圳市盐田区北山工业区综合楼, Guangdong 518083 (CN)。金鑫 (**JIN, Xin**); 中国广东省深圳市盐田区北山工业区综合楼, Guangdong 518083 (CN)。林煜 (**LIN, Yu**); 中国广东省深圳市盐田区北山工业区综合楼, Guangdong 518083 (CN)。

(74) 代理人: 北京汇知杰知识产权代理有限公司 (**IP MARCH**); 中国北京市海淀区知春路 63 号卫星大厦 15 层 1508 室, Beijing 100190 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE,

(54) **Title:** METHOD FOR DETECTING FETAL GENOTYPE ON BASIS OF HAPLOTYPE

(54) 发明名称: 基于单体型的胎儿基因型检测方法

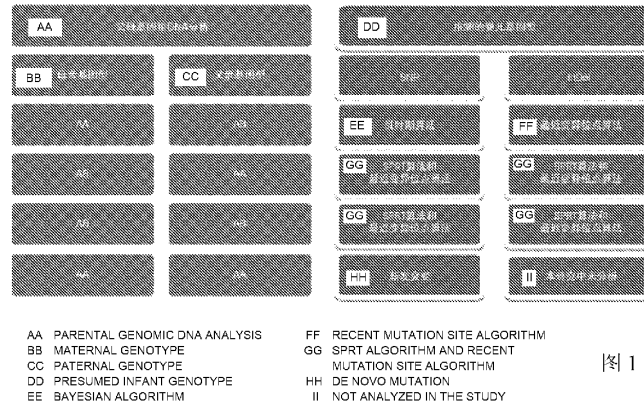


图 1

(57) **Abstract:** The present invention relates to the field of biotechnology. Disclosed is a method for detecting a fetal genotype on the basis of a haplotype. The method comprises: 1) performing cfDNA sequencing on the plasma sample of pregnant woman to be tested, wherein the haplotyping of the mother and the father is known, and obtaining sequencing reads; 2) aligning the sequencing reads to a reference genome, and estimating the depth distribution and mutation of the sample on the basis of the alignment results; 3) with regard to four types of allelic loci, calculating the concentration of the fetal sample according to the minor allele frequency, wherein the four types of allelic loci comprise a locus where the mother is homozygous and the fetus is homozygous, a locus where the mother is homozygous and the fetus is heterozygous, a locus where the mother is heterozygous and the fetus is heterozygous, and a locus where the mother is heterozygous and the fetus is heterozygous; and 4) with regard to the genotype combinations AAAB, ABAA and ABAB of the mother and the father, inferring the fetal SNP and InDel genotypes. The method of the present invention can be used for genome-wide single-site variant detection, provides accuracy and effectively reduces the sequencing depth.

[见续页]

PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(57) 摘要: 本发明涉及生物技术领域, 公开了一种基于单体型的胎儿基因型检测方法。所述方法包括: 1) 对于母亲和父亲的单体型分型已知的待测孕妇血浆样本, 进行cfDNA测序, 获得测序读段; 2) 将测序读段比对到参考基因组上, 根据比对结果估计样本的深度分布和突变; 3) 对于四种类型的等位基因位点, 根据次等位基因频率计算出胎儿样本的浓度, 所述四种类型的等位基因位点包括母亲纯合胎儿纯合、母亲纯合胎儿杂合、母亲杂合胎儿纯合和母亲杂合胎儿杂合; 4) 对于母亲父亲的基因型组合AAAB、ABAA和ABAB, 推断胎儿SNP和InDel基因型。本发明的方法可以进行全基因组范围单位点变异检测, 提供准确性并有效降低测序深度。