

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-154120

(P2004-154120A)

(43) 公開日 平成16年6月3日(2004.6.3)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

C 1 2 N 15/09

C 1 2 N 15/00

Z N A A

2 G O 4 5

A 6 1 K 35/12

A 6 1 K 35/12

4 B O 2 4

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 45/00

4 B O 6 3

A 6 1 P 9/08

A 6 1 P 9/08

4 B O 6 4

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10

4 B O 6 5

審査請求 未請求 請求項の数 14 O L 外国語出願 (全 345 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-2091 (P2003-2091)

(22) 出願日 平成15年1月8日 (2003.1.8)

(31) 優先権主張番号 02000153-3

(32) 優先日 平成14年1月8日 (2002.1.8)

(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 591063187

バイエル アクチェンゲゼルシャフト

ドイツ連邦共和国 レーフエルクーゼン (

番地なし)  
D-51368 Leverkusen,  
Germany

(74) 代理人 100062144

弁理士 青山 稔

(74) 代理人 100086405

弁理士 河宮 治

(74) 代理人 100068526

弁理士 田村 恭生

(74) 代理人 100103230

弁理士 高山 裕貢

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心血管疾患を予測する一塩基多型および治療効果

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】アテローム性動脈硬化症、虚血／再貫灌流障害、高血圧症、再狭窄、動脈炎症、心筋梗塞、および卒中を包含する心血管疾患の予測と治療の方法の提供。

【解決手段】心血管疾患状態のヒトに存在する、そして／または心血管疾患に関連する薬物投与に応答する遺伝子の同定、心血管疾患の治療薬の同定、心血管疾患の治療を受けている患者の診断的監視、薬物有害反応を排除した投薬計画を予測するための遺伝子変異の利用、様々な心血管疾患の診断的評価と予後のための対象の同定に関する方法の開示。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

心血管関連 (C A) 遺伝子によりコードされている単離されたポリヌクレオチドであって、C A 遺伝子ポリペプチドの完全長 c D N A のような機能的環境の中にある配列セクションに記載のアレル変異を持ち、そして C A 遺伝子プロモーター配列を有するまたは有さない、配列番号 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、90、91、92、93、94 より成る群から選ばれるポリヌクレオチド。

10

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載のポリヌクレオチドを 1 またはそれ以上含む発現ベクター。

## 【請求項 3】

請求項 2 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

## 【請求項 4】

請求項 1 に記載のポリヌクレオチドによりコードされている実質的に精製された C A 遺伝子ポリペプチド。

20

## 【請求項 5】

以下の工程：

- a) 請求項 3 に記載の宿主細胞を、C A 遺伝子ポリペプチドの発現に好適な条件下で培養し；そして、
  - b) この宿主細胞培養から C A 遺伝子ポリペプチドを回収する、
- ことを含む、C A 遺伝子ポリペプチドを生産する方法。

## 【請求項 6】

請求項 1 に記載のポリヌクレオチドまたは請求項 4 に記載の C A 遺伝子ポリペプチドを検出するための方法であって、生物学的試料を請求項 1 に記載のポリヌクレオチドまたは請求項 4 に記載の C A 遺伝子ポリペプチドと特異的に相互作用する試薬と接触させる工程を含む方法。

30

## 【請求項 7】

被験化合物を、請求項 1 に記載の任意のポリヌクレオチドによりコードされている C A 遺伝子ポリペプチドと接触させ、そして該ポリペプチドの C A 遺伝子活性を検出する工程を含む、C A 遺伝子の活性を調節する物質についてスクリーニングする方法であって、C A 遺伝子ポリペプチド活性を増大させる被験化合物を C A 遺伝子ポリペプチドの活性を増大させる可能性のある治療物質であると同定し、そして、該ポリペプチドの C A 活性を低下させる被験化合物を C A 遺伝子ポリペプチドの活性を低下させる可能性のある治療物質であると同定する方法。

## 【請求項 8】

請求項 7 に記載の方法によって同定される、C A ポリペプチドまたはポリヌクレオチドの活性を調節する試薬。

40

## 【請求項 9】

請求項 2 に記載の発現ベクターまたは請求項 8 に記載の試薬および製薬的に許容し得る担体、を含む医薬組成物。

## 【請求項 10】

医薬の製造のための請求項 8 に記載の試薬の使用。

## 【請求項 11】

配列セクション中の、ヒト対象の C A 遺伝子座の配列番号 1、2、3、4、5、6、7、

50

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、90、91、92、93、94に示すヌクレオチド変異の実体を判定することを含む、ヒト対象が心血管疾患を持っているか、またはこれを発現するリスクを持つか、を判定するための方法であって、「リスク」遺伝子型は第6表から理解できるように、1より大きなリスク比率を有する方法。

10

**【請求項12】**

a) 請求項1に記載のヒトC A遺伝子中の多型位置にハイブラダイズするプライマー、および請求項1に記載のヒトC A遺伝子中の多型位置に直接隣接してハイブリダイズするプライマーを含む群から選ばれる配列決定プライマー、および  
b) 配列決定試薬、  
を含む心血管状態を評価するためのキット。

**【請求項13】**

請求項1に定義する配列群から選ばれる多型部位の2またはそれ以上、全数までの組み合わせを検出する、請求項12に記載のキット。

**【請求項14】**

ヒトC A遺伝子ポリペプチド内部の、請求項1に定義の多型位置におよび前記のものうち任意のもの組み合わせに特異的な1またはそれ以上の抗体を含む、心血管状態を評価するためのキット。

20

**【発明の詳細な説明】****【0001】****(技術分野)**

本発明は、アテローム性動脈硬化症、虚血/再灌流障害、高血圧症、再狭窄、動脈炎症、心筋梗塞、および卒中を包含する(但しこれらに限定されない)ヒトの心血管リスクの評価に有用な、遺伝子多型に関する。具体的には本発明は、正常な、または非心血管疾患状態のヒトと比較した、心血管疾患状態のヒトに個別的に存在する、そして/または心血管疾患に関連する薬物投与に応答する、遺伝子変異を同定し且つこれを記載するものである。さらに本発明は、心血管疾患の治療としての化合物の同定およびその治療的使用のための方法を提供する。さらに本発明は、心血管疾患の治療に対する臨床評価を受けている患者の診断的監視のための、および臨床試験における化合物の有効性監視のための方法を提供する。その上また本発明は、薬物有害反応を排除した個別的投薬計画を予測するために遺伝子変異を利用する方法を提供する。加えて本発明は、様々な心血管疾患の診断的評価および予後のための、そして係る状態に対する素因を示す対象の同定のための方法を説明する。

30

**【0002】****(背景技術)**

心血管疾患は、工業世界全体の主要な健康上のリスク(危険)である。心血管疾患は以下のような心臓および血管系の疾患を包含する(但しこれらに限定される訳ではない): 鬱血性心不全、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、冠動脈性心疾患、あらゆる種類の心房および心室性不整脈、高血圧性血管疾患および末梢血管疾患。

40

**【0003】**

心不全は、心機能の異常が原因で、心臓が代謝組織の要求に釣り合った速度で血液を送り出すことができない、病態生理学的状態として定義される。これには、基礎をなしている原因とは無関係に、高拍出量および低拍出量、急性および慢性、右側および左側、収縮期性または拡張期性といった全ての形態のポンプ不全が包含される。

50

## 【0004】

心筋梗塞（M I）は一般に、動脈硬化によりそれまでに狭窄化していた冠動脈の血栓性閉塞の後に起こる突然の冠血流低下によって惹起される。M Iの予防（一次および二次防止）は、M Iの急性治療と共に合併症の防止を包含する。

## 【0005】

虚血性疾患は、冠血流が制限されて心筋の酸素要求量を満たすには不十分な灌流をもたらしている状態である。この群の疾患は、安定狭心症、不安定狭心症および無症候性虚血を包含する。

## 【0006】

不整脈は、全ての形態の心房性および心室性頻脈（心房性頻脈、心房性粗動、心房性細動、心房心室リエントリー性頻脈、前興奮症候群、心室性頻脈、心室性粗動、心室性細動）ならびに徐脈型不整脈を包含する。 10

## 【0007】

高血圧性血管疾患は、原発性および全ての種類の二次性動脈性高血圧症（腎性、内分泌性、神経性、その他）を包含する。

## 【0008】

末梢血管疾患は、動脈および/または静脈の血流が低下し、血液供給と組織の酸素要求量の間に不均衡が生ずる血管疾患と定義できる。これは、慢性末梢動脈閉塞疾患（P A O D）、急性動脈血栓症および塞栓症、炎症性血管疾患、レイノー現象ならびに静脈障害を包含する。 20

## 【0009】

最も有病率の高い血管疾患であるアテローム性動脈硬化症は、心臓発作、卒中、および四肢の壊疽の主要な原因であり、故に主要な死因である。アテローム性動脈硬化症は、多くの細胞型および分子的因子の関与する複雑な疾患である（詳細な総説については、R o s s , 1993 , N a t u r e 362 : 801 - 809およびL u s i s , A . J . , N a t u r e 407 , 233 - 241（2000）を参照されたい）。正常な環境において、動脈壁の内皮および平滑筋細胞（S M C）の傷害に対する保護反応であるこのプロセスは、線維脂肪性および線維性病変またはプラーク（斑）の形成から成り、炎症がこれに先立ち且つ付随する。アテローム性動脈硬化症の進行した病変は、関係する動脈を閉塞することがあり、また、多数の異なる型の傷害に対する過度の炎症性線維増殖性反応から生ずる。例えば、ずれ応力は、分岐点や不規則構造といった血液の乱流が起こる循環系の領域においてアテローム性動脈硬化プラークが頻回に出現する原因であると考えられる。 30

## 【0010】

アテローム性動脈硬化プラークの形成において最初に観察され得る事象は、血液で生じた単球が血管内皮層に付着し内皮下腔を通して移行する時に起こる。同時に、隣接する内皮細胞は酸化された低密度リポ蛋白（L D L）を産生する。次いでこれらの酸化されたL D Lが、表面で発現されるスカベンジャーレセプターを介して大量に単球に取り込まれる。この取り込みのスカベンジャー経路は、天然L D L（n L D L）がn L D L特異的レセプターによって取り込まれる調節された経路とは対照的に、単球によって調節されない。 40

## 【0011】

脂肪で満たされたこれらの単球は泡沫細胞と呼ばれ、脂肪線条の主要構成成分である。泡沫細胞とこれらを取り巻く内皮およびS M Cとの相互作用は、慢性の局所炎症状態を招き、これが最終的には平滑筋細胞の増殖および遊走ならびに線維性プラークの形成につながる。このようなプラークが関連血管を閉塞し、それにより血流を制限し、虚血を導く。

## 【0012】

虚血は、不十分な灌流に起因する、臓器組織における酸素供給の欠如を特徴とする状態である。このような不十分な灌流には、幾つかを列挙するとアテローム性動脈硬化性または再狭窄性病変、貧血、または卒中を包含する幾つかの自然的原因があり得る。例えばバイパス手術中の血流の途絶といった多くの医療的介入もまた虚血を導く。時に病的な心血管 50



組織に起因することに加え、虚血は、虚血性心疾患の場合のように心血管組織に影響を及ぼすことがある。しかしながら虚血は、酸素供給の欠如を被ったいかなる臓器にも起こり得る。

#### 【0013】

心臓の虚血の最も一般的な原因は、心外膜の冠動脈のアテローム性動脈硬化疾患である。これらの血管の管腔が縮小することにより、アテローム性動脈硬化症は、基底状態における心筋の灌流の絶対的減少を惹起し、または流量の需要が増加した場合における適当な灌流の増大を制限する。冠動脈血流はまた、動脈血栓、痙攣、および稀に冠動脈塞栓、ならびに梅毒性大動脈炎による心門狭窄によっても制限され得る。先天性異常、例えば肺動脈からの左前下行冠動脈の異常起点は乳児に心筋虚血および梗塞を惹起し得るが、この原因は成人には極めて稀である。心筋虚血はさらに、高血圧症または大動脈狭窄による重篤な心室肥大の場合のように心筋酸素要求量が異常に増大した場合にも起こり得る。後者は狭心症と共に起こり得、これは冠アテローム性動脈硬化症により引き起こされるものと識別不能である。極めて重篤な貧血の場合またはカルボキシヘモグロビンの存在する場合のような血液の酸素結合能の低下は、心筋虚血の稀な原因である。左心室肥大による酸素要求量の増大と冠アテローム性動脈硬化症に続発する酸素供給の低下といったように、2またはそれ以上の虚血原因が共存することも稀ではない。

10

#### 【0014】

先の研究は、心血管疾患につながる正常な細胞機能のミスリード（誤導）に関わっていると推定される特定の遺伝子変異の役割を明確にすることを目的としている。しかしながら、このようなアプローチでは、疾病プロセスに関与する遺伝子変異の全容を明らかにすることはできない。

20

#### 【0015】

現在、心血管疾患に対して取り得る唯一の治療は、個々人の実際の異常を標的としていない、薬物に基づく治療であって、その例には、高血圧症にはアンギオテンシン変換酵素（ACE）インヒビターおよび利尿剤、インスリン非依存性糖尿病（NIDDM）にはインスリン補充、異常脂血症にはコレステロール低下戦略、心血管疾患には抗凝固薬、プロッター、そして肥満には減量戦略が包含される。もし標的を定めた治療が利用可能であるならば、特定の治療計画に対する応答を予知でき、係る治療の有効性を著明に向上させることができるであろう。標的化療は疾病感受性に対する正確な診断試験を必要とするが、いったんこれらの試験が開発されたならば、標的化療法を利用できる機会は広範囲となるであろう。このような診断試験は最初に高血圧リスクの最も高い個体を同定する役割を果たし、そして彼等に、予防手段として生活習慣または食事の変更をさせることができる。診断試験と標的化療法のシステムとを結び付けることに伴う利点は、投与薬物の用量の低減と、それにより個体が被る不快な副作用の量の低減を包含する。より重篤な症例では、初期の外科的介入が病態のさらなる悪化を防止するのに有用であることを、診断試験が示すこともあり得る。

30

#### 【0016】

心血管疾患に対する素因または感受性の遺伝子診断を提供することが本発明の1つの目的である。関連するもう一つの目的は、この疾患に対する素因を持つまたは感受性の高い対象において、疾患の発症を低減または防止または遅延するための処置を提供することである。さらなる目的は、この診断を実施するための手段を提供することである。

40

#### 【0017】

したがって、本発明の第一の態様は、個体における疾病の診断方法であって、当該個体中の、実施例に列挙した遺伝子の1つまたは種々のまたは全ての遺伝子型を決定することを含む方法を提供する。

#### 【0018】

別の態様では、本発明は、或る疾病に対する素因を持つまたは感受性がある個体を同定する方法であって、当該個体中の、実施例に列挙した遺伝子の1つまたは種々のまたは全ての遺伝子型を決定することを含む方法を提供する。

50

## 【 0 0 1 9 】

本発明は、疾病の症状が発現する前に、または重篤な症状が発現する前に、利用可能な結果を産むことのできる遺伝子分析により、疾病または或る疾病状態の診断を可能にするという点で、有利である。本発明はさらに、遺伝子分析により、疾病に対する素因もしくは感受性または或る疾病状態の診断を可能にするという点で、有利である。

## 【 0 0 2 0 】

本発明はまた、他の診断方法の結果を確認または裏付ける際に有用である。したがって本発明に係る診断は、孤立した技術としてまたは他の診断方法および診断装置と組み合わせて好適に使用することができ、後者の例では、本発明は或る診断を評価するさらなる試験を提供する。

10

## 【 0 0 2 1 】

本発明は、個体の遺伝子型同定方法としてアレルの結びつきを使用することに由来し、心血管疾患の分子遺伝学的基礎の研究を可能にする。特別な態様では、本発明は実施例に列挙した遺伝子配列中の多型について試験する。本発明は、「悪い」血清脂質を持つ個体を「良い」血清レベルを持つ個体と比較した場合にアレル頻度が著しく相違する事を示すことにより、この多型と心血管疾患の素因の間のつながりを証明する。「良いおよび悪い」血清脂質レベルの意味は第1表に定義する。

## 【 0 0 2 2 】

或る疾病状態は、疾病の出現前に処置または治療を施すことによって、恩恵を受ける、即ち患者の罹患を低下させまたは防止しまたは遅延させる。これは、疾病の素因または感受性を前もって診断できたならば、より信頼性を持って実施できる。

20

## 【 0 0 2 3 】

(発明の詳しい説明)

本発明は少なくともその一部が、いわゆる「候補遺伝子」の多型領域の特異的アレルがCVDに関連しているという発見に基づく。

## 【 0 0 2 4 】

本明細書中使用する「候補遺伝子」とは、正常な心血管機能、または心血管疾患の発症および/または進行に関連する代謝経路、のいずれかに割り当てることのできる遺伝子を包含する。心血管疾患の発現は完全には理解されていないため、「候補遺伝子」という語は現在分かっていない機能を持つ遺伝子をも含むことができる。

30

## 【 0 0 2 5 】

本発明のために以下の候補遺伝子を分析した：

- 心臓組織で発現されることが判明している遺伝子 (Hwang et al., Circulation 1997, 96: 4146 - 4203) ;
- 以下の代謝経路由来の遺伝子およびそれらの調節要素：

## 【 0 0 2 6 】

脂質代謝

数多くの研究が血清脂質レベルと心血管疾患のつながりを示している。この群に属する候補遺伝子は、コレステロール経路、アポリポ蛋白およびそれらの修飾因子の遺伝子を包含するが、これらに限定されない。

40

## 【 0 0 2 7 】

凝血

心臓の虚血性疾患およびとりわけ心筋梗塞は、血栓による閉塞によって起こり得る。この群に属する遺伝子は凝固カスケードの全遺伝子およびそれらの調節要素を包含する。

## 【 0 0 2 8 】

炎症

アテローム性動脈硬化症の合併症は西欧社会で最も一般的な死因である。概略的にはアテローム性動脈硬化症は、修飾リポ蛋白、単球由来マクロファージ、T細胞、および動脈壁の正常な細胞要素の相互作用が引き起こす慢性炎症の一形態であると考えられることができる。結局この炎症プロセスは、動脈管腔の中に突き出た複雑な病変またはプラークの発現を

50

導き得る。最後にブランクの破裂および血栓症が心筋梗塞と卒中の急性臨床的合併症を招く (Glass et al., Cell 2001, 104: 503 - 516)。

#### 【0029】

このことから、サイトカイン、サイトカインレセプターおよび細胞接着分子など (但しこれらに限定される訳ではない)、炎症プロセスに関連する全ての遺伝子がCVDの候補遺伝子という事になる。

#### 【0030】

グルコースおよびエネルギー代謝

グルコースおよびエネルギー代謝は脂質の代謝と相互依存している (上記参照) ため、この経路もまた候補遺伝子を含む。エネルギー代謝は一般に肥満にも関係し、この肥満はCVDの独立した危険因子である (Melanson et al., Cardioiol Rev 2001 9: 202 - 207)。加えて、高い血中グルコースレベルは多くの微小血管および大血管合併症と関連しており、故にCVDに対する個体の素因に影響するかも知れない (Duckworth, Curr Atheroscler Rep 2001, 3: 383 - 391)。

#### 【0031】

高血圧症

高血圧症はCVDの独立した危険因子であることから、収縮期および拡張期血圧の調節に関与する遺伝子もまた、個体のCVDのリスクに影響を及ぼす (Safar, Curr Opin Cardioiol 2000, 15: 258 - 263)。興味深いことに、高血圧症は糖尿病のない患者に比して糖尿病の患者ではおよそ2倍の頻度であることから、高血圧と糖尿病 (上記参照) は相互依存しているように見受けられる。逆に、最近のデータは、高血圧のヒトは正常血圧のヒトよりも糖尿病が発症し易いことを示唆している (Sowers et al., Hypertension 2001, 37: 1053 - 1059)。

#### 【0032】

非分類遺伝子

上に述べたように、心血管疾患を導く機構は完全に解明されている訳ではない。よって上に列挙した範疇に割り当てられない候補遺伝子もまた分析した。本発明は少なくともその一部を、未知の生理機能を持つゲノム領域に存在する多型の発見に基づいている。

#### 【0033】

結 果

関連研究を実施した後、驚くべき事に本発明者等は、健康な個体とCVDに罹患し易い個体の間に強い相関を示す、幾つかの候補遺伝子中の多型部位を見出した。ここで使用する「健康な」とは、現在CVDに罹患しておらず、また血清脂質レベルプロファイルによるCVDのリスクの増大を示してもいない個体を指す。ここで使用する「CVDに罹患し易い」とは、現在CVDに罹患している個体および/またはCVDに罹患する高いリスクを与える血清脂質プロファイルを有する個体を指す (健康な、およびCVDに罹患し易い血清脂質レベルの定義については第1表を参照されたい)。「健康な」または「CVDに罹患し易い」表現型と有意に関連していることが判明した候補遺伝子の多型部位は、「CVD関連SNP」(CA SNP)と称する。CA SNPのあるそれぞれのゲノム座を、この遺伝子座の実際の機能に関わりなく「CVD関連遺伝子」(CA遺伝子)と称する。

#### 【0034】

具体的には、本発明者等は以下に示す遺伝子においてCA SNPを見出したことは驚くべきことであった：

アポリポ蛋白E

キロミクロンレムナントおよび超低密度リポ蛋白 (VLDL) レムナントは、肝臓でのレセプター仲介エンドサイトーシスにより循環から速やかに除去される。キロミクロンの主要なアポ蛋白であるアポリポ蛋白Eは肝細胞および末梢細胞上の特異的レセプターに結合する。アポEはトリグリセリドに富むリポ蛋白構成成分の正常な異化に必須である。AP

10

20

30

40

50

O E 遺伝子は第 19 染色体上に A P O C 1 および A P O C 2 を伴うクラスターとしてマッピングされている。アポリポ蛋白 E の欠損は家族性異リポ蛋白血症、または I I I 型高リポ蛋白血症 ( H L P I I I ) を引き起こし、この場合、増大した血漿コレステロールおよびトリグリセリドがキロミクロンと V L D L レムナントのクリアランスの障害という結果になる。

#### 【 0 0 3 5 】

アポリポ蛋白 e レセプター 2 ( 低密度リポ蛋白レセプター関連蛋白 8、L P R 8 ) この遺伝子は、低密度リポ蛋白レセプター ( L D L R ) ファミリーの一員であるアポリポ蛋白 E レセプターをコードしている。アポリポ蛋白 E は小型の親油性血漿蛋白であり、キロミクロンレムナント、超低密度リポ蛋白 ( V L D L )、および高密度リポ蛋白 ( H D L ) といったリポ蛋白の構成成分である。アポリポ蛋白 E レセプターはこれらのリポ蛋白の細胞認識とインターナライゼーションに関わっている。選択的スプライシングにより、この遺伝子について 3 種の転写変異体が生成され、さらなる変異体も開示されているが、それらの完全長の性質は確定されていない。

10

#### 【 0 0 3 6 】

ジアゼパム結合インヒビター、エンドゼピン

ジアゼパム結合インヒビター ( アシル - C o A - 結合蛋白 ) ; 結合して中鎖アシル C o A エステル合成を誘導する。

#### 【 0 0 3 7 】

非筋肉型ミオシン重鎖 9

20

非筋肉型ミオシン重鎖 9 ; 筋収縮、細胞質分裂および貪食のための力を提供する運動蛋白 ; A T P アーゼ頭部ドメインと桿状尾部ドメインを含む。

#### 【 0 0 3 8 】

アポリポ蛋白 A - I および C - I I I ゲノム座

A P O A 1 は、排泄のために組織から肝臓へのコレステロール流出を促進する。アポリポ蛋白 A - I は血漿中の高密度リポ蛋白 ( H D L ) の主要な蛋白成分である。これは肝臓および小腸で合成され、77 アミノ酸を持つ 2 個の同一の鎖より成る ; 18 アミノ酸シグナルペプチドが翻訳と同時に除去され、6 アミノ酸プロペプチドが翻訳後に開裂する。いわゆるイソ型を導く修飾に加え、後者の工程における変異が、観察される幾つかの多型の原因である。A P O A 1 は、殆どの血漿コレステロールエステルの形成を担っているレシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ ( L C A T ) の補助因子である。A P O A 1、A P O C 3 および A P O A 4 遺伝子はラットおよびヒトゲノムの両方で密接に連鎖している。A - I および A - I V 遺伝子は同じ鎖から転写され、一方 C - I I I 遺伝子は A - I に関連して集束的に転写される。アポリポ蛋白 A - 1 遺伝子の欠陥は H D L 欠損およびタンジール病と関連している。

30

#### 【 0 0 3 9 】

アポリポ蛋白 C - I I I は超低密度リポ蛋白 ( V L D L ) の蛋白である。A P O C 3 はリポ蛋白リパーゼと肝リパーゼを阻害し ; トリグリセリドに富む粒子の異化を遅延させると考えられる。A P O A 1、A P O C 3 および A P O A 4 遺伝子はラットおよびヒトゲノムの両者において密接に連鎖している。A - I および A - I V 遺伝子は同じ鎖から転写され、一方 A - I および C - I I I 遺伝子は集束的に転写される。アポ C - I I I レベルの増大は高トリグリセリド血症の発現を誘導する。

40

#### 【 0 0 4 0 】

アポリポ蛋白 B

アポリポ蛋白 B ( A p o B ) は、キロミクロンと低密度リポ蛋白 ( L D L ) の主要なアポリポ蛋白である。この蛋白は血漿中で 2 種類の主要なイソ型、アポ B - 48 およびアポ B - 100 として存在する。前者は専ら腸によって合成され、後者は肝臓によって合成される。アポ B の腸型 ( B - 48 ) および肝臓型 ( B - 100 ) は、単一の遺伝子により、そして 16 k b より大きい単一の m R N A 転写物によりコードされている。この 2 種類の蛋白は共通のアミノ末端配列を持っている。アポ B - 100 イソ型では、前駆体は 4563

50

アミノ酸を有し、成熟アポB - 100は4536アミノ酸残基を持っている。成熟した循環するB - 48は、その全長(2130および2144アミノ酸残基の間であると見積もられている)がB - 100のアミノ末端部分とホモローガスであり、B - 100のカルボキシ末端由来の配列を含まない。構造研究から、アポB - 48はアポB - 100のアミノ末端の47%を表し、アポB - 48のカルボキシ末端はアポB - 100の残基2151付近にあると考えられる。アポリポ蛋白B - 48は、アポB - 100のmRNAにおいてGln(2153)をコードしているコドンCAAでのCからUへの変化によって生じたフレーム内UAA停止コドンを含む腸mRNAの産物であろう。B - 100をコードしている配列のみがゲノムDNAに存在することから、これは、mRNAへの停止コドンの臓器特異的導入の可能性と、このメッセージのコドン2153でのCAAからUAAへの変化がユニークなRNAエディティングプロセスであることを示している。

10

#### 【0041】

##### LIMドメインキナーゼ1

それらが含んでいるLIMドメインによりそのように命名されたおよそ40の既知の真核生物LIM蛋白が存在する。LIMドメインは、2個の亜鉛フィンガーを含む高度に保存されたシステインに富む構造である。亜鉛フィンガーは通常DNAまたはRNAと結合することにより機能するが、このLIMモチーフは恐らく蛋白-蛋白相互作用を仲介している。LIMキナーゼ1およびLIMキナーゼ2は、2個の末端LIMモチーフとC末端蛋白キナーゼドメインのユニークな組み合わせを有する小さなサブファミリーに属している。LIMK1は細胞内シグナル伝達経路の構成要素であるらしく、脳の発達に関わっているかも知れない。LIMK1半接合は、ウィリアムズ症候群の視空間構成認知障害に関係している。2種類のスプライス変異体が同定されている。

20

#### 【0042】

##### 熱安定性フェノールスルホトランスフェラーゼ(STP2)

スルホン化は、多くの薬物、生体異物、神経伝達物質、およびステロイドホルモンの生体内変化における重要な経路である。フェノールスルホトランスフェラーゼSTP2は第16染色体にマッピングされており(Doolley and Huang, 1996)、専ら「単純な」平面フェノール類のスルホン化を触媒している。

#### 【0043】

##### 低密度リポ蛋白レセプター

低密度リポ蛋白レセプター(LDLR)遺伝子ファミリーは、特異的リガンドのレセプター仲介エンドサイトーシスに関与する細胞表面蛋白より成る。低密度リポ蛋白(LDL)は通常、細胞膜で結合し、最後にはリソソームになる細胞中に取り込まれ、ここでこの蛋白は分解を受け、コレステロールが、コレステロール合成の律速段階であるミクロソーム酵素3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A(HMG CoA)レダクターゼの抑制に利用できるようになる。同時に、コレステロールエステル合成の相互刺激が起こる。LDLレセプター(LDLR)遺伝子の突然変異は、常染色体優性疾患、家族性高コレステロール血症を惹起する。

30

#### 【0044】

##### ATP結合カセット、サブファミリーB(MDR/TAP)、成員1

この遺伝子によりコードされている膜結合蛋白は、ATP結合カセット(ABC)輸送体のスーパーファミリーの一員である。ABC蛋白は様々な分子を細胞膜の内外に輸送する。ABC遺伝子は7個の明確なサブファミリーに分けられる(ABC1、MDR/TAP、MRP、ALD、OABP、GCN20、White)。この蛋白はMDR/TAPサブファミリーの一員である。MDR/TAPサブファミリーの成員は多剤耐性に関与している。この遺伝子によりコードされている蛋白は、広範な基質特異性を有する、生体異物化合物のためのATP依存性薬物流出ポンプである。これは、多剤耐性細胞における薬物蓄積の減少を担っており、しばしば抗癌薬に対する耐性の発現を仲介する。この蛋白はさらに、血液-脳関門での輸送体としても機能する。

40

#### 【0045】

50

# アネキシン V I (カルホビンディン I I)

アネキシン V I は、カルシウム依存性膜および燐脂質結合蛋白のファミリーに属する。これらの機能は依然として明確に定義されていないものの、アネキシンファミリーの幾つかの成員が、エキソサイトーシスおよびエンドサイトーシス経路における膜関連事象に関わっていた。アネキシン V I 遺伝子はおよそ 60 k b p 長であり、26 のエキソンを含んでいる。これは、様々な長さの連結配列によって隔てられた 8 個の 68 アミノ酸反復配列より成る、約 68 k D a の蛋白をコードしている。これは、それぞれが係る反復を 4 個含むヒトアネキシン I および I I 配列と極めて似通っている。アネキシン V I のエキソン 21 は選択的スプライシングを受け、第 7 反復配列の起点での 6 アミノ酸挿入により相違している 2 種類のイソ型を生成する。アネキシン V I は、エキソサイトーシス中の上皮分泌におけるエンドソーム凝集と小胞融合の仲介に関わっていた。

10

## 【0046】

# プロテイン C インヒビター (P C I - B)

Marlar および Griffin (J. Clin. Invest. 1980, 66: 1186 - 1189) は、活性化したプロテイン C の蛋白インヒビターを正常血漿中で同定した。さらに彼等は、このインヒビターが第 V 因子と第 V I I I 因子の複合不全において欠損していることを示した。活性化プロテイン C は強力な抗凝固物質である。

## 【0047】

プロテイン C インヒビター (プラスミノゲン活性化因子インヒビター I I I) ; は、セリンプロテアーゼインヒビター ; セリンプロテアーゼインヒビターのセルピンファミリー

20

## 【0048】

# N A D H デヒドロゲナーゼ 5

N A D H - ユビキノンオキシドレダクターゼのサブユニット (複合体 I) ; は、N A D H からユビキノンに電子を輸送する。

## 【0049】

# リソソーム - グルコシダーゼ (酸マルターゼ)

この遺伝子は、リソソームにおけるグリコーゲンからグルコースへの分解に必須である酸 - グルコシダーゼをコードしている。異なる型の酸 - グルコシダーゼが蛋白分解的プロセッシングによって得られる。この遺伝子の欠陥は、広範な臨床スペクトルを持つ常染色体劣性疾患である I I 型糖原病 (ポンベ病としても知られる) の原因である。

30

## 【0050】

ポンベ病の典型的症例では、罹患した子供は肥大した心臓を持ち虚脱且つ著明な低緊張にある。舌は腫張しているかも知れない。肝臓は滅多に腫脹せず (心不全の結果としての腫脹を除く)、低血糖とアシドーシスは I 型糖原病で起こることから、これらは起こらない。この疾病の典型的な型においては、通常、生後 1 年で死が訪れ、心臓の罹患が著しい。

## 【0051】

# インターロイキン 6

インターロイキン 6 (インターフェロン 2) ; は、免疫グロブリン分泌細胞への B 細胞の成熟を誘導する。

40

## 【0052】

# フィブリノーゲン 鎖 / フィブリノーゲン 鎖 遺伝子

これらの遺伝子によりコードされている蛋白は、3 対の同一でないポリペプチド鎖を含む血液由来の糖蛋白である、フィブリノーゲンである。血管の傷害に続き、フィブリノーゲンがトロンビンによって開裂して、血餅中の最も豊富な成分であるフィブリンを形成する。加えて、フィブリノーゲンおよびフィブリンの様々な開裂産物は、細胞接着と拡張を調節し、血管収縮活性と走化性を示し、そして幾つかの細胞型のためのマイトジェンである。この遺伝子の突然変異は、異常フィブリノーゲン血症、低フィブリノーゲン血症および栓友病を包含する幾つかの疾病を招く。選択的スプライシングは、カルボキシ末端に相違のある 2 種類のイソ型を生成する。

50

## 【 0 0 5 3 】

パラオキシナーゼ 2 ( P O N 2 )

パラオキシナーゼ / アリールエステラーゼ 2 ; は、恐らくは低密度リポ蛋白を酸化的修飾から守る機能を持ち ; 毒性の有機磷酸類を加水分解するファミリーの成員である。

## 【 0 0 5 4 】

ディフェンシン、 6

ディフェンシン類は、宿主の防御に関わっていると考えられる殺菌および細胞毒性ペプチドのファミリーである。これらは好中球の顆粒に豊富にあり、腸、気道、尿路、および膣といった粘膜表面の上皮にも見出される。ディフェンシンファミリーの成員は蛋白配列が極めて類似しており、保存されたシステインモチーフによって識別できる。幾つかのディフェンシン遺伝子は第 8 染色体上に密集しているように見受けられる。この遺伝子によりコードされている蛋白、ディフェンシン 6 は、小腸のパネート細胞の分泌顆粒で高度に発現され、ヒトの腸の宿主防御において役割を果たしているようである。

10

## 【 0 0 5 5 】

テトラサイクリン輸送体様蛋白

心臓 ミオシン重鎖、ミオシン、重鎖ポリペプチド 7

M Y H 7 はミオシンの心筋 ( または遅速 ) イソ型をコードしている。M Y H 7 および M Y H 6 k の相対量の変化 ( 心臓ミオシン重鎖の 、または迅速、イソ型 ) は、心筋の収縮速度と相関している。M Y H 7 での突然変異は家族性肥大型心筋症に関連している。

## 【 0 0 5 6 】

内皮白血球接着分子 1 ( E L A M - 1 )

内皮白血球接着分子 1 はサイトカインにより刺激された内皮細胞によって発現される。これは、血管内壁への細胞の接着を仲介することによる、炎症部位における血液白血球の蓄積を担っていると考えられる。これは、6 個の保存されたシステイン残基を含む短コンセンサス反復 ( S C R ) ドメインが後に続く、レクチン - および E G F - 様ドメインの存在といった構造的特徴を示す。これらの蛋白は細胞接着分子のセレクトインファミリーの一部である。この遺伝子はヒトゲノム中で単一コピーで存在し、約 1 3 k b の D N A にわたる 1 4 のエキソンを含んでいる。接着分子は白血球と内皮の相互作用に参加しており、アテローム性動脈硬化症の病因に関わっているように見受けられる。

20

## 【 0 0 5 7 】

ラミン B 2 ( L A M B 2 )

ラミン B 2 は構造的核エンベロップ蛋白のファミリーの一員である。

## 【 0 0 5 8 】

エストロゲンレセプター 2 ( E R )

エストロゲンレセプター 2 は生殖の調節に関わる転写アクティベーターであり、5 個のイソ型で存在する。

30

## 【 0 0 5 9 】

組織プラスミノゲン活性化因子

この遺伝子は、プロ酵素プラスミノゲンを、フィブリン溶解性酵素プラスミンに変換する分泌セリンプロテアーゼである組織型プラスミノゲン活性化因子をコードしている。組織型プラスミノゲン活性化因子は一本鎖として合成され、プラスミンにより二本鎖のジスルフィド連結した蛋白へと開裂する。この酵素は細胞遊走と組織リモデリングにおいて役割を果たしている。酵素活性の増大は過剰出血として現れる線溶亢進を惹起し ; 活性の低下は血栓症または塞栓症を導き得る線溶低下につながる。この遺伝子の選択的スプライシングは 3 種類の転写物を生成する。

40

## 【 0 0 6 0 】

ラミニンレセプター 1

細胞外マトリックス糖蛋白のファミリーであるラミニン類は、基底膜の主要な非コラーゲン成分である。これらは、細胞接着、分化、遊走、シグナル伝達、軸索生長および転移を包含する多岐にわたる生体プロセスに関わっている。ラミニンの作用の多くは細胞表面レ

50

セプターとの相互作用によって仲介されている。これらのレセプターは、インテグリンファミリーの成員および非インテグリンラミニン結合蛋白を包含する。この遺伝子は、高親和性非インテグリンファミリー、ラミニンレセプター 1 をコードしている。このレセプターは、67 kD ラミニンレセプター、37 kD ラミニンレセプター前駆体 (37LRP) および p40 リボソーム関連蛋白と様々に呼称されている。ラミニンレセプター 1 のアミノ酸配列は進化を通じて高度に保存されており、重要な生体機能を示唆している。ラミニンレセプター転写物のレベルは、結腸癌腫組織および肺癌セルラインにおいてそれらの正常組織よりも高い。また、癌細胞におけるこのポリペプチドのアップレギュレーションとそれらの浸潤性および転移表現型の間には相関がある。この遺伝子のコピーは多数存在する。しかし、それらの殆どは、レトロポジション事象から生じたと考えられる偽遺伝子である。

10

#### 【0061】

インテグリン、 3 (血小板糖蛋白 IIIa、抗原 CD61)

ITGB3 蛋白産物はインテグリン 鎖 3 である。インテグリン類は 鎖と 鎖から成る内在性細胞表面蛋白である。或る所定の鎖は複数の相手と合して異なるインテグリン類を生成する。インテグリン 3 は血小板において IIb 鎖と共に見出される。インテグリン類は細胞表面仲介シグナル伝達と同様細胞接着に参加することが知られている。

#### 【0062】

骨髓性細胞分化蛋白 (MCL1)

Rinkenberger et al. (Genes Dev. 2000, 14: 23-27) は、マウス ES 細胞の Mcl1 座を破壊して、この Bcl2 ファミリー成員の、発達における役割を確定した。Mcl1 の除去は着床前後で胚の死をもたらした。同型接合の Mcl1 欠損胚は子宮には着床しなかったが、E3.5 - E4.0 で回収できた。内細胞塊は培養中で増殖できたものの、無効の胚盤胞はインビトロで孵化することも付着することもできず、この事は、栄養外胚葉の欠陥を示していた。留意すべき事には、同型接合 Mcl1 欠損胚盤胞はアポトーシス増大の証拠は示さなかったが、前コンパクション期を過ぎた成熟の遅延を示した。このモデルは、Mcl1 が、着床前の発生および着床にとって必須であることを示しており、これがアポトーシスの調節を超える機能を持っていることを示唆している。

20

#### 【0063】

腫瘍壊死因子 1 型レセプター関連蛋白 (TRAP1)

TRAP は、複数の機能を持つ分子シャペロンのクラスの、高度に保存された成員である。これはシグナル変換に関与する蛋白サブセットの成熟に関わっている。

30

#### 【0064】

キサンチンデヒドロゲナーゼ / オキシダーゼ

キサンチンデヒドロゲナーゼは、プリン酸化的代謝に関与するモリブデン含有ヒドロキシラーゼの群に属している。この酵素はホモ二量体である。キサンチンデヒドロゲナーゼは可逆的スルフヒドリル酸化または不可逆的蛋白分解修飾により、キサンチンオキシダーゼに変換され得る。キサンチンデヒドロゲナーゼの欠損は、キサンチン尿症を惹起し、成人呼吸窮迫症候群の一因となり得、そして酸素代謝物依存機構によりインフルエンザ感染を増強し得る。

40

#### 【0065】

ストロマ細胞由来因子 1 (SDF1)

ストロマ細胞由来因子 1 はレセプター CXCR4 を介してシグナル伝達をするリンパ球化学誘引物質である。

#### 【0066】

ジアシルグリセロールキナーゼ

ジアシルグリセロールキナーゼ はアラキドン酸型のジアシルグリセロールを燐酸化し、プレクストリン相同ドメインおよび EPH ドメインを含んでいる。

#### 【0067】

50



## 平滑筋ミオシン重鎖、MYH11

この遺伝子によりコードされている蛋白は、ミオシン重鎖ファミリーに属する平滑筋ミオシンである。この遺伝子産物は、2個の重鎖サブユニットと2対の同一でない軽鎖サブユニットより成る六量体蛋白のサブユニットである。これは、ATPの加水分解により化学エネルギーを力学的エネルギーに変換する、主要な収縮蛋白として機能する。ラットNUDE1のヒトオーソログをコードしている遺伝子は、MYH11遺伝子の逆鎖から転写され、その3'末端は後者の3'末端と部分重複する。第16染色体の腕間逆位[inv(16)(p13q22)]は、平滑筋ミオシン重鎖のC末端部分との融合で、コア結合因子のN末端由来の最初の165残基より成るキメラ転写物を生成する。この染色体再編成は、M4Eoサブタイプの急性骨髄性白血病と関連している。選択的スプライシングは、異なって発現されるイソ型を生成するが、その比率は筋細胞成熟の間に変化する。さらなるスプライス変異体が記載されているが、それらの完全長の性質は確定されていない。

10

## 【0068】

## カヴェオリン1

この遺伝子によりコードされているスカフォールド蛋白は、殆どの細胞型に見出される小胞原形質膜の主成分である。この蛋白はインテグリンサブユニットをチロシンキナーゼFYNに連結させ、それはインテグリンをRas-EK経路に結び付け細胞周期の進行を促進する開始工程である。この遺伝子は腫瘍抑制遺伝子候補物質であり、そしてRas-p42/44MAPキナーゼカスケードの負の調節物質である。CAV1およびCAV2は第7染色体上で互いに隣合って位置しており、安定なヘテロオリゴマー複合体を形成する局在蛋白を発現する。これに代わる開始コドンと同じリーディングフレームを使用することにより、2個のイソ型(および)が、この遺伝子からの単一の転写物によりコードされる。

20

## 【0069】

## AP-2

AP-2転写因子の発現は、かつて胚性腎組織で検出された。AP-2<sup>-/-</sup>マウスは、胚の発生を完了し、多発性嚢胞腎のため生後1および2日で死亡することが示された。腎の発生の分析は、上皮変換の誘導、間葉の濃縮、そしてさらに糸球体と尿細管の分化がAP-2欠損マウスにおいて正常に起こることを明らかにした。胚発生の最後に、bcl-X(L)、bcl-w、およびbcl-2の発現は、集合管および遠位尿細管上皮の大規模なアポトーシス死に向かって平行してダウンレギュレートされる。分子機構に注意を向けると、セルラインへのAP-2のインビトロトランスフェクトは、c-mycにより誘導されたアポトーシスを強く抑制する事が示され、これは胚形成中の細胞生存のプログラミングにおけるAP-2の機能を示すものである。ヒトAP-2遺伝子の位置は、染色体6p12-p21.1の、常染色体劣性多発性嚢胞腎(ARPKD)についてマッピングされた領域内に同定された。ARPKD患者の配列分析および遺伝子内多型マーカーを用いる連鎖解析は、AP-2遺伝子はARPKD遺伝子の極めて近傍に位置するが、これとは別個のものであることを示している(Moser et al., Genes Dev 1997, 11:1938-1948)。

30

## 【0070】

## トランスフォーミング増殖因子2(TGFB2)

トランスフォーミング増殖因子2(グリオブラストーマ由来T細胞抑制因子);は、T細胞のIL2依存性増殖を抑制し、貫膜セリン/スレオニンキナーゼを介してシグナルを伝達するサイトカインファミリーの一員である。

40

## 【0071】

## 腫瘍壊死因子、誘導蛋白2(TNFαIP2、B94)

血管内皮により分泌され、腫瘍壊死因子、インターロイキン1、およびリポ多糖により発現が誘導される。

## 【0072】

蛋白ホスファターゼ1A(以前は2C)、マグネシウム依存性、イソ型

50

マグネシウムまたはマンガン依存性 蛋白ホスファターゼ 1 A ; は細胞のストレス応答を調節する。

【 0 0 7 3 】

A T P アーゼ、C a + + 輸送、原形質膜 3 ( P M C A 3 )

オステオニドゲン ( ニドゲン 2 )

【 0 0 7 4 】

A T P 結合カセット、サブファミリー A ( A B C 1 )、成員 1

この遺伝子によりコードされている膜結合蛋白は、A T P 結合カセット ( A B C ) 輸送体のスーパーファミリーの一員である。A B C 蛋白は様々な分子を細胞膜の内外に輸送する。A B C 遺伝子は 7 個の明瞭なサブファミリーに分けられる ( A B C 1、M D R / T A P、M R P、A L D、O A B P、G C N 2 0、W h i t e )。この蛋白は A B C 1 サブファミリーの一員である。A B C 1 サブファミリーの成員は、多細胞真核生物に独占的に見出される唯一の主要な A B C サブファミリーを構成する。その基質であるコレステロールに関して、この蛋白は細胞の脂質除去経路においてコレステロール排出ポンプとして機能する。この遺伝子の突然変異はタンジール病および家族性高密度リポ蛋白欠損に関連している。

10

【 0 0 7 5 】

プロモドメイン含有 3 ( B R D 3 )

この遺伝子は、セリン / スレオニンキナーゼである R I N G 3 蛋白をコードしている遺伝子との相同性に基づき同定した。この遺伝子は、幾つかの主要組織適合遺伝子複合体 ( M H C ) 遺伝子を含む領域である 9 q 3 4 に局在する。コードされている蛋白の機能は分かっていない。

20

【 0 0 7 6 】

ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター ( P P A R )

ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター ( P P A R ) は脂肪細胞とマクロファージ遺伝子の発現と分化を調節する。

【 0 0 7 7 】

腫瘍壊死因子 ( リンホトキシン、L T A )

腫瘍壊死因子ファミリーの一員であるリンホトキシン はリンパ球の産生するサイトカインである。L T A は極めて誘導的であり、分泌性であり、そしてホモ三量体分子として存在する。L T A は、リンホトキシンを細胞表面に係留するリンホトキシン とヘテロ三量体を形成する。L T A は極めて多様な炎症、免疫刺激性、および抗ウイルス応答を仲介する。L T A はさらに発生中の二次リンパ系臓器の形成に関与しており、アポトーシスにおいて役割を果たしている。

30

【 0 0 7 8 】

D E K 癌遺伝子

位置特異性 D N A 結合蛋白 ; 転写調節とシグナル伝達に関与している。

【 0 0 7 9 】

S - アデノシルメチオニントランスフェラーゼ

S - アデノシルメチオニントランスフェラーゼは、メチオニンおよび A T P からの S - アデノシルメチオニンの形成を触媒する。 および イソ型の両者が 1 つの遺伝子によりコードされている。メチオニンアデノシルトランスフェラーゼの障害は劣性および優性突然変異により惹起されることが知られており、後者は常染色体優性持続性高メチオニン血症において同定されている。

40

【 0 0 8 0 】

凝固因子 I I I ( トロンボプラスチン、組織因子 )

この遺伝子は細胞表面糖蛋白である凝固因子 I I I をコードしている。この因子は細胞が血液凝固カスケードを始動できるようにさせ、また、凝固因子 V I I の高親和性レセプターとして機能する。生成する複合体は特異的限定的蛋白分解による凝固プロテアーゼカスケードの開始を担う触媒事象を提供する。非機能的な前駆体として循環する、これらのプロ

50

テアーゼカスケードの他の補助因子と違って、この因子は細胞表面で発現された場合に完全に機能的である強力なイニシエーターである。この因子には3個の明瞭なドメイン：細胞外、貫膜、および細胞質、がある。この蛋白は、凝固経路の中で先天性障害が記載されていない唯一の蛋白である。

#### 【0081】

膜蛋白パルミトイル化2 (MPP2)

パルミトイル化膜蛋白2は、MAGUK (膜結合グアニル酸キナーゼ相同体) と称する膜結合蛋白のファミリーの一員である。MAGUKは細胞骨格と相互作用し、細胞増殖、シグナル経路、および細胞内結合点を調節する。パルミトイル化膜蛋白2は、細胞骨格と結合する他の幾つかの蛋白に見出されシグナル伝達で重要な役割を果たしているのではないかとと思われるSH3 (src相同性3) モチーフと呼ばれる保存配列を含んでいる。

#### 【0082】

顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子2レセプター、鎖 (CSF2RB)

CSF2RBは、IL-3、IL-5およびCSFのための高親和性レセプターの共通鎖である。CSF2RBの欠陥は蛋白肺胞蛋白症に関係していることが報告されている。

#### 【0083】

凝固因子II (プロトロンビン、F2)

凝固因子IIは、凝固カスケードの第一段階で蛋白分解的に開裂してトロンビンを形成し、これが最終的には血液喪失をくい止める結果となる。F2はさらに、発生および出生後の血管完全性を維持する役割を果たしている。F2の突然変異は様々な形の血栓症および異常プロトロンビン血症を導く。

#### 【0084】

リポ蛋白リパーゼ (LPL)

LPLは、心臓、筋肉、および脂肪組織で発現されるリポ蛋白リパーゼをコードしている。LPLはホモ二量体として機能し、トリグリセリド加水分解酵素と、レセプター仲介リポ蛋白取り込みのためのリガンド/架橋因子の二重の機能を持っている。LPL欠損を惹起する重篤な突然変異はI型高リポ蛋白血症を招き、より極端でないLPLの突然変異は数多くのリポ蛋白代謝疾患に関連している。

#### 【0085】

アクチビン - C鎖 (インヒビン C)

この遺伝子は、TGF-スーパーファミリーの一員であるインヒビンのC鎖をコードしている。このサブユニットはAおよびBサブユニットとヘテロ二量体を形成している。やはりTGF-スーパーファミリーの成員であるインヒビンおよびアクチビンは相対する作用を持つホルモンであり、視床下部、下垂体、および性腺ホルモンの分泌に関与すると同時に様々な細胞型の増殖と分化に関与している。

#### 【0086】

メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ、NADP+依存性 (MTHFD)

この遺伝子は、3種類の異なる酵素活性、5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ、5,10-メチルテトラヒドロ葉酸シクロヒドロラーゼおよび10-ホルミルテトラヒドロ葉酸シンセターゼ、を有する蛋白をコードしている。これらの活性の各々は、メチオニン、チミジン酸、およびデノボプリン合成の基質である、テトラヒドロ葉酸の1-炭素誘導体の相互変換において3つの連続的反応の1つを触媒する。この三機能酵素活性は、デヒドロゲナーゼとシクロヒドロラーゼ活性を含むアミノ末端部分、および、より大きなシンセターゼドメインという2個の主要ドメインにより付与されている。

#### 【0087】

下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドのPACAP遺伝子

この遺伝子はアデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド1をコードしている。このポリペプチドはアデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド1レセプターにより仲介されてアデニル酸シクラーゼを刺激し、その後標的細胞中のcAMPレベルを増大させる。アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド1は低生理刺激性ホルモンであるのみならず、神経伝達物

10

20

30

40

50

質および神経調節物質としても機能する。加えて、これは或る型の細胞のパラクリンおよびオートクリン調節において役割を果たしている。この遺伝子は5個のエキソンより成る。エキソン1および2は各々5' UTRおよびシグナルペプチドをコードしており、エキソン4はアデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド1関連ペプチドを、そしてエキソン5は成熟蛋白および3' UTRをコードしている。この遺伝子は、短型および長型という2種類のアイソタイプを包含する3個の異なる成熟ペプチドをコードしている。

#### 【0088】

シトクロムP450、サブファミリーIIC（メフェニトイン4-ヒドロキシラーゼ）、ポリペプチド8

この遺伝子は酵素シトクロムP450スーパーファミリーの一員をコードしている。シトクロムP450蛋白は、薬物代謝ならびにコレステロール、ステロイドおよびその他の脂質の合成に含まれる多くの反応を触媒する、モノオキシゲナーゼである。この蛋白は小胞体に局在し、その発現はフェノバルビタールにより誘導される。この酵素は、抗癌薬メフェニトイン、ベンゾ(a)ピレン、7-エチルオキシクマリン(7-ethyloxy coumarin)、および抗癌薬タキソールを包含する多くの生体異物を代謝することが知られている。この遺伝子の2種類の転写変異体が記載されており；より長い型の蛋白産物はヘム結合部位を欠くことから、これは活性シトクロムP450をコードしていないと考えられる。この遺伝子は染色体10q24上のシトクロムP450遺伝子のクラスター内に局在する。

10

#### 【0089】

白血球接着レセプター、L-セレクチン(SELL)

SELLは、白血球-内皮細胞相互作用で重要な役割を演じる接着/ホーミングセセプターのファミリーの一員である細胞表面成分である。この分子は複数のドメインで構成され、1つはレクチンに相同性であり、1つは上皮増殖因子に、そして2つはC3/C4結合蛋白に見出されるコンセンサス反復ユニットに相同的である。

20

#### 【0090】

ミトコンドリアATPシンターゼcサブユニット(P1型)

サブユニットcのイソ型1(P1)、F0 ATPシンターゼのH<sup>+</sup>転座サブユニット；酸化的燐酸化中にATPの合成を触媒する。

#### 【0091】

カルモデュリン

カルモデュリンはCa<sup>2+</sup>に結合し、Ca<sup>2+</sup>依存的に蛋白および酵素を調節する。

30

#### 【0092】

WNT1誘導性シグナル伝達経路蛋白1(WISP1)遺伝子

WISP1は結合組織増殖因子ファミリーの一員である。

#### 【0093】

リボフォリンI

リボフォリンI；リボソームに結合するオリゴ糖トランスフェラーゼのサブユニットである。

#### 【0094】

無症候性聴覚障害蛋白(DFNA5)

聴覚障害は、記載された40以上の座のヘテロジニアスな状態である。この遺伝子がコードしている蛋白は胎児蝸牛で発現されるが、その機能は未知である。無症候性聴覚障害はこの遺伝子の突然変異に関係している。

40

#### 【0095】

シトクロムP450 2E1(CYP2E1)

この遺伝子は、酵素のシトクロムP450スーパーファミリーの一員をコードしている。シトクロムP450蛋白は、薬物代謝ならびにコレステロール、ステロイドおよびその他の脂質の合成に関わる多くの反応を触媒するモノオキシゲナーゼである。この蛋白は小胞体に局在しており、エタノール、糖尿病状態、および飢餓によって誘導される。この酵素

50

は、例えばエタノール、アセトン、およびアセタールといった内因性基質、ならびに、ベンゼン、四塩化炭素、エチレングリコール、および煙草の煙に見出されるプレ変異原であるニトロソアミン類を包含する外因性基質の両者を代謝する。多数の基質があるため、この酵素は、グルコース新生、肝硬変、糖尿病、および癌といった多彩なプロセスに関わることができる。

#### 【0096】

空胞H<sup>+</sup> ATPアーゼEサブユニット(ATP6E)

空胞H<sup>+</sup> ATPアーゼプロトンポンプのサブユニットE; ATP結合とAおよびBサブユニットによる加水分解を調節する。

#### 【0097】

レチノイドXレセプター、

レチノイドXレセプター(RXR)およびレチン酸レセプター(RAR)は、レチン酸仲介遺伝子活性化に関与することによりレチノイドの生物学的効果を仲介する核レセプターである。これらのレセプターは、ホモ二量体またはヘテロ二量体として標的遺伝子のプロモーター中の特異配列に結合し、それらの転写を調節することにより、その作用を発揮する。この遺伝子がコードしている蛋白は、転写調節因子のステロイドおよび甲状腺ホルモンレセプタースーパーファミリーの一員である。

#### 【0098】

ペルオキシソーム増殖活性化レセプター、(PPARD)

ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターはステロイドホルモンレセプタースーパーファミリーの一員である。

#### 【0099】

アタキシン(SCA1)

常染色体優性小脳性運動失調(ADCA)は、小脳、脳幹および脊髄の進行性変性を特徴とする神経変成疾患のヘテロジニアスな群である。臨床上、ADCAは3つの群: ADCAI-II型に分けられる。ADCAIは遺伝的にヘテロジニアスであり、5個の遺伝子座を持ち、脊髄小脳性運動失調(SCA)1、2、3、4および6と呼称され、それらは5個の異なる染色体に割り当てられている。常に網膜変成と共に存在するADCAII(SCA7)、およびしばしば「純粋な」小脳症候群と称せられるADCAIII(SCA5)は、ホモジニアスな疾患であることが多い。幾つかのSCA遺伝子がクローニングされ、それらのコード領域にCAG反復配列を含むことが示されている。ADCAはCAG反復配列の拡大によって引き起こされ、それは対応蛋白でポリグルタミン路の延長をもたらす。拡大した反復配列はサイズが様々で不安定であり、次世代に伝えられた場合は通常サイズが大きくなる。アタキシンの機能は分かってない。SCA1遺伝子座は第6染色体にマッピングされており、正常アレルにおいて6-39であるのに比し、疾患アレルは41-81のCAG反復を含むことが確定されている。5'UTR中のSCA1の幾つかの転写変異体が記載されているが、それらの完全長の性質は分かっていない。

#### 【0100】

アデューシン1( )

アデューシンは3種類の遺伝子( 、 、 )によりコードされている細胞骨格蛋白のファミリーである。 および アデューシンは遍在的に発現される。対照的に アデューシンは脳および造血組織で高レベルに発現される。アデューシンは、別個の遺伝子から生成され類似構造を持つ関連サブユニット および で構成されるヘテロ二量体蛋白である。

および アデューシンはプロテアーゼ耐性N末端領域と、プロテアーゼ感受性親水性C末端領域を含む。アデューシンは高い親和性でCa<sup>2+</sup>/カルモデュリンに結合し、蛋白キナーゼAおよびCの基質である。

#### 【0101】

亜鉛フィンガー蛋白202(ZNF202)

亜鉛フィンガー蛋白202; 脂質代謝に関与する遺伝子を抑制するかも知れず、亜鉛フィンガーを含む。

10

20

30

40

50

## 【0102】

メバロネートピロホスファートデカルボキシラーゼ

酵素メバロネートピロホスファートデカルボキシラーゼは、コレステロール生合成の初期段階の1つにおいて、イソペンテニルピロホスファートへのメバロネートピロホスファートの変換を触媒する。これは、ATPを加水分解しつつ基質を脱カルボキシル化および脱水する。

## 【0103】

インテグリン、 $\alpha 2$  (ITGB2、リンパ球機能関連抗原1、LFA1)

ITGB2蛋白産物はインテグリン鎖 $\alpha 2$ である。インテグリン類は鎖と鎖より成る内在性細胞表面蛋白である。所定の鎖が複数の相手と合して異なるインテグリンを生成する。例えば $\alpha 2$ は、 $\beta 1$ 鎖と合してインテグリンLFA-1を形成し、 $\beta 3$ 鎖と合してインテグリンMac-1を形成する。インテグリン類は細胞接着と細胞表面仲介性シグナル伝達に参加することが知られている。

10

## 【0104】

アドレナリン $\beta 3$ -レセプター (ADRB3)

ADRB3遺伝子産物、 $\beta 3$ -アドレナリンレセプターは主に脂肪組織に局在し、脂肪分解と熱産生の調節に関わっている。アドレナリンレセプターは、G蛋白の作用を介してエピネフリンおよびノルエピネフリンにより誘導されるアデニル酸シクラーゼの活性化に関与している。

## 【0105】

シトクロムP450、サブファミリーIVF、ポリペプチド8

この遺伝子CYP4F8は酵素シトクロムP450スーパーファミリーの一員をコードしている。シトクロムP450蛋白は、薬物代謝ならびにコレステロール、ステロイドおよびその他の脂質の合成に含まれる多くの反応を触媒する、モノオキシゲナーゼである。この蛋白は小胞体に局在し、精嚢でプロスタグランジンの19-ヒドロキシラーゼとして機能する。この遺伝子は第19染色体上のシトクロムP450遺伝子のクラスターの一部である。このファミリーのもう一つの成員CYP4F3はおよそ18kb離れている。

20

## 【0106】

凝固因子XIII、Aサブユニット

この遺伝子は凝固因子XIII Aサブユニットをコードしている。凝固因子XIIIは血液凝固カスケードで活性化される最後のチモゲンである。血漿因子XIIIは2個のAサブユニットと2個のBサブユニットから成るヘテロ四量体である。Aサブユニットが触媒機能を持ち、Bサブユニットは酵素活性を持たず血漿担体分子として働くことができる。血小板因子XIIIは2個のAサブユニットのみを含み、これらは血漿起源のものと同一である。カルシウムイオンの存在下、トロンピンによる活性化ペプチドの開裂によって活性化すると、血漿因子XIIIはそのBサブユニットを乖離して、血小板因子VIIIと同じ酵素であるが活性な第XIIIa因子を産生する。この酵素はフィブリン分子間を架橋する $\epsilon$ -グルタミル- $\epsilon$ -リジンの形成を触媒するトランスグルタミナーゼとして働き、そのようにしてフィブリン凝塊を安定化する。これはさらに $\alpha 2$ -プラスミンインヒビターまたはフィブロネクチンをフィブリンの鎖と架橋する。第XIII因子欠損症は2つの範疇に分類でき、I型欠損症はAおよびBサブユニット両者の欠失を特徴とし、II型欠損症はAサブユニットのみの欠失を特徴とする。これらの欠損症は生涯にわたる出血傾向、不完全な創傷治癒、および習慣性流産をもたらす得る。

30

40

## 【0107】

アダプチン

アダプチンサブユニットは被覆小孔および小胞においてクラスリンをレセプターと連結する、クラスリン被覆アセンブリー複合体の一部である。これらの小胞はエンドサイトーシスおよびゴルジ体のプロセッシングに関与している。 $\alpha 1$ サブユニットはクラスリンと結合して被覆形成を開始させるアセンブリー蛋白の1つである。

## 【0108】

50

トランスフォーミング増殖因子 1 ( T G F B 1 )

トランスフォーミング増殖因子 1 ; 細胞増殖、分化、およびアポトーシスを調節する。

【 0 1 0 9 】

トランスフォーミング増殖因子 3 ( T G F B 3 )

トランスフォーミング増殖因子 3 ; 貫膜セリン / スレオニンキナーゼを介してシグナルを伝達し、肺と口蓋の正常発達に必要であるらしく、サイトカインファミリーの成員であり、マウス T g f b 3 に極めて類似している。

【 0 1 1 0 】

フラビン含有モノオキシゲナーゼ 1 ( F M O 1 )

食餌由来のアミノトリメチルアミン ( T M A ) の代謝的 N - 酸化がフラビン含有モノオキシゲナーゼによって仲介され、魚臭症候群トリメチルアミン尿症を導く低 T M A N - 酸化能を持つ小部分集団をもたらすヒトの遺伝性 F M O 3 多型を生じ易い。胎児肝臓に見出される F M O 1、成人の肝臓に見出される F M O 2、および F M O 3 という 3 つの型の酵素が、1 q 2 3 - q 2 5 領域にクラスターを形成する遺伝子によってコードされている。フラビン含有モノオキシゲナーゼは、薬物、殺虫剤、および生体異物においてソフト求核性ヘテロ原子センターの酸化を触媒する N A D P H 依存性フラボ酵素である。

【 0 1 1 1 】

凝固因子 I X ( F 9 )

この遺伝子は、不活性チモゲンとして血中を循環するビタミン K 依存性凝固因子 I X をコードしている。この因子は、活性化ペプチドを切り取り 1 またはそれ以上のジスルフィド結合により結び付けられた重鎖と軽鎖を生成させる第 X I a 因子によって、活性型に変換される。血液凝固カスケードにおけるこの活性化した第 I X 因子の役割は、C a + 2 イオン、膜磷脂質、および第 V I I I 因子との相互作用を介して第 X 因子をその活性型に活性化することである。点突然変異、挿入および欠失を包含するこの遺伝子の変化は第 I X 因子欠損症を惹起するが、これは劣性 X 連鎖疾患であり、血友病 B またはクリスマス病とも称する。

【 0 1 1 2 】

先端プロテイン、アフリカツメガエル様 ( A P X L )

アミロライド感受性ナトリウムチャンネルであるらしく、アフリカツメガエル先端プロテインに類似する。

【 0 1 1 3 】

S N P は染色体上の近隣遺伝子中の他の S N P と連鎖している (連鎖不均衡) ため、それらの S N P はマーカー S N P としても使用できる。最近の発表では、S N P は 1 0 0 k b にわたって、また幾つかの場合には 1 5 0 k b 以上にわたって連鎖することが示された ( R e i c h D . E . e t a l . N a t u r e 4 1 1 , 1 9 9 - 2 0 4 , 2 0 0 1 ) 。よって C A S N P の近傍領域にある S N P は C A S N P に連鎖することができ、それにより C V D マーカーとなり得る。これらの関係は、方法において遺伝子多型について記載したようにして実施することができる。

【 0 1 1 4 】

定義

便宜上、本明細書、実施例および付記した請求項で使用する或る種の用語および句の意味を下に記載する。さらに、この定義自体は、本発明のさらなる背景を説明することを意図している。

【 0 1 1 5 】

本明細書中、「アレル変異体」と互換的に使用する「アレル」という語は、遺伝子またはその一部の代替型を指す。アレルはホモローガス染色体上の同じ座または位置を占有する。対象が、或る遺伝子について 2 個の同一アレルを持つ時、この対象はその遺伝子またはアレルについて同型接合であるという。対象が或る遺伝子について 2 個の異なるアレルを持つ時、この対象はその遺伝子について異型接合であるという。特定遺伝子のアレルは、単一ヌクレオチドにおいて、または幾つかのヌクレオチドにおいて互いに異なることがあ

10

20

30

40

50

り、また、ヌクレオチドの置換、欠失および挿入を含むことができる。遺伝子のアレルは突然変異を含む遺伝子の形であってもよい。

【0116】

「遺伝子の多型領域のアレル変異体」という語は、遺伝子領域であって他の個体の遺伝子におけるその領域に見出される幾つかのヌクレオチド配列のうちの1つを有するものを指す。

【0117】

「相同性」または「同一性」または「類似性」とは、2個のペプチドまたは2個の核酸分子の間の配列類似性を指す。相同性は、比較目的のために整列させることのできる各配列において位置を比較することにより決定できる。比較した配列中の位置が同じ塩基または

10

アミノ酸によって占有されている場合、その分子は当該位置において相同的である。配列間の相同性の程度は、それらの配列が共有する合致または相同的位置の数の関数である。「非関連」または「非相同的」配列は、本発明に係る配列の1つと40%未満しか一致せず、好ましくは25%未満しか一致しない。

【0118】

「核酸の相同体」という語は、核酸またはその相補物のヌクレオチド配列と或る程度の相同性を有するヌクレオチド配列を持つ核酸を指す。配列番号Xを持つ二本鎖核酸の相同体は、配列番号Xまたはその相補物と或る程度の相同性を有するヌクレオチド配列を持つ核酸を包含することを意図している。核酸の好ましい相同体は、該核酸またはその相補物とハイブリダイズできる。

20

【0119】

本明細書中使用する「相互作用する」という語は、例えばハイブリダイゼーション検定を用いて検出できるといように、分子間の検出可能な相互作用を包含する意味を有する。

【0120】

相互作用するという語はさらに、分子間の「結合」相互作用をも包含する意味を有している。相互作用は例えば、蛋白-蛋白、蛋白-核酸、蛋白-小分子、または小分子-核酸というものであってよい。

【0121】

「イントロン配列」または「イントロンヌクレオチド配列」という語は、イントロンまたはその一部のヌクレオチド配列を指す。

30

【0122】

核酸、例えばDNAまたはRNAに関して本明細書で使用する「単離された」という語は、高分子の天然供給源に存在する他のDNAまたはRNAからそれぞれ分離している分子を指す。本明細書中使用する単離されたという語はさらに、組換えDNA技術により生産した場合は細胞物質、ウイルス物質、または培養基を実質的に含まず、化学合成した場合は化学的前駆物質またはその他の化学物質を実質的に含まない、核酸またはペプチドをも意味する。

【0123】

さらに、「単離された核酸」とは、断片として天然に存在せず、天然状態では見出されない核酸断片を包含する意味である。「単離された」という語は本明細書ではさらに、他の細胞蛋白から単離されたポリペプチドを指すのに使用し、精製および組換えポリペプチドの両者を包含する。

40

【0124】

「脂質」という語は、水のような極性溶媒に不溶の脂肪または脂肪様物質を指す。「脂質」という語は、真性脂質（例えば脂肪酸およびグリセロールのエステル）；脂肪類（燐脂質、セレブロシド、ロウ）；ステロール（コレステロール、エルゴステロール）およびリポ蛋白（例えばHDL、LDLおよびVLDL）を包含する。

【0125】

「座」という語は染色体の特定位置を指す。例えば、遺伝子の座は、その遺伝子の染色体中の位置を指す。

50



## 【0126】

本明細書中使用する「調節」という語は、例えば生物活性（例えば遺伝子の発現）のアゴナイズ（作働）によるアップレギュレーション（即ち、活性化または刺激）、および例えば生物活性（例えば遺伝子の発現）の拮抗によるダウンレギュレーション（即ち、阻害または抑制）の両者を指す。

## 【0127】

遺伝子またはその一部の「分子構造」という語は、ヌクレオチド含有量（1またはそれ以上のヌクレオチドの欠失、置換、付加を包含する）、ヌクレオチド配列、メチル化状態、および/または該遺伝子もしくはその一部のその他の修飾により定義される構造を指す。

## 【0128】

「突然変異した遺伝子」という語は、突然変異した遺伝子を持たない対象に比して突然変異した遺伝子を持つ対象の表現型を変化させることのできる、遺伝子のアレル型を指す。変化した表現型を持つためには対象がこの突然変異に関して同型接合でなければならない場合、その突然変異は劣性であると言う。対象の遺伝子型を変化させるには1コピーの突然変異した遺伝子で充分である時、この突然変異は優性であると言う。対象が、1コピーの突然変異した遺伝子を持ち、且つ同型接合と異型接合（当該遺伝子に関して）の中間の表現型を有する時、この突然変異は相互優性であると言う。

## 【0129】

本明細書中使用する「核酸」という語は、デオキシリボ核酸（DNA）、および適当な場合にはリボ核酸（RNA）といったポリヌクレオチドを指す。この語はまた、等価物として、ペプチド核酸（PNA）、モルホリノオリゴヌクレオチド（J. Summer ton and D. Weller, Antisense and Nucleic Acid Drug Development 7:187 (1977)）ならびに記載の態様に適用可能な一本鎖（センスまたはアンチセンス）および二本鎖ポリヌクレオチドを包含する、ヌクレオチド類似体から製造されるRNAまたはDNAの誘導體、変異体および類似体を包含すると理解すべきである。デオキシリボヌクレオチドはデオキシアデノシン、デオキシシチジン、デオキシグアノシン、およびデオキシチミジンを包含する。明確化のため、DNAまたはRNAであってよい核酸のヌクレオチドに本明細書で言及する場合は、「アデノシン」、「シチジン」、「グアノシン」、および「チミジン」という語を使用する。核酸がRNAである時、ウラシル塩基を有するヌクレオチドはウリジンであると理解できる。

## 【0130】

「配列番号xの開示のヌクレオチド配列に相補的なヌクレオチド配列」という語は、配列番号xを有する核酸鎖の相補鎖のヌクレオチド配列を指す。「相補鎖」という語は本明細書中では「相補物」という語と互換的に使用する。核酸鎖の相補物は、コード鎖の相補物または非コード鎖の相補物であってよい。二本鎖核酸について言及する場合、配列番号xを有する核酸の相補物とは、配列番号xを持つ鎖の相補鎖、または配列番号xの相補鎖のヌクレオチド配列を有する任意の核酸を指す。配列番号xのヌクレオチド配列を有する一本鎖核酸について言及する場合、この核酸の相補物は配列番号xのヌクレオチド配列に相補的なヌクレオチド配列を持つ核酸である。ヌクレオチド配列およびそれらの相補的配列は常に5'から3'の向きに表示する。「相補物」および「逆相補物」という語は本明細書中で互換的に使用する。

## 【0131】

「機能的に連結した」という語は、プロモーターが核酸の転写を促進するような態様で該核酸に結合していることを意味する。

## 【0132】

「多型」という語は、1以上の型の遺伝子またはその一部が共存していることを指す。少なくとも二つの異なる型が存在する遺伝子の一部、即ち二つの異なるヌクレオチド配列を、「遺伝子の多型領域」と称する。多型領域は、その実体が異なるアレルにおいて相違している単一のヌクレオチドであってよい。多型領域は、数ヌクレオチドの長さであっても

10

20

30

40

50

よい。

【0133】

「多型遺伝子」とは、少なくとも1個の多型領域を持つ遺伝子を指す。

ヌクレオチド配列中の「多型部位」を表記するために、1つの部位において可能性のあるヌクレオチドの変異を表す「多義性コード」をしばしば使用する。多義性コードの一覧を以下の表にまとめる：

【0134】

多義性コード

(IUPAC命名法)

B	c / g / t
D	a / g / t
H	a / c / t
K	g / t
M	a / c
N	a / c / g / t
R	a / g
S	c / g
V	a / c / g
W	a / t
Y	c / t

10

20

【0135】

このように、例えばヌクレオチド配列中の「R」とは、「a」または「g」のいずれかがその位置にあり得ることを意味する。

【0136】

「蛋白」、「ポリペプチド」および「ペプチド」という語は、遺伝子産物を指す場合、本明細書中で互換的に使用する。

【0137】

本明細書中で「調節配列」とも称する「調節要素」という語は、基本的プロモーターからの転写を調節できる要素を包含し、エンハンサーおよびサイレンサーといった要素を包含する。本明細書中で「エンハンサー要素」とも称する「エンハンサー」という語は、基本的プロモーターからの転写を増大させ、刺激し、または増強させることのできる調節要素の包含を意図している。本明細書中で「サイレンサー要素」とも称する「サイレンサー」という語は、基本的プロモーターからの転写を減少させ、阻害し、または抑制することのできる調節要素の包含を意図している。調節要素は典型的には遺伝子の5'フランキング領域に存在する。しかしながら、調節要素は遺伝子の他の領域、とりわけイントロンに存在することが示されてもいる。したがって、遺伝子は、イントロン、エキソン、コード領域、および3'フランキング配列に位置する調節要素を持っていることがあり得る。このような調節要素もまた本発明による包含が意図されており、遺伝子の5'フランキング領域の調節要素の同定に使用できる任意の検定によって同定することができる。

30

40

【0138】

「調節要素」という語はさらに、「組織特異的」調節要素、即ち、選ばれたDNA配列を専ら特異細胞（例えば特異組織の細胞）で発現させる調節要素を包含する。或る細胞型における発現が他の細胞型における発現より有意に高い場合、遺伝子発現は専らその特異細胞において起こる。「調節要素」という語はまた、非組織特異的調節要素、即ち、殆どの細胞型において活性である調節要素をも包含する。さらに調節要素は、構成的調節要素、即ち、誘導的である調節要素、即ち主として刺激に応答して活性となる調節要素とは逆に、転写を構成的に調節する調節要素であってよい。刺激とは、例えばホルモン、サイトカイン、重金属、ホルボールエステル、サイクリックAMP(cAMP)、またはレチン酸といった分子であってよい。

【0139】

50

調節要素は典型的には蛋白、例えば転写因子に結合している。「転写因子」という語は、特異的核酸配列、即ち調節要素と優先的に相互作用し、適当な条件において転写を刺激または抑制する、蛋白またはその修飾型を包含することを意図している。幾つかの転写因子はそれらが単量体の形である場合に活性である。これとは別に、2個の同一蛋白または異なる蛋白（ヘテロ二量体）より成る二量体の形で活性な転写因子もある。転写因子の修飾型とは、翻訳後修飾、例えば燐酸基の結合を有する転写因子を指すことを意図している。転写因子の活性は翻訳後修飾によってしばしば調節される。例えば、或る転写因子は特定の残基が燐酸化された時にのみ活性である。これに代わり、転写因子は燐酸化された残基の不在時に活性となり燐酸化によって不活性化されることもある。既知の転写因子とそれらのDNA結合部位のリストは、例えば公開されているデータベース、例えばTFMATT RIX転写因子結合部位プロフィールデータベースに見出すことができる。

10

#### 【0140】

本明細書中使用する「特異的にハイブリダイズする」または「特異的に検出する」という語は、遺伝子のいずれかの鎖のうち少なくともおよそ6、12、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130または140個の連続するヌクレオチドにハイブリダイズする、本発明に係る核酸分子の能力を指す。

#### 【0141】

「野生型アレル」という語は、対象において2コピーが存在する場合に野生型表現型をもたらす遺伝子のアレルを指す。遺伝子中の或るヌクレオチド変化は、そのヌクレオチド変化を持つ遺伝子を2コピー持つ対象の表現型に影響しないことがあるため、特定の遺伝子には幾つかの異なる野生型アレルが存在し得る。

20

#### 【0142】

本明細書中使用する「候補遺伝子」は、正常な心血管機能、または心血管疾患の発症および/または進行に関係する代謝経路に割り当てられる遺伝子を包含する。心血管疾患の発現は完全には理解されていないため、「候補遺伝子」という語は、現在分かっていない機能を持つ遺伝子をも含み得る。

#### 【0143】

「CA SNP」（心血管疾患関連SNP）とは、心血管疾患を発現するリスクに有意な関連を示す多型部位を指す。

#### 【0144】

「CA遺伝子」（心血管疾患関連遺伝子）とは、この遺伝子座の実際の機能に関わりなく、CA SNPを有するゲノム座を指す。CA遺伝子ポリペプチドとは、少なくとも部分的にCA遺伝子によりコードされているポリペプチドを指す。

30

#### 【0145】

#### 心血管の状態を評価するための方法

本発明はヒト個体の心血管状態を評価するための診断方法を提供する。本明細書中使用する心血管状態とは、1もしくはそれ以上のマーカーまたは指標に反映される個体の心血管系の生理的状态を指す。状態のマーカーは臨床測定値、例えば血圧、心電図プロフィール、および差別化血流分析、ならびにLDLおよびHDLコレステロールレベル、その他の脂質およびその他の当分野で標準的な充分確立されている臨床パラメータの測定を包含するが、これらに限定される訳ではない。本発明に係る状態マーカーは、1またはそれ以上の心血管症候群、例えば高血圧症、急性心筋梗塞、無症状心筋梗塞、卒中、およびアテローム性動脈硬化症の診断を包含する。開業医によりなされる心血管症候群の診断は、臨床検査と医学的判断を包含することが理解できるであろう。本発明に係る状態マーカーは当分野で周知の常套的方法を用いて評価する。例えば特定の治療計画に対する個体の応答の判定において利用する、状態マーカーの経時的な量的または質的变化もまた、心血管状態の評価に包含される。

40

#### 【0146】

本方法は以下の工程によって実施する：

(i) 個体における、実施例に列挙した遺伝子または本明細書に記載のその他の遺伝子

50

の 1 個、数個または全ての中に、1 またはそれ以上の多型位置の配列を決定し、その個体の多型パターンを確立し；そして、

【0147】

( i i ) ( i ) において確立した多型パターンを、異なる心血管状態のマーカーを示すヒトの多型パターンと比較する。この、個体の多型パターンは、好ましくは、特定の状態マーカー、心血管症候群、および / または治療的介入に対する特定の応答パターンを示す個体の多型パターンと高度に類似して、そして最も好ましくは同一である。多型パターンはさらに、実施例に列挙した遺伝子中の 1 またはそれ以上の多型位置と組み合わせ、特定の状態マーカーの存在との相関が示される、その他の遺伝子における多型位置をも包含する。或る態様では、この方法は、或る個体の多型パターンを、特定の治療計画に対して正のまたは負の応答をすることが示されている個体の多型パターンと比較することを含む。本明細書で使用する治療計画とは、心血管疾患に付随する症状および事象の排除または改善を目指す治療を指す。係る治療には、食事、生活習慣および運動療法における 1 またはそれ以上の変更；侵襲的および非侵襲的外科技術、例えばアテレクトミー、血管形成術、および冠状動脈バイパス手術；ならびに薬学的介入、例えば ACE インヒビター、アンギオテンシン II レセプターアンタゴニスト、利尿剤、 - アドレノレセプターアンタゴニスト、強心配糖体、ホスホジエステラーゼインヒビター、 - アドレノレセプターアンタゴニスト、カルシウムチャンネルブロッカー、HMG - CoA レダクターゼインヒビター、イミダゾリンレセプターブロッカー、エンドセリンレセプターブロッカー、有機亜硝酸塩、および実施例に列挙した遺伝子の蛋白機能の調節物質が包含されるがこれらに限定される訳ではない。それらの活性が心血管疾患に関連する特定の多型パターンと相関している、未知の医薬物質による介入もまた包含される。例えば、特定の治療計画の候補者となる患者を、その特定治療に対する応答性と相関する多型パターンについてスクリーニングするという事が考えられる。

10

20

【0148】

好ましい態様では、本方法は、個体の多型パターンを、心血管疾患の 1 またはそれ以上のマーカー、例えば LDL コレステロールレベルの上昇、高血圧、異常心電図プロフィール、心筋梗塞、卒中、またはアテローム性動脈硬化症を示すまたは示した個体の多型パターンと比較することを含む。

【0149】

本発明方法の実施にあたり、個体の多型パターンは、その個体からの DNA を取得し、本明細書に記載のような、その遺伝子中の前もって定められた多型位置における配列を決定することによって確立できる。

30

【0150】

この DNA は任意の細胞供給源から取得できる。臨床業務で得られる細胞供給源の非限定的例は、血液細胞、頬側細胞、腔頸管細胞、尿由来の上皮細胞、胎児細胞、または生検により得られる組織に存在する任意の細胞を包含する。細胞は、血液、唾液、汗、尿、脳脊髄液、便、および感染または炎症部位の組織滲出液を包含する（但しこれらに限定されない）体液から得ることもできる。DNA は、当分野で標準的な数多くの方法のいずれかを用いて細胞供給源または体液から抽出する。DNA 抽出に使用する個別的方法はその供給源の性質に依存するという事が理解できるであろう。

40

【0151】

診断および予後検定

本発明は、遺伝子の少なくとも 1 個の多型領域の分子構造、心血管疾患に関連する該多型領域の特異的アレル変異体を決定するための方法を提供する。一つの態様では、遺伝子の多型領域の分子構造の決定は、該アレル変異体の実体を決定することを含む。その特異的アレルが心血管疾患と関連している遺伝子の多型領域は、遺伝子のエキソン、イントロン、イントロン / エキソン境界、またはプロモーターに局在し得る。

【0152】

本発明は、対象が心血管疾患を持っているか、またはこれを発現するリスクがあるかどうか

50

かを判定する方法を提供する。このような疾患は、異常な遺伝子活性、例えば或る型の脂質の異常な結合、または異常な遺伝子蛋白レベルと関連し得る。異常な遺伝子蛋白レベルは、異常な転写または転写後調節に起因し得る。したがって、特定の遺伝子領域におけるアレルの相違は、発現の調節における相違に起因する遺伝子蛋白の相違をもたらし得る。特に、ヒト遺伝子において同定された多型の幾つかは、転写レベル、RNA成熟、スプライシング、または該遺伝子もしくは転写産物の翻訳における相違に関連しているかも知れない。

#### 【0153】

好ましい態様では、本発明方法は、対象由来の細胞試料中に、或る遺伝子の1またはそれ以上の多型領域の特異的アレル変異体の存在または不在を検出することを含むという特徴を有する。アレルの相違は、(i) 少なくとも1ヌクレオチドの実体の相違、または(ii)ヌクレオチド数における相違(この相違は単一ヌクレオチドまたは幾つかのヌクレオチドであってよい)であってよい。

10

#### 【0154】

好ましい検出方法は、多型部位に部分重複し、且つ多型領域付近の約5、10、20、25、または30ヌクレオチドを有するプローブを使用するアレル特異的ハイブリダイゼーションである。イントロンXに存在する多型領域の特異的アレル変異体を検出するためのプローブの例は、配列番号Xのいずれかに開示するヌクレオチド配列を含むプローブである。本発明の好ましい態様では、アレル変異体と特異的にハイブリダイズできる幾つかのプローブを固相支持体、例えば「チップ」に結合させる。オリゴヌクレオチドは、リトグラフィを包含する様々なプロセスによって固体支持体に結合させることができる。例えば、1個のチップは250000のオリゴヌクレオチドを保持できる(GeneChip, Affymetrix)。オリゴヌクレオチドを含むこれらのチップ(「DNAプローブアレイ」とも称する)を使用する突然変異検出分析は、例えばCronin et al. (1996) Human Mutation 7:244およびKozal et al. (1996) Nature Medicine 2:753に記載されている。或る態様では、1個のチップが、或る遺伝子の少なくとも1個の多型領域の全アレル変異体を含んでいる。次いで固相支持体を被験核酸に接触させ、特異的プローブとのハイブリダイゼーションを検出する。したがって、1またはそれ以上の遺伝子の多数のアレル変異体の実体が単純なハイブリダイゼーション実験で同定できる。例えば、配列番号1の140位のヌクレオチドTまたはGのヌクレオチド多型(baySNP10948)のアレル変異体の実体およびその他の可能な多型領域のアレル変異体の実体が、単一のハイブリダイゼーション実験で決定できる。

20

30

#### 【0155】

別の検出法では、アレル変異体の同定に先立ち、遺伝子の少なくとも一部をまず増幅する必要がある。増幅は、例えばPCRおよび/またはLCRにより、当分野で周知の方法に従い実施できる。或る態様では、細胞のゲノムDNAを2個のPCRプライマーに暴露し、必要量の増幅DNAを生産するに十分な循環回数で増幅させる。好ましい態様では、プライマーは40-350塩基対離れて位置している。本明細書に記載の遺伝子の遺伝子断片の増幅にとって好ましいプライマーを実施例の第2表に列挙する。

40

#### 【0156】

これに代わる増幅方法は、当業者が周知の技術を用いる増幅した分子の検出がその後続く、自己維持配列複製(Guattelli, J. C. et al., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 87:1874-1878)、転写増幅系(Kwoh, D. Y. et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 86:1173-1177)、Q-レプリカーゼ(Lizardi, P. M. et al., 1988, Bio/Technology 6:1197)、またはその他任意の核酸増幅法を包含する。これらの検出計画は、核酸分子が極めて少数しか存在しない場合にこれを検出するのに特に有用である。

#### 【0157】

50

或る態様では、当分野で既知の様々な配列決定反応のいずれかを用いて、試料の配列を対応する野生型（対照）配列と比較することにより、遺伝子の少なくとも一部の配列を直接決定し、そしてアレル変異体、例えば突然変異を検出することができる。配列決定反応の例は、MaxamおよびGilbert (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1977) 74:560) またはSanger (Sanger et al (1977) Proc. Natl. Acad. Sci. 74:5463) により開発された技術に基づくものを包含する。この検定を実施する際には、質量分析による配列決定を包含する様々な自動化配列決定法のいずれかを利用することもまた考えられる (Biotechniques (1955) 19:448) (例えば、H. Kosterによる、DNA Sequencing by Mass Spectrometryなる標題の米国特許第5547835号および国際特許出願公開番号WO94/16101; H. KosterによるDNA Sequencing by Mass Spectrometry Via Exonuclease Degradationなる標題の米国特許第5547835号および国際特許出願公開番号WO94/21822、ならびに、H. KosterによるDNA Diagnostics Based on Mass Spectrometryなる標題の米国特許第5605798号および国際特許出願第PCT/US96/03651号; Cohen et al. (1996) Adv Chromatogr 36:127-162; ならびにGriffin et al. (1993) Appl Biochem Biotechnol 38:147-159を参照されたい)。或る態様については、1、2、または3個の核酸塩基の存在を配列決定反応において決定するだけでよいという事が、当業者には明らかであろう。例えば、ただ1つのヌクレオチドを検出する、A-track等が実施できる。

#### 【0158】

さらに別の配列決定法が、例えば米国特許第5580732号（標題：Method of DNA sequencing employing a mixed DNA-polymer chain probe）および米国特許第5571676号（標題：Method for mismatch-directed in vitro DNA sequencing）に開示されている。

#### 【0159】

幾つかの場合には、対照由来のDNAに遺伝子の特異的アレルが存在する事を、制限酵素分析によって示すことができる。例えば、特定のヌクレオチド多型は別のアレル変異体のヌクレオチド配列には存在しない制限部位を含むヌクレオチド配列をもたらすことがある。

#### 【0160】

別の態様では、電気泳動移動度の変化を用いて遺伝子アレル変異体の型を同定する。例えば、一本鎖コンホメーション多型 (SSCP) を使用して、突然変異体と野生型核酸の間の電気泳動移動度の相違を検出できる (Orita et al. (1989) Proc Natl. Acad. Sci. USA 86:2766、さらに、Cotton (1993) Mutat Res 285:125-144; およびHayashi (1992) Genet Anal Tech Appl 9:73-79をも参照されたい)。試料と対照核酸の一本鎖DNA断片を変成し、復元させることができる。一本鎖核酸の二次構造は配列によって異なり、結果として生ずる電気泳動移動度の変化が、単一塩基の変化でさえも検出可能にする。DNA断片は標識化プローブで標識または検出できる。この検定の感受性は、二次構造が配列変化に対してより感受性である、RNA (DNAではなく) を使用することにより増強できる。別の好ましい態様では、この方法はヘテロ二本鎖分析を利用し、電気泳動移動度の変化に基づいてヘテロ二本鎖分子を分離する (Keen et al. (1991) Trends Genet 7:5)。

#### 【0161】

さらに別の態様では、変成剤の勾配を含有するポリアクリルアミドゲル中での多型領域を含む核酸の動きを、変性勾配ゲル電気泳動 (DGGE) を用いて分析することにより、多

型領域のアレル変異体の同定を行う (Myers et al (1985) Nature 313:495)。D G G E を分析方法として使用する場合、例えば、およそ 40 b p の高融点富 G C DNA の G C クランプを P C R により付加することによって、DNA を、完全に変性してしまわないよう修飾する。さらなる態様では、変性剤の勾配の代わりに温度勾配を使用して、対照と試料 DNA の移動度の相違を同定する (Rosenbaum and Reissner (1987) Biophys Chem 265:1275)。

#### 【0162】

2 個の核酸の間で少なくとも 1 個のヌクレオチドの相違を検出する技術の例は、選択的オリゴヌクレオチドハイブリダイゼーション、選択的増幅、または選択的プライマー伸長を包含するが、これらに限定される訳ではない。例えば、オリゴヌクレオチドプローブを製造することができるが、その場合、既知の多型ヌクレオチドを中心に置き (アレル特異的プローブ)、次いで、完全な対合が見出される時にのみハイブリダイゼーションを許すような条件の下で標的 DNA とハイブリダイズさせる (Saiki et al. (1986) Nature 324:163); Saiki et al (1989) Proc. Natl Acad. Sci USA 86:6230; および Wallace et al. (1979) Nucl. Acids Res. 6:3543)。このようなアレル特異的オリゴヌクレオチドハイブリダイゼーション技術を使用して、遺伝子の、異なる多型領域中の幾つかのヌクレオチド変化を同時に検出できる。例えば、特定のアレル変異体のヌクレオチド配列を持つオリゴヌクレオチドをハイブリダイズ膜に結合させ、次にこの膜を標識した試料核酸とハイブリダイズさせる。するとハイブリダイゼーションシグナルの分析が、試料核酸のヌクレオチドの実体を明らかにする。

#### 【0163】

別法として、選択的 P C R 増幅に依存するアレル特異的増幅技術を使用できる。特異的増幅のためのプライマーとして使用するオリゴヌクレオチドはその分子の中央に (その結果、増幅はディファレンシャルハイブリダイゼーションに依存する) (Gibbs et al (1989) Nucleic Acids Res. 17:2437-2448) または一方のプライマーの 3' 最末端に目的とするアレル変異体を持っているかも知れず、その場合、適当な条件の下では誤対合がポリメラーゼの伸長を防止または低下させ得る (Prossner (1993) Tibtech 11:238; Newton et al. (1989) Nucl. Acids Res. 17:2503)。この技術はプローブオリゴ塩基伸長を意味する「P R O B E」とも称する。加えて、突然変異の領域に新規な制限部位を導入し、開裂に基づく検出ができるようにする事が望ましいかも知れない (Gasparini et al (1992) Mol. Cell Prob es 6:1)。

#### 【0164】

別の態様では、アレル変異体の同定を、例えば米国特許第 4998617 号および Landegren, U. et al., Science 241:1077-1080 (1988) に記載のようなオリゴヌクレオチドライゲーション検定 (O L A) を用いて実施する。O L A プロトコルは一本鎖標的の隣接配列にハイブリダイズできるよう設計した 2 個のオリゴヌクレオチドを使用する。このオリゴヌクレオチドの一方は分離マーカーに連結させ、例えばビオチニル化し、そして他方は検出可能なように標識する。もし正確な相補配列が標的分子中に発見されたならば、オリゴヌクレオチドはそれらの末端が隣接するようにハイブリダイズしてライゲーション基質を作り出すであろう。次いでライゲーションにより、アビジンまたは別のビオチンリガンドを用いる標識化オリゴヌクレオチドの回収が可能となる。Nickerson, D. A. et al. は、P C R および O L A の特性を結び付けた核酸検出検定を記載している (Nickerson, D. A. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (U. S. A.) 87:8923-8927 (1990))。この方法では、P C R を用いて標的 DNA の指数的増幅を達成し、次いでこれを O L A を用いて検出する。

10

20

30

40

50

## 【0165】

このOLA法に基づく幾つかの技術が開発されており、遺伝子の多型領域の特異的アレル変異体を検出するために使用できる。例えば、米国特許第5593826号は、3'-アミノ基を持つオリゴヌクレオチドと5' 磷酸化オリゴヌクレオチドを使用して、ホスホロアミダート結合を持つコンジュゲートを製造するOLAを開示している。T o b e e t a l . ( ( 1 9 9 6 ) N u c l e i c A c i d s R e s 2 4 : 3 7 2 8 ) の記載したOLAのもう一つの変形では、PCRと組み合わせたOLAが単一の微量定量ウェル中の2個のアレルのタイピングを可能にする。ユニークなハプテン、即ちジゴキシゲニンおよびフルオレセインによりアレル特異的プライマーの各々を標識することにより、異なる酵素リポーター、アルカリホスファターゼまたは西洋ワサビペルオキシダーゼで標識したハプテン特異的抗体を使用して各々のLA反応を検出できる。この系は、2種類の異なる色の生成を導く高スループットフォーマットを用いて2個のアレルの検出を可能にする。

10

## 【0166】

本発明はさらに、遺伝子中の単一ヌクレオチド多型(一塩基多型)を検出する方法を提供する。一塩基多型は非変異配列領域が隣接する変異部位を構成するため、それらの分析は、変異部位に存在する単一ヌクレオチドの同定を行うだけでよく、各患者の完全な遺伝子配列を決定する必要はない。このような一塩基多型の分析を容易にするため、幾つかの方法が開発されている。

## 【0167】

或る態様では、例えばM u n d y , C . R . ( 米国特許第4656127号)に開示の特異的なエキソヌクレアーゼ耐性ヌクレオチドを使用して単一塩基多型を検出できる。この方法によれば、多型部位の3'に隣接したアレル配列に相補的なプライマーを、特定の動物またはヒトから得られた標的分子とハイブリダイズさせることができる。この標的分子上の多型部位が、存在している特定のエキソヌクレアーゼ耐性ヌクレオチド誘導体に相補的なヌクレオチドを含むならば、その誘導体はハイブリダイズしたプライマーの末端に取り込まれるであろう。このような取り込みはプライマーをエキソヌクレアーゼに対し耐性とし、それによりその検出を可能とする。試料のエキソヌクレアーゼ耐性誘導体の実体は既知であることから、プライマーがエキソヌクレアーゼに耐性となったという発見は、標的分子の多型部位に存在するヌクレオチドが、反応に使用したヌクレオチド誘導体の多型部位と相補的であることを示す。この方法は、大量の外来配列データの決定を要しないという利点を持っている。

20

30

## 【0168】

本発明の別の態様では、多型部位のヌクレオチドの同定に溶液に基づく方法を用いる。C o h e n , D . e t a l . ( フランス国特許2650840 ; P C T 出願第W O 9 1 / 0 2 0 8 7 号 ) 。 米国特許第4656127号のM u n d y の方法のように、多型部位の3'に隣接するアレル配列に相補的なプライマーを使用する。この方法は、標識ジデオキシヌクレオチド誘導体を用いてその部位のヌクレオチドを同定するものであるが、この誘導体は、もし該多型部位のヌクレオチドに相補的であるならばプライマーの末端に取り込まれるであろう。

40

## 【0169】

G e n e t i c B i t 分析またはG B A T M としても知られる別の方法がG o e l e t , P . e t a l . ( P C T 出願第92 / 1 5 7 1 2 号 ) により記載されている。G o e l e t , P . e t a l . の方法は、標識したターミネーターおよび多型部位の3'配列に相補的なプライマーの混合物を使用する。よって取り込まれるこの標識化ターミネーターは、評価しようとする標的分子の多型部位に存在するヌクレオチドに相補的であって且つこれにより決定される。C o h e n e t a l . ( フランス国特許2650840 ; P C T 出願第W O 9 1 / 0 2 0 8 7 号 ) の方法とは対照的にG o e l e t , P . e t a l . の方法は、プライマーまたは標的分子を固相に固定化する、不均質相検定であることが好ましい。

50



## 【0170】

近年、DNA中の多型部位を検定するための幾つかのプライマーにより誘導するヌクレオチド取り込み法が記載された (Komher, J. S. et al., Nucl. Acids Res. 17:7779-7784 (1989); Sokolov, B. P., Nucl. Acids Res. 18:3671 (1990); Syvanen, A.-C., et al., Genomics 8:684-692 (1990), Kuppuswamy, M. N. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 88:1143-1147 (1991); Prezant, T. R. et al., Hum. Mutat. 1:159-164 (1992); Ugozzoli, L. et al., GATA 9:107-112 (1992); Nyren, P. et al., Anal. Biochem. 208:171-175 (1993))。これらの方法は全て、多型部位の塩基を識別するのに標識化デオキシヌクレオチドの取り込みに頼っている点で、GBA TMとは相違している。このような形式では、シグナルは、取り込まれたデオキシヌクレオチドの数に比例するため、同じヌクレオチドのランに存在する多型は、そのランの長さに比例するシグナルを生ずる (Syvanen, A.-C. et al., Amer. J. Hum. Genet. 52:46-59 (1993))。

## 【0171】

遺伝子のコード領域に位置する多型領域のアレル変異体を同定するために、上記のものはさらに別の方法もまた使用できる。例えば、突然変異した遺伝子蛋白をコードしているアレル変異体の同定は、その突然変異蛋白を特異的に認識する抗体を使用することにより、例えば免疫組織化学または免疫沈降により実施できる。野生型遺伝子蛋白に対する抗体が、例えば Acton et al. (1999) Science 271:518に記載されている (ヒト遺伝子と交差反応性の抗マウス遺伝子抗体)。野生型遺伝子または突然変異型遺伝子の蛋白に対するその他の抗体を、当分野で既知の方法に従って製造できる。別法として、或る遺伝子蛋白の活性、例えば脂質またはリポ蛋白との結合を測定することもできる。結合検定は当分野で知られており、例えば、対象から細胞を取得し、標識した脂質で結合実験を行い、突然変異した型のレセプターとの結合が、野生型レセプターとの結合と相違しているか否かを決定する。

## 【0172】

多型領域がエキソンのコード領域または非コード領域のいずれかに位置する場合、アレル変異体の同定は、mRNA、プレmRNA、またはcDNAの分子構造を決定することによって行うことができる。この分子構造は、ゲノムDNAの分子構造決定のための上記方法のいずれか、例えば配列決定およびSSCPを用いて決定できる。

## 【0173】

本明細書に記載の方法は、例えば、対象が特定の遺伝子アレル変異体に関連する疾患を持っているか、またはこれを発現するリスクを持つか否かを判定するために、都合良く使用できる、例えば本明細書に記載の少なくとも1個のプロブまたはプライマー核酸を含む、上記のような包装済み診断キットを利用することにより、実施できる。

## 【0174】

上に記載の診断方法および予後判定法に使用する試料核酸は、対象の任意の細胞型または組織から取得できる。例えば、対象の体液 (例えば血液) は、既知の技術 (例えば静脈穿刺) により、または心臓のようなヒトの組織から (生検、移植した臓器) 取得できる。別法として、核酸試験は乾燥試料 (例えば毛髪または皮膚) について実施できる。出生前診断用の胎児核酸試料は、Bianchiの国際特許出願第WO91/07660号に記載のように母体血液から取得できる。これに代わり、出生前試験を実施するため、羊膜細胞または絨毛膜絨毛を取得することができる。

## 【0175】

診断方法はまた、核酸の精製が必要とならないよう、生検または切除から得られる患者組織の (固定化および/または凍結した) 組織切片について、in situで直接実施す

ることできる。核酸試薬をこのような *in situ* 法のためにプローブおよび/またはプライマーとして使用できる(例えば、Nuovo, G. J., 1992, *PCR in situ hybridization: protocols and applications*, Raven Press, New Yorkを参照されたい)。

#### 【0176】

主として1個の核酸配列の検出に焦点を絞った方法に加えて、次の検出スキームでプロフィールを評価することができる。例えば差別化ディスプレイ法、ノーザン分析および/またはRT-PCRを利用することにより、フィンガープリントプロフィールを作製できる。

10

#### 【0177】

本発明の実施にあたり、心血管状態の特定マーカーを示す多数の個体における多型パターンの分布を、上記のいずれかの方法によって決定し、量的または質的に異なる状態マーカーを示す、年齢、民族的起源、および/またはその他何らかの統計学的もしくは医学的関連パラメータが合致する患者の多型パターンの分布と比較する。見掛けのロジスティック回帰、カイ二乗検定または標準最小二乗回帰分析を包含する当分野で既知の任意の方法を用いて相関関係を達成する。このようにして、特定の多型パターンと特定の心血管状態の間の統計学的に有意な相関を確立することが可能である(p値で与えられる)。さらに、特定の多型パターンと心血管状態の変化、例えば特定の治療法がもたらす変化、の間の統計学的に有意な相関を確立することもできる。このようにして、多型パターンを、特定の

20

#### 【0178】

##### 単離された多型核酸、プローブおよびベクター

本発明は、ヒト遺伝子について本明細書に記載した多型位置を含む単離された核酸; 該核酸を含むベクター; および該ベクターを含む形質転換された宿主細胞を提供する。本発明はさらに、これらの多型の検出に有用なプローブを提供する。

#### 【0179】

本発明の実施にあたり、分子生物学、微生物学、および組換えDNAにおける多くの常套技術を使用する。このような技術は周知であり、例えば、Sambrook et al., 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York; *DNA Cloning: A Practical Approach*, Volumes I and II, 1985 (D.N. Glover ed.); *Oligonucleotide Synthesis*, 1984, (M.L. Gait ed.); *Nucleic Acid Hybridization*, 1985, (Hames and Higgins); Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, 1997, (John Wiley and Sons); および *Methods in Enzymology* Vol. 154 and Vol. 155 (それぞれWuおよびGrossman, ならびにWu, eds., )に詳細な説明がある。

30

40

#### 【0180】

本発明に係る完全長cDNAのような配列を機能的環境で含む核酸(典型的にはDNA)をベクターに挿入するのは、そのDNAおよびベクターの末端が適合性制限部位を含む場合、容易に達成できる。これができない場合には、制限エンドヌクレアーゼ開裂により作製した一本鎖DNA突出部を後方に消化することによりDNAおよび/またはベクターの末端を修飾して平滑末端を作り出し、または、一本鎖末端を適当なDNAポリメラーゼで満たすことにより同じ結果を達成することが必要になるであろう。

#### 【0181】

50

別法として、例えばヌクレオチド配列（リンカー）を末端にライゲーションすることにより、所望のいかなる部位をも作り出すことができる。このようなリンカーは所望の制限部位を規定する特異的オリゴヌクレオチド配列を含み得る。制限部位はポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を使用して作製することもできる。例えば、Saiki et al., 1988, Science 239: 48を参照されたい。開裂したベクターとDNA断片は、必要ならばホモポリマーテリングによって修飾することもできる。

#### 【0182】

核酸は細胞から直接単離でき、または既知の方法を用いて化学合成することができる。これとは別に、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を使用し、化学合成鎖またはゲノム材料のいずれかを鋳型として本発明に係る核酸を製造できる。PCRに使用するプライマーは本明細書記載の配列情報を用いて合成でき、所望により適当な新しい制限部位を導入するように設計して、組換え発現のための所定のベクター中に組み込まれ易くすることができる。

10

#### 【0183】

本発明に係る核酸は天然遺伝子配列と隣接してよく、または、プロモーター、エンハンサー、応答配列、シグナル配列、ポリアデニル化配列、イントロン、5' - および 3' - 非コード領域等を包含するヘテロローガス配列に結合させることができる。この核酸はさらに当分野で既知の多くの手段によって修飾できる。係る修飾の非限定的例は、メチル化、「キャップ」、1またはそれ以上の天然ヌクレオチドの、類似体への置換、ヌクレオチド間修飾（例えば非荷電結合（例えばメチルホスホナート、ホスホトリエステル、ホスホロアミダート、カルバメート、モルホリン等）による、および荷電結合（例えばホスホロチオアート、ホスホロジチオアート等）によるヌクレオチド間修飾）を包含する。核酸は1またはそれ以上のさらなる共有結合部分、例えば蛋白（例えばヌクレアーゼ、毒素、抗体、シグナルペプチド、ポリ-L-リジン等）、挿入物（例えば、アクリジン、ソラレン等）、キレート化剤（例えば、金属、放射性金属、鉄、酸化的金属等）、およびアルキル化剤を含むことができる。PNAもまた含まれる。この核酸は、メチルもしくはエチルホスホトリエステルまたはアルキルホスホロアミダート結合の形成によって誘導体化できる。さらに、本発明に係る核酸配列は、検出可能シグナルを提供できる標識により、直接的または間接的に修飾できる。標識の例は、ラジオアイソトープ、蛍光分子、ビオチン等を包含する。

20

30

#### 【0184】

本発明はさらに、実施例に記載の遺伝子の遺伝子配列またはその誘導体もしくは断片を含む核酸ベクターを提供する。多彩な真核および原核宿主での複製および/または発現のために、プラスミドおよび真菌ベクターを包含する多数のベクターが記載されており、これらは遺伝子治療のため、そして単純なクローニングまたは蛋白発現のために使用できる。好適なベクターの非限定的例は、pUCプラスミド、pETプラスミド（Novagen, Inc., Madison, Wis.）、またはpRSETもしくはpREP（Invitrogen, San Diego, Calif.）、ならびに、開示されたまたは本明細書に引用したまたはそれ以外で当関連分野における通常の知識を有する者が知悉する方法を用いる、多くの適当な宿主細胞を包含するが、これらに限定される訳ではない。特定のベクター/宿主の選択が本発明の実施にとって決定的である訳ではない。

40

#### 【0185】

適切な宿主細胞を、電気穿孔（エレクトロポレーション）、CaCl<sub>2</sub> 仲介DNA取り込み、真菌またはウイルス感染、マイクロインジェクション、マイクロ発射、またはその他の確立された方法を包含する任意の適当な方法により、適宜、形質転換/トランスフェクト/感染させることができる。適当な宿主細胞には、細菌、古細菌、真菌、特に酵母、ならびに植物および動物細胞、特に哺乳動物細胞が包含される。多数の転写開始および終止調節領域が単離され、そして様々な宿主におけるヘテロローガス蛋白の転写と翻訳に有効であることが示されている。これらの領域、単離方法、操作方法などの例は当分野で知られている。適当な発現条件の下で、宿主細胞は、実施例の遺伝子によりコードされている

50

組換え産生ペプチドおよびポリペプチドの供給源として使用できる。実施例の遺伝子配列由来のペプチドまたはポリペプチドをコードしている核酸を、組換え事象によって細胞中に導入することもできる。例えば、このような配列を細胞中に導入し、それにより、内因性遺伝子または該遺伝子と実質的同一性を持つ配列の部位でホモローガス組換えを起こすことができる。非ホモローガスな組換えまたはホモローガス組換えによる内因性遺伝子の欠失といったその他の組換えに基づく方法もまた使用できる。

【0186】

ヘテロ二量体またはその他の多量体を形成する蛋白の場合、両方のまたは全てのサブユニットを1つの系または細胞で発現させる必要がある。

【0187】

本発明に係る核酸は、遺伝子多型の検出のためのプローブとして、そして実施例に列挙した遺伝子によりコードされている正常または変異体ペプチドもしくはポリペプチドの組換え産生のための鋳型として用途を見出せる。

【0188】

本発明に係るプローブは、長さが約10 - 100 bp、好ましくは15 - 75 bp、最も好ましくは17 - 25 bpの単離された核酸を含み（これに限定されない）、これは本明細書に開示の1またはそれ以上の多型配列と、または多型位置に直接隣接する配列と、高緊縮条件下でハイブリダイズする。さらに幾つかの態様では、完全長遺伝子配列をプローブとして使用できる。或る一連の態様では、このプローブは本明細書に開示した遺伝子の多型位置にまたがっている。別の一連の態様では、このプローブは該多型位置に直接隣接する配列に対応する。

【0189】

多型ポリペプチドおよび多型特異的抗体

本発明は、本明細書に開示する多型位置を含む、実施例に列挙した遺伝子によりコードされている単離されたペプチドおよびポリペプチドを包含する。1つの好ましい態様では、このペプチドおよびポリペプチドは心血管薬を同定するための有用なスクリーニング標的である。別の好ましい態様では、このペプチドおよびポリペプチドは、該多型位置を含むポリペプチドと特異的に反応し、その位置に異なる配列を持つ別のポリペプチドからそのポリペプチドを識別する抗体を、適当な宿主動物中で導くことができる。

【0190】

本発明に係るポリペプチドは、好ましくは長さが少なくとも5またはそれ以上の残基、好ましくは少なくとも15残基である。これらのポリペプチドを取得するための方法を下に述べる。多くの蛋白生化学および免疫学の常套技術を使用する。このような技術は周知であり、*Immunochemical Methods in Cell and Molecular Biology*, 1987 (Mayer and Waler, eds; Academic Press, London); *Scopes*, 1987, *Protein Purification: Principles and Practice*, Second Edition (Springer-Verlag, N.Y.) および *Handbook of Experimental Immunology*, 1986, Volumes I-IV (Weir and Blackwell eds.) に説明されている。

【0191】

蛋白コード化配列を含む核酸を使用して、本明細書に開示する遺伝子によりコードされているポリペプチドの、無傷の細胞または無細胞翻訳系におけるITT組換え発現を指令できる。所望により、所定の宿主生物における、より有効な発現を求めて作り替えた、既知の遺伝コードを使用して、所望アミノ酸配列をコードしているオリゴヌクレオチドを合成できる。このポリペプチドを、適当な蛋白コード化配列をその中に導入し発現させた、ヒト細胞から、またはヘテロローガス生物もしくは細胞（細菌、真菌、昆虫、植物、および哺乳動物細胞を包含するがこれらに限定されない）から単離することができる。さらに、このポリペプチドは組換え融合蛋白の一部であってよい。

10

20

30

40

50

## 【0192】

ペプチドおよびポリペプチドは、排他的固相合成、部分的固相法、フラグメント濃縮または古典的溶液合成を包含する（但しこれらに限定されない）、商業的に利用可能な自動化方法によって化学合成できる。このポリペプチドは、好ましくは Merrifield, 1963, J. Am. Chem. Soc. 85:2149 に記載の固相ペプチド合成によって製造する。

## 【0193】

調製用ディスク-ゲル電気泳動、等電点電気泳動、HPLC、逆相HPLC、ゲル濾過、イオン交換および分配クロマトグラフィー、ならびに向流分配を包含する（但しこれらに限定されない）ポリペプチド精製法は当分野で周知である。幾つかの目的のため、その蛋白が、精製を促進するさらなる配列タグ、例えばポリヒスチジン配列（但しこれに限定されない）を含む組換え系でポリペプチドを生産することが好ましい。次いでこのポリペプチドは、適当な固相マトリックス上のクロマトグラフィーによって宿主細胞の粗製溶解液から精製できる。別法として、本明細書に開示の遺伝子によりコードされているペプチドに対して産生された抗体を精製試薬として使用することもできる。他の精製法もまた可能である。

10

## 【0194】

本発明はさらに、該ポリペプチドの誘導体および相同体を包含する。幾つかの目的のため、該ペプチドをコードしている核酸を、機能的に等価な分子、即ち機能保存的変異体を提供する置換、付加、または欠失によって変化させることができる。例えば、その配列内の1またはそれ以上のアミノ酸残基を類似の性質を持つ別のアミノ酸、例えば正電荷のアミノ酸（アルギニン、リジン、およびヒスチジン）；負電荷のアミノ酸（アスパラギン酸およびグルタミン酸）；極性中性アミノ酸；および非極性アミノ酸に置換できる。

20

## 【0195】

単離されたポリペプチドは、例えば磷酸化、硫酸化、アシル化、またはその他の蛋白修飾により修飾できる。これらはまた、ラジオアイソトープおよび蛍光化合物を包含する（これらに限定されない）、直接的または間接的に検出可能シグナルを提供できる標識によって修飾できる。

## 【0196】

本発明はさらに、本発明に係る多型位置を特異的に認識し、特定の多型を含むペプチドまたはポリペプチドを、その位置に異なる配列を含むペプチドまたはポリペプチドと識別する、抗体を包含する。本発明に係るこのような多型位置特異抗体は、ポリクローナルおよびモノクローナル抗体を包含する。この抗体は、本明細書に開示する遺伝子によりコードされているペプチドを用いて免疫することにより動物宿主において導き出すことができ、または、免疫細胞のインビトロ免疫により製造できる。抗体の導出に使用する免疫原性成分は、ヒト細胞から単離でき、または組換え系で産生できる。この抗体はさらに、適当な抗体コード化DNAを用いてプログラムした組換え系で産生させることもできる。別法として、抗体は、精製した重鎖および軽鎖の生化学的再編成によって組み立てることができる。抗体は、ハイブリッド抗体（即ち、各々が異なる抗原を認識する2組の重鎖/軽鎖組み合わせを含む）、キメラ抗体（即ち、重鎖、軽鎖、または両者が融合蛋白である）、および一価抗体（即ち、第二の重鎖の不変領域に結合した重鎖/軽鎖複合体より成る）を包含する。抗体のFab'およびF(ab)<sub>2</sub>断片を包含するFab断片もまた包含される。上の型の全ての抗体および誘導体を産生する方法は当分野で周知であり、以下により詳細に述べる。例えば、ポリクローナル抗血清を製造し加工する技術はMayer and Walker, 1987, Immunochemical Methods in Cell and Molecular Biology (Academic Press, London) に開示されている。ハイブリドーマによるモノクローナル抗体作製の一般法は、よく知られている。抗体を産生する不死セルラインは細胞融合によって、そしてまた、癌遺伝子DNAによるBリンパ球の直接形質転換、またはエプスタイン-バーウイルスによるトランスフェクションのようなその他の技術によって作り

30

40

50

出すことができる。例えば、Schreier et al., 1980, Hybridoma Techniques; 米国特許第4341761; 4399121; 4427783; 4444887; 4466917; 4472500; 4491632; および4493890号を参照されたい。本明細書に開示の遺伝子によりコードされているペプチドに対して生成されたモノクローナル抗体のパネルを、様々な性質、即ちアイソタイプ、エピトープ親和性等についてスクリーニングできる。

#### 【0197】

本発明に係る抗体は、調製用ディスク・ゲル電気泳動、等電点電気泳動、HPLC、逆相HPLC、ゲル濾過、イオン交換および分配クロマトグラフィー、ならびに向流分配を包含する（但しこれらに限定されない）標準法によって精製できる。抗体の精製法は、例えばThe Art of Antibody Purification, 1989, Amicon Division, W.R. Grace & Co.に開示されている。一般的蛋白精製法は、Protein Purification: Principles and Practice, R.K. Scopes, Ed., 1987, Springer-Verlag, New York, N.Y.に記載されている。

10

#### 【0198】

開示した配列の免疫原性能力と、得られる配列特異的抗体および免疫細胞の性質を判定する方法は、当分野で周知である。例えば、特定の多型配列を含むペプチドに应答して導かれた抗体は、その多型配列を特異的に認識する能力、即ち、その多型配列を含むペプチドまたはポリペプチドに差別的に結合し、そのようにしてこれを、同じ位置に異なる配列を含んでいる類似のペプチドまたはポリペプチドから識別する能力について試験できる。

20

#### 【0199】

##### キット

本明細書に開示するように、本発明は、例えば本明細書に開示の遺伝子の遺伝子座に存在する多型領域のアレル変異体の実体[ここで、この多型領域の特異的アレル変異体は、心血管疾患に関連している]を決定するための診断方法を提供する。好ましい態様では、対象が心血管疾患を発現するおそれがあるか否かの決定に、診断キットを使用できる。次いでこの情報を用いて、例えば係る個体の治療を最適化する。

#### 【0200】

好ましい態様では、このキットは、遺伝子とハイブリダイズし、それにより該遺伝子が心血管疾患のリスクに関連する多型領域のアレル変異体を含むか否かを同定できる、プローブまたはプライマーを含んでいる。このキットは好ましくは、心血管疾患を発現している、またはその素因を有すると患者を診断する際に使用する、説明書をさらに含む。このキットのプローブまたはプライマーは本明細書に記載の任意のプローブまたはプライマーであってよい。

30

#### 【0201】

目的とする多型領域を含む遺伝子の領域を増幅するための好ましいキットは、1または2またはそれ以上のプライマーを含む。

#### 【0202】

##### 抗体に基づく診断方法およびキット

本発明はさらに、生体試料の多型パターンを検出するための、抗体に基づく方法を提供する。この方法は、(i) 抗体と、試料中の抗原性成分との間に安定な抗原抗体複合体が形成され得る条件の下で、試料を1またはそれ以上の抗体調製物と接触させ[ここで抗体調製物の各々は、本明細書に開示の遺伝子によりコードされている蛋白の特定の多型型について特異的である];そして、(ii) 当分野で知られる任意の適当な手段を用いて、工程(i)で形成された抗原抗体複合体があればそれを検出する[ここで、複合体の検出は、試料中にその特定の多型型が存在することを示す]、という工程を含む。

40

#### 【0203】

典型的にはイムノアッセイは、(例えば、抗体との結合について試料中の抗原と競合する

50

）標識化抗体または標識化抗原性成分のいずれかを使用する。好適な標識は、酵素に基づく、蛍光、化学ルミネセンス、放射性、または色素分子を包含するが、これらに限定される訳ではない。例えばビオチンおよびアビジン、ならびに酵素標識化イムノアッセイ、例えば E L I S A 検定を利用するもののよう、プローブ由来のシグナルを増幅する検定もまた知られている。

#### 【0204】

本発明はさらに、抗体に基づく診断適用に好適なキットを提供する。診断キットは典型的には、以下の成分の 1 またはそれ以上を包含する：

#### 【0205】

( i ) 多型特異的抗体： この抗体は前標識されていてよい。これに代わり、抗体を標識せず、標識用成分を別の容器に入れてキットに含め、または二次標識化抗体を提供してもよい；および、

( i i ) 反応成分： このキットはさらに、特定のイムノアッセイプロトコルに必要なその他の適当に包装した試薬および材料、例えば適用可能ならば固相マトリックスおよび標品を含んでいてよい。

#### 【0206】

上に言及したキットは、試験の遂行のための説明書を含んでいてよい。さらに、好ましい態様では、診断キットはハイスループットおよび/または自動化操業に適合させることができる。

#### 【0207】

#### 薬物標的およびスクリーニング法

本発明によると、本明細書に開示の遺伝子から誘導したヌクレオチド配列および本明細書に開示の遺伝子によりコードされているペプチド配列、特に 1 またはそれ以上の多型配列を含む当該ペプチド配列は、心血管薬、即ち心血管疾患の 1 またはそれ以上の臨床症状の処置に有効な化合物を同定するための有用な標的を含む。さらに、特に蛋白が 2 またはそれ以上のサブユニットで構築された多量体蛋白である場合、異なる多型サブユニットの組み合わせは極めて有用である。

#### 【0208】

薬物標的は、( i ) 本明細書に開示の遺伝子から誘導した単離された核酸、および ( i i ) 本明細書に開示の遺伝子によりコードされている単離されたペプチドおよびポリペプチド [ これらの各々は 1 またはそれ以上の多型位置を含む ] を包含するが、これらに限定されない。

#### 【0209】

#### インビトロスクリーニング方法

或る一連の態様では、1 またはそれ以上の多型位置を含む単離された核酸を、配列特異的に被験化合物に結合する能力についてインビトロで試験する。その方法は、

( i ) 多型位置に特定配列を含む第一の核酸および、それと同じ多型位置に異なる配列を持つ以外は第一の核酸と配列が同一である、第二の核酸を提供し；

( i i ) それらの核酸を、結合にとって適当な条件下で多数の被験化合物と接触させ；そして、

( i i i ) 第一または第二の核酸配列のいずれかと選択的に結合する化合物を同定する。

#### 【0210】

本明細書で使用する選択的結合とは、任意の結合パラメータ、例えば結合親和性、結合能、等における任意の測定可能な相違を指す。

#### 【0211】

別の一連の態様では、1 またはそれ以上の多型位置を含む単離されたペプチドまたはポリペプチドを、配列特異的に被験化合物に結合する能力についてインビトロで試験する。そのスクリーニング方法は、

( i ) 多型位置に特定配列を含む第一のペプチドまたはポリペプチドおよび、それと同じ多型位置に異なる配列を持つ以外は第一のペプチドまたはポリペプチドと配列が同一であ

10

20

30

40

50

る、第二のペプチドまたはポリペプチドを提供し；

( i i ) それらのポリペプチドを、結合にとって適当な条件下で多数の被験化合物と接触させ；そして、

( i i i ) 核酸配列のうち一方と選択的に結合する化合物を同定する。

【 0 2 1 2 】

好ましい態様では、ハイスループットスクリーニングプロトコルを用いて、上に開示した遺伝子またはペプチドと配列特異的に結合する能力について、多数の被験化合物を調査する。

【 0 2 1 3 】

被験化合物は合成または天然化合物の大ライブラリーからスクリーニングされる。糖類、ペプチド、および核酸に基づく化合物の無作為および有向合成のため、現在多数の手段が使用されている。合成化合物ライブラリーは、Maybridge Chemical Co. (Trevillet, Cornwall, UK)、Comgenex (Princeton, N.J.)、Brandon Associates (Merrimack, N.H.)、およびMicrosource (New Milford, Conn.) から市販品が入手できる。希少な化学ライブラリーはAldrich (Milwaukee, Wis.) から入手できる。これとは別に、細菌、真菌、植物および動物抽出物の形の天然化合物のライブラリーが、例えばPan Laboratories (Bothell, Wash.) またはMycosSearch (N.C.) から入手でき、または容易に製造できる。加えて、天然および合成により製造したライブラリーおよび化合物は、化学的、物理的および生化学的手段によって容易に修飾できる。

【 0 2 1 4 】

インビボスクリーニング方法

本明細書に開示の遺伝子の多型変異体を発現する無傷の細胞または動物全体を、心血管候補薬を同定するスクリーニング方法に使用できる。

【 0 2 1 5 】

或る一連の態様では、特定の多型パターンを示す個体から永久セルラインを確立する。これとは別に、細胞（哺乳動物、昆虫、酵母、または細菌細胞を包含するがこれらに限定されない）を、適当なDNAの導入により、1またはそれ以上の多型配列を含む遺伝子を発現するようプログラムする。候補化合物の同定は、( i ) 本明細書に開示の遺伝子によりコードされている蛋白の特定多型変異体に対する被験化合物の選択的結合を測定する検定；( i i ) 本明細書に開示の遺伝子によりコードされている蛋白の、測定可能な活性または機能を修飾（即ち、阻害または増強）する、被験化合物の能力を測定する検定；および、( i i i ) 本明細書に開示の遺伝子のプロモーター（即ち調節）領域から誘導した配列の転写活性を修飾（即ち、阻害または増強）する、化合物の能力を測定する検定、を包含する（但しこれらに限定される訳ではない）任意の適当な検定を用いて達成できる。

【 0 2 1 6 】

別の一連の態様では、( i ) 特定の多型位置に異なる配列を有する、本明細書に開示の1またはそれ以上のヒト遺伝子を、トランスジェニック動物のゲノム内に安定に挿入し；そして/または( i i ) 本明細書に開示の内因性遺伝子を不活性化して、特定の多型位置に異なる配列を有する本明細書に開示のヒト遺伝子に置換した、トランスジェニック動物を作製する。例えば、Coffman, Semin. Nephrol. 17: 404, 1997; Esther et al., Lab. Invest. 74: 953, 1996; Murakami et al., Blood Press. Suppl. 2: 36, 1996を参照されたい。このような動物を候補化合物で処置し、心血管状態の1またはそれ以上の臨床マーカーについて監視することができる。

【 0 2 1 7 】

以下は、本発明の例示であるが、本発明の限定を意図したものではない。

材料および方法

10

20

30

40

50



特許出願WO9813523に記載のPyrosequencing（登録商標）法を用いた患者DNAの遺伝子型同定：

【0218】

最初に、SNPのまわりの隣接領域を増幅するためにPCRを計画する。このため、ゲノムDNA（患者試料）2ngを、0,3-1UのQiagen's Hot Star Taq Polymerase（登録商標）と共に75-320bp PCR断片を生成するプライマーセット（20-40pmol）と、総容量20μLで混合する。1つのプライマーを、配列決定プライマーの向きに応じてビオチニル化する。このビオチニル化プライマーの取り込みを強制するため、これを0,8倍で使用する。

【0219】

プライマー設計のため、Oligo 6（登録商標）（Molecular Biology Insights）またはPrimer Select（登録商標）（DNA Star）のようなプログラムを使用する。PCRセットアップをQiagen製のBioRobot 3000（登録商標）によって実施する。PCRはBiometra製T1またはTgradient Thermocyclers（登録商標）で行う。

【0220】

全PCR反応をPSQプレート（登録商標）（Pyrosequencing）に移し、Pyrosequencing由来のSample Prep Tool（登録商標）およびSNP Reagentキット（登録商標）を使用し説明書に従って調製する。

【0221】

Pyrosequencing（登録商標）のための鋳型の調製

PSQ 96 Sample Prep Toolを用いる試料の調製

1. PSQ 96 Sample Prep Tool Coverを以下のようにPSQ 96 Sample Prep Tool上にかぶせる：カバーを机上に置き、磁性ロッドホルダーからハンドルを離すことにより、4個の取り付けロッドを格納し、この磁性ロッドをカバープレートの穴にはめ、カチッという音が聞こえるまでハンドルを押し下げる。こうしてPSQ 96 Sample Prep Toolは使用準備が整った。

【0222】

2. 1つのプレートから別のプレートにビーズを移すため、被蓋したtoolを試料の入ったPSQ 96 Plate内に入れ、ハンドルを磁性ロッドホルダーから離すことにより磁性ロッドを下げる。toolを上下に数回動かす、その後30-60秒間待つ。選ばれた溶液の入った新たなPSQ 96プレートにビーズを移す。

【0223】

3. 磁性ロッドホルダーを持ち上げハンドルと一諸にすることによりビーズを解放する。toolを上下に数回動かしてビーズが解放されたことを確認する。別途記載の無い限り、全ての工程を室温で実施する。

【0224】

PCR産物の固定化：

ビオチニル化PCR産物をストレプトアビジン被覆Dynabeads（登録商標）M-280 Streptavidin上に固定化する。幾つかの試料の平行固定化をPSQ 96プレートで実施する。

【0225】

1. PCR産物、20μlの充分最適化したPCRを25μlの2X BW-緩衝液IIと混合する。Dynabeads 60-150μgを加える。Dynabeadsと2X BW-緩衝液IIの混合物をPCR産物に加え、およそ1xの最終BW-緩衝液II濃度を導くこともまた可能である。

2. 65℃で15分間定速攪拌しつつインキュベートしてビーズの分散を維持する。300bpより長い断片を最適に固定化するため、30分間のインキュベート時間を使用する。

10

20

30

40

50

## 【0226】

## 鎖の分離

4. 鎖の分離のため、PSQ 96 Sample Prep Toolを用いて、固定化試料を伴うビーズを、ウェルあたり50  $\mu$ lの0.50M NaOHを含むPSQ 96 Plateに移す。ビーズを解放する。

## 【0227】

5. およそ1分後、固定化した鎖を伴うビーズを、ウェルあたり99  $\mu$ lの1xアニーリング緩衝液を含むPSQ 96 Plateに移し、良く混合する。

## 【0228】

6. ウェルあたり1xアニーリング緩衝液および3-15 pmoleの配列決定プライマーの混合物45  $\mu$ lを含むPSQ 96 Plateにビーズを移す。 10

## 【0229】

7. PSQ 96 Sample Prep Thermoplateで2分間80 に加熱し、室温に移行させる。

## 【0230】

8. 室温に達した後、配列決定反応を継続する。

## 【0231】

## 配列決定反応

1. 使用する方法(「SNP法」)を選択し、PSQ 96 Instrument Controlソフトウェアに関連情報を入力する。 20

2. カートリッジとPSQ 96 PlateをPSQ 96 Instrumentに装着する。

3. ランを開始する。

## 【0232】

## サービス請負業者による遺伝子型同定

Qiagen Genomics(以前はRapiGene)が、患者試料のSNPの遺伝子型同定のためのサービス請負業者である。彼等の方法はプライマー伸長法に基づくものであり、この方法では、異なるタグで標識した2個の相補的プライマーを、各遺伝子型について設計する。遺伝子型に応じて、ただ1個のプライマーが或るタグと共に伸長する。このタグは質量分析で検出でき、それぞれの遺伝子型の尺度である。この方法は以下の特許に記載されている:「核酸分子の検出と同定 非蛍光分光光度法または電位差測定法によって検出できるタグの使用」(WO9727325)。 30

## 【0233】

## 実施例

## 【表1】

第1表:「良い」および「悪い」血清脂質レベルの定義

	「良い」	「悪い」
LDL-コレステロール[mg/dL]	125-150	170-200
コレステロール[mg/dL]	190-240	265-315
HDL-コレステロール[mg/dL]	60-105	30-55
トリグリセリド[mg/dL]	45-115	170-450
患者数	146	132

40

## 【0234】

患者と対照の人々はインフォームドコンセントに署名した。血液は医学的標準法に従い医師が採取した。

試料は匿名で採集し、患者番号を表示した。

50

DNAはQiagen製キットを用いて抽出した。

【0235】

第2a表：

質量分析を用いる遺伝子型同定に使用したオリゴヌクレオチドプライマー

baySNP番号とは、CA SNPの内部ナンバリングを指す。ゲノム断片の前増幅のため（プライマーEFおよびER）およびその後のSNPのアレル特異的PCRのために、プライマー配列を以下に列挙する。

【0236】

【表2】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
11558_A251C_EF	AAAGAAAGTCAGGATAAAAA	11558
11558_A251C_ER	TTTGGTGAGAGTAAGGAG	
11558_A251C_AR	gggacggtcggtagatTTAGACAGGGGTCTTATT	
11558_A251C_CR	gctggctcggcgaagaTTAGACAGGGGTCTTATG	
1657_C236T_CF	gggacggtcggtagatGCTCTGCTTCTTGGTGCC	1657
1657_C236T_EF	CAGAAATACTCTGCTGTCTG	
1657_C236T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTGAAAACCATCAAGG AA	
1657_C236T_TF	gctggctcggcgaagaGCTCTGCTTCTTGGTGCT	
11652_C251T_EF	CACGAGGTCAGGAAGATG	11652
11652_C251T_ER	GACGGTGTCATAGGAAGAGA	
11652_C251T_CF	gggacggtcggtagatGAGATGAGGGCTCCTGGC	
11652_C251T_TF	gctggctcggcgaagaGAGATGAGGGCTCCTGGT	
6734_A251C_EF	AAGGAATGTTGTAGAGGGA	6734
6734_A251C_ER	AGAAAAAGAAAAGAAAAGGAG	
6734_A251C_AF	gggacggtcggtagatCTTCCCAGTAGTAAATAA	
6734_A251C_CF	gctggctcggcgaagaCTTCCCAGTAGTAAATAC	
1504_C180T_CF	gggacggtcggtagatGTGACTTTTGTTCCCAC	1504
1504_C180T_EF	AACTCGGGGTCCTGGTCT	
1504_C180T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACACAGCGGGTATGGAGGA TG	
1504_C180T_TF	gctggctcggcgaagaGTGACTTTTGTTCCCAT	
11536_C50G_EF	GACCCACCTCCCCCTCCC	11536
11536_C50G_ER	TTGTTTCAGACACTGAGAAGAGCTGTAT	
11536_C50G_CF	gggacggtcggtagatTGCCGCGTCCCTGCCCCC	

【0237】

【表3】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
11536_C50G_GF	gctggctcgggtcaagaTGCCGCGTCCCTGCCCCG	
7363_A94G_EF	TGGTGT TAGGAGAAAAAGTAG	7363
7363_A94G_ER	AAGGGAAGAGGAGAGAGAA	
7363_A94G_AF	gggacggtcggtagatAGGCTGGTTTCCCACACA	
7363_A94G_GF	gctggctcgggtcaagaAGGCTGGTTTCCCACACG	
11001_C286T_EF	TTCCCAAAGACCCACA	11001
11001_C286T_ER	CCTCCACCGCTATCAC	
11001_C286T_CR	gggacggtcggtagatTGGCTGCAGGACGTCCAG	
11001_C286T_TR	gctggctcgggtcaagaTGGCTGCAGGACGTCCAA	
10948_G140T_EF	AAGGACAGGGTCAGGAAAG	10948
10948_G140T_ER	CAGAGGGAGGAAGGAGGT	
10948_G140T_GF	gggacggtcggtagatATGGAGGAGGGTGTCTGG	
10948_G140T_TF	gctggctcgggtcaagaATGGAGGAGGGTGTCTGT	
2353_A194G_AF_	gggacggtcggtagatATGAATCCTTTCCCTTTA	2353
2353_A194G_EF_	GAGCAAAGTCAGCCATCT	
2353_A194G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACACCCTCATTTATCCCTC AAC	
2353_A194G_GF_	gctggctcgggtcaagaATGAATCCTTTCCCTTTG	
10785_C113T_EF	ATACTTCAACCGCATACACA	10785
10785_C113T_ER	GGAGGGGAAATCAGATAAA	
10785_C113T_CR	gggacggtcggtagatAATTGAACCTGTAAATCG	
10785_C113T_TR	gctggctcgggtcaagaAATTGAACCTGTAAATCA	
4018_C251T_EF	CGAGTTAGAGCCAGTCAAG	4018
4018_C251T_ER	GGAGGGAAGAAATCAACA	
4018_C251T_CR	gggacggtcggtagatCATGGGGGCTCTGTGGCG	

10

20

30

40

【 0 2 3 8 】

【 表 4 】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
4018_C251T_TR	gctggctcgggtcaagaCATGGGGGCTCTGTGGCA	
11654_A251G_EF	CGTATCTCTTGCCTTTCTT	11654
11654_A251G_ER	CTTCTCTTATGCCTTCCC	
11654_A251G_AF	gggacgggtcggtagatTTACTTGAAAGGACACCA	
11654_A251G_GF	gctggctcgggtcaagaTTACTTGAAAGGACACCG	
11655_A251C_EF	CGTATCTCTTGCCTTTCTT	11655
11655_A251C_ER	CTTCTCTTATGCCTTCCC	
11655_A251C_AF	gggacgggtcggtagatTTCTGCACTAAAGCTGTA	
11655_A251C_CF	gctggctcgggtcaagaTTCTGCACTAAAGCTGTC	
11637_A162C_EF	AAAGACCCTGAAAACACA	11637
11637_A162C_ER	AACTGACAAAGAACCATTTAC	
11637_A162C_AF	gggacgggtcggtagatGTCCAAAACTAAAAAGA	
11637_A162C_CF	gctggctcgggtcaagaGTCCAAAACTAAAAAGC	
11627_C251T_EF	TTTATCACTACACCCCTACTC	11627
11627_C251T_ER	GACAGACCGACCAATCAC	
11627_C251T_CR	gggacgggtcggtagatCCCTGGGAAGGTTGAGAG	
11627_C251T_TR	gctggctcgggtcaagaCCCTGGGAAGGTTGAGAA	
2463_C479T_EF	GGCGATGGCCAAATAATAAA	2463
2463_C479T_ER	AACTCTCCCGCACAGTCG	
2463_C479T_CR	gggacgggtcggtagatCTCATCCTTCGGATGCTG	
2463_C479T_TR	gctggctcgggtcaagaCTCATCCTTCGGATGCTA	
11456_A251G_EF	GGTTTAGGGGTGGGGTAG	11456
11456_A251G_ER	CTGAGACTGTGGGTCTGG	
11456_A251G_AR	gggacgggtcggtagatCCATGCCCTTGTTACTAT	
11456_A251G_GR	gctggctcgggtcaagaCCATGCCCTTGTTACTAC	

10

20

30

40

【 0 2 3 9 】

【 表 5 】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
4966_A251G_EF	CATTGCTCTTCCTCTCTGT	4966
4966_A251G_ER	GTGTCATCATTCCTTTCTTG	
4966_A251G_AR	gggacggtcggtagatTCAGAGACATGAGTCCAT	
4966_A251G_GR	gctggctcggtcaagaTCAGAGACATGAGTCCAC	
11531_A251G_EF	CTTTGACAGGTGGGGGTG	11531
11531_A251G_ER	TGCACTGAAATAATACTAGGCAGG	
11531_A251G_AR	gggacggtcggtagatGTGCACCGGGGCCAAGGT	
11531_A251G_GR	gctggctcggtcaagaGTGCACCGGGGCCAAGGC	
7075_C182G_EF	TGGCCAAATAATAAACTAACA	7075
7075_C182G_ER	CCATCCCCATAAACTCTC	
7075_C182G_CR	gggacggtcggtagatCTCAGTGCGCCTCGCTCG	
7075_C182G_GR	gctggctcggtcaagaCTCAGTGCGCCTCGCTCC	
6396_C199T_EF	CAGGGCAAAGGGAAGTAG	6396
6396_C199T_ER	GAAAGGTCAAGGCAGGAG	
6396_C199T_CR	gggacggtcggtagatCAAGGAGCAGAGCAAGGG	
6396_C199T_TR	gctggctcggtcaagaCAAGGAGCAGAGCAAGGA	
8480_C71G_EF	CCTAAAAGAGGGTGATAG	8480
8480_C71G_ER	GGAGAAAAGTCCATAAAG	
8480_C71G_CR	gggacggtcggtagatTTTTGAGAATAGTGTAAG	
8480_C71G_GR	gctggctcggtcaagaTTTTGAGAATAGTGTAAC	
4912_A74G_EF	CTTCACTGAGCGTCCGCAGAG	4912
4912_A74G_ER	CCGTCGGCCCCGATTCA	
4912_A74G_AR	CAGGCGAGCCTCAGCCCT	
4912_A74G_GR	CAGGCGAGCCTCAGCCCC	

10

20

30

40

【 0 2 4 0 】

【 表 6 】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
6872_A254G_EF	CATCAAGGCAGACCAA	6872
6872_A254G_ER	GAAGGAGAGCAAAGGG	
6872_A254G_AF	gggacggtcggttagatAAGATACCTAAATAACAA	
6872_A254G_GF	gctggctcggtcaagaAAGATACCTAAATAACAG	
5704_C61T_EF	ACAGCCATAACAGGAGTG	5704
5704_C61T_ER	GGGTIACTCAACCTAAGAGA	
5704_C61T_CR	gggacggtcggttagatGTTCTCTTTGGGAAAACG	
5704_C61T_TR	gctggctcggtcaagaGTTCTCTTTGGGAAAACA	
8138_C251T_EF	TCCTGTTCCCTGTCTCTCTCT	8138
8138_C251T_ER	CATCATCTCTGACTCCTGTG	
8138_C251T_CR	gggacggtcggttagatACTTAACTTTACAGGCGG	
8138_C251T_TR	gctggctcggtcaagaACTTAACTTTACAGGCGA	
10830_A194G_EF	AGAGTTGATAGTCCGAGAGA	10830
10830_A194G_ER	CAGACATTTTGGTAGTGATTG	
10830_A194G_AR	gggacggtcggttagatAAAGTTAGTGAAAGAAGT	
10830_A194G_GR	gctggctcggtcaagaAAAGTTAGTGAAAGAAGC	
8168_A251C_EF	GAAGAGAAGCCAGGAATG	8168
8168_A251C_ER	CCTAGACCCATCCAGAAA	
8168_A251C_AF	gggacggtcggttagatTAATGGAGAGGGGGCCTA	
8168_A251C_CF	gctggctcggtcaagaTAATGGAGAGGGGGCCTC	
9883_A249G_EF	TCCACAACCTCAAAACCAC	9883
9883_A249G_ER	CACAGTCCTGCAAGCTCA	
9883_A249G_AR	gggacggtcggttagatCCGTGGCCGTGGCTCACT	
9883_A249G_GR	gctggctcggtcaagaCCGTGGCCGTGGCTCACC	
11462_G251T_EF	GAGAACAATAAAAGACCAAAAA	11462

10

20

30

40

【 0 2 4 1 】

【 表 7 】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
11462_G251T_ER	TAGCACAATCAACCCAGA	
11462_G251T_GF	gggacggtcggtagatCTGAAAGCTACTGGAAAG	
11462_G251T_TF	gctggctcggtcaagaCTGAAAGCTACTGGAAAT	
8241_A251G_EF	TTTTCTAACCCAGTCTTATTTT	8241
8241_A251G_ER	TGAAATCTGAAGTCTTACACC	
8241_A251G_AF	gggacggtcggtagatTTCTTCCACTTTTTCCAA	
8241_A251G_GF	gctggctcggtcaagaTTCTTCCACTTTTTCCAG	
11248_C225T_EF	TGAGTTGAACAGCACTTGG	11248
11248_C225T_ER	AGGGTAAGGGAGGGAAAA	
11248_C225T_CR	gggacggtcggtagatTGATTCTTTTCGCTTGGCG	
11248_C225T_TR	gctggctcggtcaagaTGATTCTTTTCGCTTGGCA	
11448_A251G_EF	ACAGAAGAACAACAACAAAAC	11448
11448_A251G_ER	TGCGTATGAGGTAAAGAGA	
11448_A251G_AF	gggacggtcggtagatGAAGCTGGGAGTGGTGAA	
11448_A251G_GF	gctggctcggtcaagaGAAGCTGGGAGTGGTGAG	
11449_C251G_EF	ACAGAAGAACAACAACAAAAC	11449
11449_C251G_ER	TGCGTATGAGGTAAAGAGA	
11449_C251G_CF	gggacggtcggtagatATGAGTGAAGCCTGTCTC	
11449_C251G_GF	gctggctcggtcaagaATGAGTGAAGCCTGTCTG	
11450_A251T_EF	ACAGAAGAACAACAACAAAAC	11450
11450_A251T_ER	TGCGTATGAGGTAAAGAGA	
11450_A251T_AR	gggacggtcggtagatGGACCATAATCTTGAAGT	
11450_A251T_TR	gctggctcggtcaagaGGACCATAATCTTGAAGA	
9940_C93T_EF	CATCTCCTGGAAGAACAA	9940

10

20

30

40

【 0 2 4 2 】

【 表 8 】



プライマー名称	プライマー配列	baySNP
9940_C93T_ER	CAAACATAAGTGCATGAAAG	
9940_C93T_CR	gggacggtcggttagatGTCAGGGCCCAATAGGTG	
9940_C93T_TR	gctggctcggtcaagaGTCAGGGCCCAATAGGTA	
11624_C251T_EF	TCGGGAGGTGTAAGTAAG	11624
11624_C251T_ER	CCACAGTCAGAAGAGACAA	
11624_C251T_CR	gggacggtcggttagatAGAGACCCTGGTCCCAAG	
11624_C251T_TR	gctggctcggtcaagaAGAGACCCTGGTCCCAAA	
10388_A251G_EF	CACCCCTATACACATATCC	10388
10388_A251G_ER	GTTTGGAATACATCATTGTC	
10388_A251G_AR	gggacggtcggttagatTATTTTATTGGCTATAT	
10388_A251G_GR	gctggctcggtcaagaTATTTTATTGGCTATAC	
10877_A251C_EF	CCTGTTTCTCAACCTTCTC	10877
10877_A251C_ER	ATGGTCTATGGAACCTAATCT	
10877_A251C_AF	gggacggtcggttagatGCACTGATTCTGCTTCCA	
10877_A251C_CF	gctggctcggtcaagaGCACTGATTCTGCTTCCC	
52_C397G_CR_	gggacggtcggttagatTATTTTATAATGCAAAAG	52
52_C397G_FF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTGAATTGCCAGATTA GTG	
52_C397G_ER_	TCTAAAGTGCTGGGATTG	
52_C397G_GR_	gctggctcggtcaagaTATTTTATAATGCAAAAC	
57_C290T_CR_	gggacggtcggttagatAGCAGCAGGTGGCAAGAG	57
57_C290T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATAACATTAGGGCACAA CC	
57_C290T_ER_	CCCACAAGTAAGGACAGA	
57_C290T_TR_	gctggctcggtcaagaAGCAGCAGGTGGCAAGAA	

10

20

30

40

【 0 2 4 3 】

【 表 9 】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
118_C675T_CF_	gggacggtcggtagatGTGCTGCTATCTGCTTTC	118
118_C675T_EF_	TACCTGTTTCTCCACAC	
118_C675T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAAAAGACAGCCAAAAGA GA	
118_C675T_TR_	gctggctcggtcaagaGTGCTGCTATCTGCTTTT	
152_A587G_AF_	gggacggtcggtagatGGTGGGAGGTTCCAGCCA	152
152_A587G_EF_	GCAGGAAGAAAGCTAGAA	
152_A587G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAAAGGCAGGATAATGACA AC	
152_A587G_TR_	gctggctcggtcaagaGGTGGGAGGTTCCAGCCG	
288_C541G_CR_	gggacggtcggtagatGTGCCCTTCCTCCCGCCG	288
288_C541G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATAGTTTCTGTTCTAA CCTTG	
288_C541G_ER_	GGACTTTTCTCCTGACACT	
288_C541G_TR_	gctggctcggtcaagaGTGCCCTTCCTCCCGCCC	
307_C215T_CR_	gggacggtcggtagatGAGTGGGTGCTGTTCCCG	307
307_C215T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTTACTGCCTCTCTGA CC	
307_C215T_ER_	AGTGTGACCTGCTCTCTT	
307_C215T_TR_	gctggctcggtcaagaGAGTGGGTGCTGTTCCCA	
384_C375G_CR_	gggacggtcggtagatCTCATGTTGCCACTCACG	384
384_C375G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATCCGTTTCCAGGCCAT CT	
384_C375G_ER_	GTCCGTCTTATAGTGCAGGGTGT	
384_C375G_TR_	gctggctcggtcaagaCTCATGTTGCCACTCACC	

10

20

30

40

【 0 2 4 4 】

【 表 1 0 】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
533_A289G_AF_	gggacggtcggtagatCCTGGCCTGGACCCTACA	533
533_A289G_EF_	CTCCTGGAGACGCACGACTCT	
533_A289G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAAACAGCATCGGGAGGTA CA	
533_A289G_GF_	gctggctcggtcaagaCCTGGCCIGGACCCTACG	
542_A402G_AR_	gggacggtcggtagatAGAAATTCCTCCCAACT	542
542_A402G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATGATTGAGCCAGTTGT TT	
542_A402G_ER_	GGGGTGTATTTTGAGAGTG	
542_A402G_GR_	gctggctcggtcaagaAGAAATTCCTCCCAACC	
555_A202G_AF_	gggacggtcggtagatGTGAGAGGGGTTCTGGA	555
555_A202G_EF_	GACTATGCGGAGAAGATG	
555_A202G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACACTTGGCTTGAATAGA GA	
555_A202G_GF_	gctggctcggtcaagaGTGAGAGGGGTTCTGGG	
576_C639T_CF_	gggacggtcggtagatCATCCCTTTTGCAGGAGC	576
576_C639T_EF_	ACCCTTAGAATGAAGTTGAGAG	
576_C639T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGCTTCGTAGACACGTT GAG	
576_C639T_TF_	gctggctcggtcaagaCATCCCTTTTGCAGGAGT	
608_A182G_AR_	gggacggtcggtagatCCTTGGCCTCTGTGAACT	608
608_A182G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACTTATCCAGGGTGATG GT	
608_A182G_ER_	TGTCAGATCCCAGTTCAG	
608_A182G_GR_	gctggctcggtcaagaCCTTGGCCTCTGTGAACC	
614_A150G_AF_	gggacggtcggtagatTCGCAACATCCATGCCAA	614

10

20

30

40

【 0 2 4 5 】

【 表 1 1 】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
614_A150G_EF_	ACACACTTGTCTTGTCTC	
614_A150G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGCTCATCGTTCCTACT AAA	
614_A150G_GF_	gctggctcggtcaagaTCGCAACATCCATGCCAG	
738_A120C_AR_	gggacggtcggtagatGAGGTGAAGAGGAATGTT	738
738_A120C_CR_	gctggctcggtcaagaGAGGTGAAGAGGAATGTG	
738_A120C_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACTCCTTCTCAACGCCA CTTC	
738_A120C_ER_	CCTTCCCCACCAACTCT	
777_C266T_CR_	gggacggtcggtagatTCCACAGGGCCTCTCCG	777
777_C266T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGGGGCAGGCCAGGAGG ATGTA	
777_C266T_ER_	CCTGAGACGCGGACCGT	
777_C266T_TR_	gctggctcggtcaagaTCCACAGGGCCTCTCCA	
1056_A354G_AR_	gggacggtcggtagatGCGGCTGCCCCGTCCTGT	1056
1056_A354G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTGTGTCTATGTGTCT GTGTG	
1056_A354G_ER_	CGGACTTCTCCTTCTTGT	
1056_A354G_GR_	gctggctcggtcaagaGCGGCTGCCCCGTCCTGC	
1275_C307G_CF_	gggacggtcggtagatCCTCCCGCCCTGGGAGAC	1275
1275_C307G_EF_	GAGAAAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG	
1275_C307G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTGGGTTTGGTTTTG TT	
1275_C307G_GF_	gctggctcggtcaagaCCTCCCGCCCTGGGAGAG	
1524_A284C_AF_	gggacggtcggtagatCTCTCAAAGCCCACACAA	1524
1524_A284C_CF_	gctggctcggtcaagaCTCTCAAAGCCCACACAC	

10

20

30

40

【 0 2 4 6 】

【 表 1 2 】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
1524_A284C_EF_	AGAAAAAGAAAAGGAAAAAGA	
1524_A284C_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGGAAAGTTACAAGGCT ATGA	
1583_C491T_CR_	gggacggtcggtagatAGTTGATGGCAATGTATG	1583
1583_C491T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGGGATGAGAACAGAGA GAA	
1583_C491T_ER_	CCAGAAAAGCACAAACAC	
1583_C491T_TR_	gctggctcggtcaagaAGTTGATGGCAATGTATA	
1669_C317T_CR_	gggacggtcggtagatTGATAGGCGCTCAATAAG	1669
1669_C317T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATCAGATAGCAGCAAGA GG	
1669_C317T_ER_	GTGCTTCATTTTCTTCACA	
1669_C317T_TR_	gctggctcggtcaagaTGATAGGCGCTCAATAAA	
1722_C89T_CF_	gggacggtcggtagatACCCCAGGATGCCCACAC	1722
1722_C89T_EF_	GTTTATCCTCCTCATGTCC	
1722_C89T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTTACCTTTTCCACCT CTC	
1722_C89T_TR_	gctggctcggtcaagaACCCCAGGATGCCCACAT	
1757_A210G_AF_	gggacggtcggtagatGGAAACAAACCAAAATGA	1757
1757_A210G_EF_	CCAGCACCCAAAATAAGA	
1757_A210G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACATAAGTTGAAGCCCTC CC	
1757_A210G_GF_	gctggctcggtcaagaGGAAACAAACCAAAATGG	
1765_A240G_AF_	gggacggtcggtagatGGCTTCACGGAGGAAGAA	1765
1765_A240G_EF_	TTAGGAGCTGTGAGGTATG	
1765_A240G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACATAAGATGGAGCAGGGT	

10

20

30

40

【 0 2 4 7 】

【 表 1 3 】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
	AG	
1765_A240G_GF_	gctggctcgggtcaagaGGCTTCACGGAGGAAGAG	
1837_C413T_CF_	gggacgggtcggttagatCTCAGCTTCATGCAGGGC	1837
1837_C413T_EF_	CCCACTCAGCCCTGCTCTT	
1837_C413T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGCATCCTTGGCGGTCT TG	
1837_C413T_TF_	gctggctcgggtcaagaCTCAGCTTCATGCAGGGT	
1862_C109T_CF_	gggacgggtcggttagatCTGGATGTGACGTCTAAC	1862
1862_C109T_EF_	TTGGGGGATGAAGAGGGA	
1862_C109T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAAATGGTGGAATGGAAG ACAGAAC	
1862_C109T_TF_	gctggctcgggtcaagaCTGGATGTGACGTCTAAT	
2000_C349T_CR_	gggacgggtcggttagatAGTATGGTAATTAGGAAG	2000
2000_C349T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACTGACACTGAGCCACA AC	
2000_C349T_ER_	AACTGATGAGCAAGAAGGA	
2000_C349T_TR_	gctggctcgggtcaagaAGTATGGTAATTAGGAAA	
2085_G415T_EF_	GCTTTTTCTTTTCATTACATC	2085
2085_G415T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACACCTCTTTTAGAATCAG AGACA	
2085_G415T_GF_	gggacgggtcggttagatGGTAGTGTTACCAGAAAG	
2085_G415T_TF_	gctggctcgggtcaagaGGTAGTGTTACCAGAAAT	
2093_C229T_CR_	gggacgggtcggttagatGGCTCTCAGCAATCAAAG	2093
2093_C229T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACTTTTGTGTTTGTGTG GG	
2093_C229T_ER_	CTGGTGTGAGGTGTAGTTATG	

10

20

30

40

【 0 2 4 8 】

【 表 1 4 】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
2093_C229T_TR_	gctggctcgggtcaagaGGCTCTCAGCAATCAAAA	
2109_A543G_AR_	gggacggtcggtagatGCAATTCTGCAGTGACAT	2109
2109_A543G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGCATAAACATACCTT GAGTG	
2109_A543G_ER_	CTTCCCTACATAATAACAACAGA	
2109_A543G_GR_	gctggctcgggtcaagaGCAATTCTGCAGTGACAC	
2187_C99T_CR_	gggacggtcggtagatGAGTCCCTAAAGTTGGTG	2187
2187_C99T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACGTAAGTGCCATGAAG AC	
2187_C99T_ER_	AGAAAAGCCAAAGAAAGTG	
2187_C99T_TR_	gctggctcgggtcaagaGAGTCCCTAAAGTTGGTA	
2203_C745T_CF_	gggacggtcggtagatGAAGTAAATTATAGTGAC	2203
2203_C745T_EF_	GTGGGTTTTTGTTTTGTTT	
2203_C745T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACATTTTTGTTGATGGGTT TG	
2203_C745T_TF_	gctggctcgggtcaagaGAAGTAAATTATAGTGAT	
2217_T281G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATAACCTCACCAACCTC AA	2217
2217_T281G_ER_	TGTCACCAATTAACCAGAA	
2217_T281G_GR_	gctggctcgggtcaagaAAAATGACAGCCATGGCC	
2217_T281G_TR_	gggacggtcggtagatAAAATGACAGCCATGGCA	
2284_A220G_AF_	gggacggtcggtagatGGAGGGCAGATCTAGGGA	2284
2284_A220G_EF_	TTGTAAAGGAAACCCTCCC	
2284_A220G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACATTTTCTCCTCCCCCTT CT	
2284_A220G_GF_	gctggctcgggtcaagaGGAGGGCAGATCTAGGGG	

10

20

30

40

【 0 2 4 9 】

【 表 1 5 】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
2290_A404G_AR_	gggacggtcggtagatCACATCAGGAAAAACAGT	2290
2290_A404G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACAGAAGTGACAAGGAT GG	
2290_A404G_ER_	GGTGCTTTGAGTGATGTT	
2290_A404G_GR_	gctggctcggtcaagaCACATCAGGAAAAACAGC	
2297_C272T_CF_	gggacggtcggtagataAAGAAAAAGCCAATGCAC	2297
2297_C272T_EF_	TGCAGTAAGCTGAGATGG	
2297_C272T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGGAGGAGTAGGTTTTG TTTAG	
2297_C272T_TF_	gctggctcggtcaagaAAGAAAAAGCCAATGCAT	
2321_G516T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGGCTCGACGGGTAGGT AAC	2321
2321_G516T_ER_	GGGTCTTGGGTGAGGAACGAC	
2321_G516T_GR_	gggacggtcggtagatAGCCGCCGGTCCCTCTGC	
2321_G516T_TR_	gctggctcggtcaagaAGCCGCCGGTCCCTCTGA	
2354_C145T_CF_	gggacggtcggtagataAACTAGAGAGTACTTGGC	2354
2354_C145T_EF_	CAGAAGCAC'TAGGAAGACAA	
2354_C145T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACATCAAAGAAAACACAGC CA	
2354_C145T_TF_	gctggctcggtcaagaAACTAGAGAGTACTTGGT	
2371_A72C_AR_	gggacggtcggtagatCACCTTTGTTTAAAATCT	2371
2371_A72C_CR_	gctggctcggtcaagaCACCTTTGTTTAAAATCG	
2371_A72C_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACTGCGGTGTAACGGTG TC	
2371_A72C_ER_	CCCTCTCAAATTCCAGTGTTT	

10

20

30

40

【 0 2 5 0 】

【 表 1 6 】



プライマー名称	プライマー配列	baySNP
2376_C302T_CR_	gggacggtcggtagatCTGGTGGGACAGGATGTG	2376
2376_C302T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAAAGAGAAAAGGAAGAAA GAA	
2376_C302T_ER_	CAGGTAACAGGAATGTATG	
2376_C302T_TR_	gctggctcggtcaagaCTGGTGGGACAGGATGTA	
87148_A251C_EF	AAGGAATGTTGTAGAGGGA	6734
87148_A251C_ER	AGAAAAAGAAAAGAAAAGGAG	
87148_A251C_AF	gggacggtcggtagatCTTCCCAGTAGTAAATAA	
87148_A251C_CF	gctggctcggtcaagaCTTCCCAGTAGTAAATAC	

10

## 【0251】

## 第2b表：

Pyrosequencingを用いる遺伝子型同定に使用したオリゴヌクレオチドプライマーbaySNP番号とは、CA SNPの内部ナンバリングを指す。ゲノム断片の前増幅のためおよびpyrosequencing法を用いるSNPの配列決定のために、プライマー配列を以下に列挙する。

20

## 【0252】

## 【表17】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
SP-1755FPy BIO	CCTCCATGTAGGTGCCACGG	1755
SP-1755 R Py	GGCCCTCCAGGATCTGC	
SP-1755 seq Py	GATGCTCACAGGGGAGAAGA	
SP-8816 F Py	AGGGAGCCACGGTGATA	8816
SP-8816 R Py BIO	AGGGCACTCTGCTTGTTATTAGA	
SP-8816 seq Py F	GCCCCTCTGCTCCAAGCG	
SP-1653FPy: BIO	AAGTGAGGGATTATTCATGAC	1653
SP-1653RPy:	TAAGATGCTAACTGTAGGGA	
SP-1653seqPy	GGAAGGCCAACTGAGGAG	
5564 FW	ACTCCACAGGTTTAATTAGT	5564
5564 REbio	AGACAGTGCAGGTTATCTCA	
5564 SQ	ATCCTGGGAAAGGTACT	
5320 FW	TGCTAGGTGCTCGGGATA	5320
5320 REbio	GCACTGGCCAACCTTAATCACT	
5320 SQ	GTAAGAGAGGTTAAGGAAAGC	
1062 FW	GAATGAGGTCCTGTGCGTTT	1062
1062 REbio	ACCACACTTCTCCTCGACCTG	
1062 SQ	CGTTTTGACACAGAAGAT	
SP10811Fint seq	TTCACTTCCAGCTCTACCAT	10811

10

20

30

【 0 2 5 3 】

【 表 1 8 】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
SP10811F	AGATTTACTGAAGTGCGAGGTG	
SP10811RBio	GATCAGAGGCTCACAAAGGTT	
SP4383FPy	CCAGAACAAGAGTCCCTAAACCCAC	4383
SP4383RPy BIO	GGTTCAGGCACTTTTCGTTGAGTT	
SP4383seqPy	CTTACACAGAACGCTGCTGA	
SP-3843FPy	ATTGTTTGAGGCCAGGAGGTAGAAGT	3843
SP-3843RPy BIO	GGGGGAAATTTTGAATGTAGCA	
SP-3843seqPy	TTGCTGTTTTCTATTTTTTGGA	
SNP4527-FW	AAGCAGATAAAGCATATGATG	4527
SNP4527-REbio	GGGTTTCCACAAGCTGAC	
SNP4527-SQ	CAGAAGAAATAGATGCAAAGG	
SNP5019-FWbio	TCCTTGGGTCTCACCGTGTAT	5019
SNP5019-RE	AGCGCAGAAGGGTATAG	
SNP5019-SQrev	CAGTCCTGTGCTGGGGAGAAC	
SNP5093-FW	ATCTGGCATCTTGGCAAACCT	5093
SNP5093-REbio	CCCCACCTTCGTAACAGC	
SNP5093-SQ	CAGAGGCTGCCCTGAAGACAT	
SNP5717-FW	AATGGCAGAAATCCGGAGA	5717
SNP5717-REbio	CCGCAAAGAGCTTGACAATGT	
SNP5717-SQ	GGATATGATCTAAAAAGGGA	
SP5245Rint	CAAGATTGTAAAAGAATAGC	5245
SP5245FBio	TGGGGGCTGCTTAGATGCT	
SP5245R	GATGACGTTTCAATTTTAGGAG	

10

20

30

40

【 0 2 5 4 】

【 表 1 9 】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
SP1574F	CAATGCAGGCCAGGAAAACACT	1574
SP1574RBio	ACCCCCAAAAGACACCAAAAACA	
SP1574Fint	CCCTGGGCAATGAAAAAGT	
SP4838Rint	TGACTAAGAATGTAATGGGGAAGA	4838
SP4838FBio	CAAAGATGACCTTATGGCTCTGA	
SP4838R	GTCTCGGAACATGACCTTTAGT	
SP4856Fint	CTGCAGAAGCTGAGTTACC	4856
SP4856F	CGTGGTCCGGGCTCTTTTGTGCT	
SP4856RBio	GGTGGGGGTCAGGCAGTGG	

10

## 【 0 2 5 5 】

第 3 表 : C A S N P および推定 C A 遺伝子

b a y S N P 番号とは、C A S N P の内部ナンバリングを指す。本発明者等の共同研究で見出された種々の多型を以下に列挙する。さらに、以下の配列セクションに列挙した C A 遺伝子に対し最もホモローガスである遺伝子座の受理番号とその解説を記載する。ホモローガス遺伝子とそれらの受理番号は、当業者ならば G e n b a n k データベースで見出すことができる。

20

## 【 0 2 5 6 】

## 【 表 2 0 】

baySNP	GT	GT	GT	受理	推定CA遺伝子の説明
	11	12	22		
10948	GG	GT	TT	M10065	アポリポ蛋白E
7363	AA	AG	GG	M15887	エンドゼピン (ベンゾジアゼピンレセプターの推定リガンド)
11377	CC	CT	TT	Z82215	第22染色体上のクロニン RP1-6802由来のDNA。MYH9非筋肉型ミオシン重鎖9
1837	CC	CT	TT	J00098	アポリポ蛋白A-IおよびC-III遺伝子
10830	AA	AG	GG	M14162	アポリポ蛋白B-100
777	CC	CT	TT	U63721	エラスチン (ELN) 遺伝子、部分的 cds、および LIM-キナーゼ (LIMK1) 遺伝子
555	AA	AG	GG	U34804	熱安定性フェノールスルホトランスフェラーゼ (STP2)、HAST
11652	CC	CT	TT	AH002776	LDLレセプター
8138	CC	CT	TT	AC002457	7q21由来のBACクローンCTB-60P12、ABCB1 (MDR/TAP)
1765	AA	AG	GG	J05096	Na, K-ATPアーゼサブユニット $\alpha 2$ (ATP1A2) 遺伝子
5019	AA	AT	TT	D00510	カルホペンディンIIの mRNA
2187	CC	CT	TT	U35464	プロテインCインヒビター (PCI-B) mRNA

【 0 2 5 7 】

【 表 2 1 】

10

20

30

40

dbSNP	GT	GT	GT	受理	推定C A遺伝子の説明
11	12	22			
2000	CC	TT	-	P03915	NADH-ユビキノンオキシドレダクターゼ5鎖 (EC1.6.5.3)
11000	CC	CT	TT	Y00839	リソソーム $\alpha$ -グルコシダーゼ (酸マルターゼ) の GAA mRNA
5564	GG	GT	TT	M14584	インターロイキン6 mRNA
2297	CC	CT	-	U36478	フィブリノーゲン $\gamma$ 鎖 / フィブリノーゲン $\alpha$ 鎖遺伝子、遺伝子間領域
10388	AA	AG	GG	AC005021	7q21-q22由来のBACクローン GSI-293C5、PON2
1583	CC	CT	TT	U33317	ディフェンシン6 (HD-6) 遺伝子
11001	CC	CT	TT	Y00839	リソソーム $\alpha$ -グルコシダーゼ (酸マルターゼ) の GAA mRNA
4856	AG	GG	-	L11669	テトラサイクリン輸送体様蛋白
1574	CC	CT	TT	X52889	心臓 $\beta$ ミオシン重鎖の遺伝子
2354	CC	CT	TT	M24736	内皮白血球接着分子1 (ELAM-1)
608	AA	AG	GG	M94363	ラミン B2 (LAMB2) 遺伝子および ppv1 遺伝子配列
11456	AA	AG	GG	AF051427	エストロゲンレセプター $\beta$
6734	AA	AC	-	K03021	組織プラスミノゲン活性化因子 (PLAT) 遺伝子、(エラスチン、LIM-キナーゼ)
5320	AA	AG	GG	J03799	Colin癌腫ラミニン結合蛋白
152	AA	AG	GG	M32670	ITGB3遺伝子、イントロン2、断片C、インテグリン $\beta$ 3 (GpIIIIa)
1755	AA	AG	GG	U35464	プロテインCインヒビター (PCI-B)
4838	AA	AG	GG	L08246	骨髄性細胞分化蛋白 (MCL1)
3843	AA	AT	TT	U12595	腫瘍壊死因子1型レセプター関連蛋白 (TRAP1)
10749	CC	CG	GG	U39487	キサンチンデヒドロゲナーゼ / オキシダーゼ

【 0 2 5 8 】

【 表 2 2 】

baySNP	GT 11	GT 12	GT 22	受理	推定 C A 遺伝子の説明
2203	CC	CT	TT	U16752	サイトカイン SDF-1- $\beta$
1722	CC	CT	TT	D73409	ジアシルグリセロールキナーゼ $\delta$ の mRNA
576	CC	CT	-	D10667	平滑筋ミオシン重鎖の mRNA
8168	AA	AC	CC	Z18951	カヴェオリンの mRNA
2109	AA	AG	GG	Y09912	AP-2 $\beta$ 遺伝子 (転写因子)
11637	AA	AC	CC	M19154	トランスフォーミング増殖因子 $\beta$ 2
1862	CC	CT	TT	M92357	B94 蛋白 mRNA
11073	CC	CG	GG	S87759	蛋白ホスファターゼ 2C $\alpha$
1056	AA	AG	GG	Q16720	カルシウム輸送 ATP アーゼ原形質膜、(カルシウムポンプ)
5245	AA	AG	GG	D86425	オステオニドゲンの mRNA
8241	AA	AG	GG	AF165281	ATP カセット結合輸送体 1 (ABC1)
5093	AA	AG	GG	D26362	プロモドメイン含有 3、BRD3
8480	CC	CG	GG	D83233	PPAR $\gamma$ 2
1275	CC	CG	GG	M55913	腫瘍壊死因子 $\beta$ (TNFB) 遺伝子
118	CC	CT	TT	X64229	dek mRNA (癌遺伝子)
738	AA	AC	CC	X68836	S-アデノシルメチオニンシンセターゼ
8148	AA	AG	GG	U63721	エラスチン (ELN) 遺伝子、部分的 cds、および LIM-キナーゼ (LIMK1) 遺伝子
1657	CC	CT	TT	J02846	組織因子遺伝子
533	AA	AG	GG	X82895	DLG2 (膜蛋白バルミトイル化 2、MPP2)

【 0 2 5 9 】

【 表 2 3 】

baySNP	GT	GT	GT	受理	推定 C A 遺伝子の説明
	11	12	22		
11462	GG	GT	TT	AF051427	エストロゲンレセプター $\beta$ mRNA
5717	AA	AG	GG	M59941	GM-CSF レセプター $\beta$ 鎖 mRNA
1669	CC	CT	TT	M17262	プロトロンビン (F2) 遺伝子
2376	CC	CT	-	X54516	リボ蛋白リパーゼ
11558	AA	AC	CC	AC006312	第 9 染色体、クローム hRPK. 401_6_18
10785	CC	CT	TT	D50678	アポリポ蛋白 E レセプター 2
2085	GG	GT	TT	X82540	アクチビン $\beta$ -C 鎖
614	AA	AG	GG	J04031	メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ-シクロヒドロラーゼ-ホルミルテトラヒドロ葉酸シンセターゼ
11248	CC	CT	-	X60435	下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドの遺伝子 PACAP
6396	CC	CT	TT	X54807	シトクロム P-450 の CYP2C8 遺伝子
9940	CC	CT	TT	X54807	シトクロム P-450 の CYP2C8 遺伝子
2353	AA	AG	GG	AJ246000	白血球接着レセプター、L-セレクチン
52	CC	CG	GG	X69907	ミトコンドリア ATP シンターゼ c サブユニット (P1 型) の遺伝子
1757	AA	AG	GG	J04046	カルモデュリン
1524	AA	AC	CC	AF223404	WNT1 誘導性シグナル伝達経路蛋白 1 (WISP1) 遺伝子
4912	AA	AG	GG	AF022375	血管内皮細胞増殖因子
6957	CC	CT	TT	Y00281	リボフォリン I
8816	CC	CG	GG	U16752	サイトカイン SDF-1- $\beta$ mRNA
1062	AA	AG	GG	AF073308	無症候性聴覚障害蛋白 (DFNA5)、ICERE-1

【 0 2 6 0 】

【 表 2 4 】



baySNP	GT 11	GT 12	GT 22	受理	推定CA遺伝子の説明
2463	CC	CT	TT	AF084225	シトクロム P450 2E1 (CYP2E1) mRNA、部分的 cds
4527	AA	AG	GG	X76228	空胞 H+ ATPアーゼEサブユニット
11531	AA	AG	GG	X52773	レチン酸レセプター様蛋白
11536	CC	CG	GG	AL022721	染色体 6p21.2-21.3 上のクローン 109F14 由来の DNA 配列。PPARD を含む。
10811	AA	AG	GG	D86425	オステオニドゲン
288	CC	CG	GG	X79204	アタキシンの SCA1 mRNA
2371	AA	AC	CC	Q92679	$\beta$ -ミオシン重鎖
4383	AA	AG	GG	X58141	赤血球アデューシン $\alpha$ サブユニットの mRNA
11654	AA	AG	GG	AJ276180	ZNF202
11655	AA	AC	CC	AJ276180	ZNF202
11450	AA	AT	TT	AF050163	リポ蛋白リパーゼ前駆体、遺伝子 cds
11448	AA	AG	GG	AF050163	リポ蛋白リパーゼ前駆体、遺伝子
4018	CC	CT	TT	U49260	メパロナートピロホスファートデカルボキシラーゼ (MPD)
2217	GG	GT	TT	M15395	白血球接着蛋白 (LFA-1/Mac-1/p150, 95 ファミリー) $\beta$ サブユニット mRNA
2321	GG	GT	TT	M29932	$\beta$ -3-アドレナリン作動性レセプター-遺伝子
4966	AA	AG	GG	AF133298	シトクロム P450 (CYP4F8) mRNA
2284	AA	AG	GG	AB021744	凝固因子 XIII A サブユニットの XIII A 遺伝子、プロモーター配列
57	CC	CT	TT	M34175	$\beta$ アダプチン mRNA
11614	CC	CT	TT	AF107885	染色体 14q24.3 クローン BAC270M14 (TGF- $\beta$ 3) 遺伝子

【 0 2 6 1 】

【 表 2 5 】

baySNP	GT	GT	GT	受理	推定CA遺伝子の説明
	11	12	22		
11645	AA	AG	GG	X05839	トランスフォーミング増殖因子-β 前駆体遺伝子エキソン1および5隣接領域(および結合したODS)
384	CC	CG	GG	U12595	腫瘍壊死因子1型レセプター関連蛋白 (TRAP1)mRNA、部分的ods
542	AA	AG	GG	M64082	フラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO1)mRNA
2290	AA	AG	GG	M35672	凝固因子 IX mRNA、部分的ods
2093	CC	CT	TT	X83543	APXL mRNA
11585	GG	GT	TT	AC073593	12 BAC RP11-13J12 (Roswell Park Cancer Institute BAC Library) 完全配列

10

20

30

40

50

【 0 2 6 2 】

第4表: コホート

遺伝子型同定に使用した様々なコホートの名称(第5表で使用)および構成を以下に説明する。

【表 2 6】

コホート	定義
HELD_ALL_GOOD/BAD	良いまたは悪い血清脂質プロフィール（第 1 表に定義の通り）を持つ両性の健康な年配者
HELD_FEM_GOOD/BAD	良いまたは悪い血清脂質プロフィール（第 1 表に定義の通り）を持つ健康な年配者（女性）
HELD_MAL_GOOD/BAD	良いまたは悪い血清脂質プロフィール（第 1 表に定義の通り）を持つ健康な年配者（男性）
CVD_ALL_CASE/CTRL	心血管疾患と診断されたヒトおよび健康な対照（両性）
CVD_FEM_CASE/CTRL	心血管疾患と診断されたヒトおよび健康な対照（女性）
CVD_MAL_CASE/CTRL	心血管疾患と診断されたヒトおよび健康な対照（男性）

10

20

30

40

## 【0 2 6 3】

第 5 表：コホートのサイズおよび C A S N P の p 値

b a y S N P 番号は C A S N P の内部ナンバリングを指す。G T Y P E P および A P V A L は、コホート A と B を比較した時の、カイ二乗検定により得られる p 値を示す。G T Y P E P（遺伝子型の p 値）については、遺伝子型 1 1、1 2 または 2 2 を持つコ

50

ホートA中の患者数（FQ11A、FQ12A、FQ22A）を、コホートB中のそれぞれの患者（FQ11B、FQ12B、FQ22B）と比較して、3×2マトリックスでのカイ二乗検定を得た。A PVAL（アレルのp値）については、それぞれコホートAおよびB中のアレル1および2のアレル数を比較した（2×2マトリックスでのカイ二乗検定）。サイズAおよびB：それぞれコホートAおよびB中の患者数。コホートAおよびBの定義については第4表を参照されたい。

【0264】

【表27】

BAYSNP	GTYPE	A	コホートA	SIZE	FQ11	FQ12	FQ22	コホートB	SIZE	FQ11	FQ12	FQ22
	P	PVAL		A	A	A	A		B	B	B	B
10948	0,02	0,019	HELD_ALL_BAD	107	23	60	24	HELD_ALL_GOOD	125	48	56	21
7363	0,04	0,0149	HELD_ALL_BAD	107	8	44	55	HELD_ALL_GOOD	125	3	40	82
11377	0,0577	0,1103	HELD_ALL_BAD	107	12	62	33	HELD_ALL_GOOD	124	29	61	34
1837	0,0591	0,3602	HELD_ALL_BAD	106	60	33	13	HELD_ALL_GOOD	125	56	58	11
10830	0,0159	0,0036	HELD_ALL_BAD	105	22	47	36	HELD_ALL_GOOD	124	42	58	24
777	0,0631	0,0154	HELD_ALL_BAD	105	68	31	6	HELD_ALL_GOOD	124	96	26	2
555	0,0316	0,2062	HELD_ALL_BAD	103	48	40	15	HELD_ALL_GOOD	125	40	70	15
11652	0,0407	0,5098	HELD_ALL_BAD	104	24	59	21	HELD_ALL_GOOD	124	43	50	31
8138	0,0458	0,0782	HELD_ALL_BAD	100	21	39	40	HELD_ALL_GOOD	124	31	63	30
1765	0,093	0,5287	HELD_ALL_BAD	106	6	21	79	HELD_ALL_GOOD	118	3	37	78

【0265】

【表28】

10

20

30

40

50

BAYSNP	GTYPE	A	コホート A	SIZE	FQ11	FQ12	FQ22	コホート B	SIZE	FQ11	FQ12	FQ22
	P	PVAL		A	A	A	A	B	B	B	B	B
5019	0,0205	0,0069	IIELD_ALL_BAD	92	31	40	21	HELD_ALL_GOOD	109	27	37	45
2187	0,0113	0,8219	CVD_ALL_CASE	105	50	36	19	CVD_ALL_CTRL	74	29	40	5
2000	0,0425	0,0035	CVD_ALL_CASE	105	101	4	0	CVD_ALL_CTRL	74	65	9	0
11000	0,0041	1	CVD_ALL_CASE	104	3	38	63	CVD_ALL_CTRL	74	9	14	51
5564	0,0048	0,0519	CVD_ALL_CASE	104	14	76	14	CVD_ALL_CTRL	74	25	40	9
2297	0,0211	0,0222	CVD_ALL_CASE	104	103	1	0	CVD_ALL_CTRL	74	68	6	0
10388	0,0263	0,0398	CVD_ALL_CASE	104	11	61	32	CVD_ALL_CTRL	74	19	38	17
1583	0,0343	0,0398	CVD_ALL_CASE	104	3	20	81	CVD_ALL_CTRL	74	2	27	45
11001	0,0116	0,795	CVD_ALL_CASE	103	3	38	62	CVD_ALL_CTRL	74	9	16	49
4856	0,0118	0,0123	CVD_ALL_CASE	103	0	103	0	CVD_ALL_CTRL	74	5	69	0
1574	0,0193	0,224	CVD_ALL_CASE	103	3	20	80	CVD_ALL_CTRL	74	0	26	48
2354	0,0406	0,0436	CVD_ALL_CASE	103	74	28	1	CVD_ALL_CTRL	74	64	9	1
608	0,0094	0,0027	CVD_ALL_CASE	103	2	21	80	CVD_ALL_CTRL	73	9	18	46
11456	0,0016	0,0239	CVD_ALL_CASE	99	81	18	0	CVD_ALL_CTRL	74	71	2	1
6734	0,0404	0,0462	CVD_ALL_CASE	102	87	15	0	CVD_ALL_CTRL	71	68	3	0
5320	0,0405	0,0222	CVD_ALL_CASE	101	35	48	18	CVD_ALL_CTRL	72	19	28	25
152	0,0552	0,0373	CVD_ALL_CASE	101	59	37	5	CVD_ALL_CTRL	71	34	26	11
1755	0,0104	0,8179	CVD_ALL_CASE	100	48	33	19	CVD_ALL_CTRL	71	28	38	5
4838	0,0432	0,7409	CVD_ALL_CASE	102	19	58	25	CVD_ALL_CTRL	69	21	26	22

【 0 2 6 6 】

【 表 2 9 】

10

20

30

40

BAYSNP	GTYPE	A	コホート A	SIZE	FQ11	FQ12	FQ22	コホート B	SIZE	FQ11	FQ12	FQ22
	P	PVAL		A	A	A	A		B	B	B	B
3843	0,0167	0,0355	CVD_ALL_CASE	99	44	34	21	CVD_ALL_CTRL	71	17	37	17
10749	0,0647	0,0249	HELD_FEM_BAD	86	48	33	5	HELD_FEM_GOOD	83	33	39	11
2203	0,0074	0,0097	HELD_FEM_BAD	85	6	45	34	HELD_FEM_GOOD	83	4	26	53
1722	0,0308	0,5747	CVD_ALL_CASE	95	22	29	44	CVD_ALL_CTRL	73	12	37	24
576	0,0574	0,0585	HELD_FEM_BAD	85	85	0	0	HELD_FEM_GOOD	83	79	4	0
8168	0,0201	0,1107	HELD_FEM_BAD	84	4	15	65	HELD_FEM_GOOD	83	2	30	51
2109	0,0498	0,0224	HELD_FEM_BAD	85	64	20	1	HELD_FEM_GOOD	82	48	31	3
11637	0,0098	0,0208	HELD_FEM_BAD	82	38	31	13	HELD_FEM_GOOD	83	47	34	2
1862	0,0553	0,0288	HELD_FEM_BAD	85	48	34	3	HELD_FEM_GOOD	80	32	40	8
11073	0,0644	0,0172	HELD_FEM_BAD	83	17	39	27	HELD_FEM_GOOD	82	9	33	40
1056	0,0472	0,0613	HELD_FEM_BAD	83	33	36	14	HELD_FEM_GOOD	81	39	38	4
5245	0,0698	0,0601	CVD_ALL_CASE	96	2	41	53	CVD_ALL_CTRL	68	6	33	29
8241	0,0113	0,0082	HELD_FEM_BAD	81	64	17	0	HELD_FEM_GOOD	81	51	26	4
5093	0,0357	0,0667	CVD_ALL_CASE	90	23	33	34	CVD_ALL_CTRL	72	7	34	31
8480	0,0014	0	CVD_ALL_CASE	86	71	10	5	CVD_ALL_CTRL	74	73	1	0
1275	0,0105	0,0004	CVD_ALL_CASE	81	27	23	31	CVD_ALL_CTRL	34	21	8	5
118	0,0462	0,0509	CVD_MAL_CASE	70	51	19	0	CVD_MAL_CTRL	34	19	13	2
738	0,0062	0,001	CVD_MAL_CASE	69	17	32	20	CVD_MAL_CTRL	34	17	15	2
8148	0,0126	0,182	CVD_MAL_CASE	69	17	42	10	CVD_MAL_CTRL	34	9	12	13

【 0 2 6 7 】

【 表 3 0 】

10

20

30

40

BAYSNP	GTYPE	A	コホート A	SIZE	FQ11	FQ12	FQ22	コホート B	SIZE	FQ11	FQ12	FQ22
	P	PVAL		A	A	A	A		B	B	B	B
1657	0,0382	0,8798	CVD_MAL_CASE	70	22	39	9	CVD_MAL_CTRL	33	14	10	9
533	0,0095	0,0038	CVD_MAL_CASE	68	3	27	38	CVD_MAL_CTRL	34	0	5	29
11462	0,0488	0,06	CVD_MAL_CASE	68	53	15	0	CVD_MAL_CTRL	34	32	2	0
5717	0,0245	0,0646	CVD_MAL_CASE	67	3	40	24	CVD_MAL_CTRL	33	7	18	8
1669	0,0068	0,236	CVD_MAL_CASE	64	4	11	49	CVD_MAL_CTRL	34	0	15	19
2376	0,0473	0,0511	CVD_MAL_CASE	69	66	3	0	CVD_MAL_CTRL	29	24	5	0
11558	0,0168	0,084	HELD_ALL_CASE	49	42	5	2	HELD_ALL_CTRL	43	28	14	1
10785	0,0344	0,0442	HELD_ALL_CASE	49	0	5	44	HELD_ALL_CTRL	43	0	12	31
2085	0,0518	0,0503	HELD_ALL_CASE	49	19	27	3	HELD_ALL_CTRL	43	11	22	10
614	0,0045	0,0083	HELD_ALL_CASE	48	9	17	22	HELD_ALL_CTRL	43	6	4	33
11248	0,0089	0,0351	HELD_ALL_CASE	48	30	18	0	HELD_ALL_CTRL	43	15	28	0
6396	0,0309	0,0387	HELD_ALL_CASE	49	1	5	43	HELD_ALL_CTRL	42	1	13	28
9940	0,0337	0,0419	HELD_ALL_CASE	48	42	5	1	HELD_ALL_CTRL	43	29	13	1
2353	0,0065	0,1234	HELD_ALL_CASE	49	43	3	3	HELD_ALL_CTRL	41	28	12	1
52	0,0207	0,0039	HELD_ALL_CASE	48	13	22	13	HELD_ALL_CTRL	42	23	14	5
1757	0,0223	0,5028	HELD_ALL_CASE	49	7	16	26	HELD_ALL_CTRL	40	0	20	20
1524	0,0509	0,0235	HELD_ALL_CASE	48	1	15	32	HELD_ALL_CTRL	41	6	15	20
4912	0,0153	0,0285	CVD_MAL_CASE	58	3	25	30	CVD_MAL_CTRL	30	8	10	12
6957	0,0613	0,0218	HELD_ALL_CASE	45	5	20	20	HELD_ALL_CTRL	43	11	22	10

【 0 2 6 8 】

【 表 3 1 】

10

20

30

40

BAYSNP	GTYPE	A	コホート A	SIZE	FQ11	FQ12	FQ22	コホート B	SIZE	FQ11	FQ12	FQ22
	P	PVAL		A	A	A	A		B	B	B	B
8816	0,0418	0,0055	CVD_MAL_CASE	60	9	16	35	CVD_MAL_CTRL	27	1	3	23
1062	0,0465	0,0345	CVD_MAL_CASE	56	0	10	46	CVD_MAL_CTRL	31	1	11	19
2463	0,0187	0,0217	HELD_ALL_CASE	49	0	8	41	HELD_ALL_CTRL	37	0	0	37
4527	0,001	0,4255	CVD_MAL_CASE	51	0	23	28	CVD_MAL_CTRL	25	5	5	15
11531	0,0345	0,0622	CVD_FEM_CASE	36	0	18	18	CVD_FEM_CTRL	39	0	10	29
11536	0,0455	0,0272	CVD_FEM_CASE	35	20	13	2	CVD_FEM_CTRL	40	32	8	0
10811	0,0515	0,0354	CVD_FEM_CASE	34	21	11	2	CVD_FEM_CTRL	40	34	5	1
288	0,04	0,0437	CVD_FEM_CASE	33	1	18	14	CVD_FEM_CTRL	39	0	12	27
2371	0,068	0,0432	CVD_FEM_CASE	33	11	19	3	CVD_FEM_CTRL	39	23	15	1
4383	0,0646	0,0594	CVD_FEM_CASE	34	0	9	25	CVD_FEM_CTRL	36	1	17	18
11654	0,009	0,0434	HELD_MAL_BAD	21	1	17	3	HELD_MAL_GOOD	42	2	18	22
11655	0,009	0,0434	HELD_MAL_BAD	21	3	17	1	HELD_MAL_GOOD	42	22	18	2
11450	0,03	0,0046	HELD_MAL_BAD	21	4	9	8	HELD_MAL_GOOD	42	2	10	30
11448	0,0176	0,0076	HELD_MAL_BAD	21	2	9	10	HELD_MAL_GOOD	41	2	5	34
4018	0,0245	0,0071	HELD_MAL_BAD	20	0	6	14	HELD_MAL_GOOD	42	6	21	15
2217	0,0124	0,0211	HELD_MAL_BAD	21	11	10	0	HELD_MAL_GOOD	40	34	6	0
2321	0,0278	0,0335	HELD_MAL_BAD	20	14	6	0	HELD_MAL_GOOD	41	38	3	0
4966	0,0158	0,0114	HELD_MAL_BAD	20	0	11	9	HELD_MAL_GOOD	40	9	24	7
2284	0,0416	0,0114	HELD_MAL_BAD	17	0	2	15	HELD_MAL_GOOD	41	3	16	22

【 0 2 6 9 】

【 表 3 2 】

10

20

30

40



BAYSNP	GTYPE	A	コホート A	SIZE	FQ11	FQ12	FQ22	コホート B	SIZE	FQ11	FQ12	FQ22
	P	PVAL		A	A	A	A		B	B	B	B
57	0,0065	0,0063	HELD_FEM_CASE	33	16	16	1	HELD_FEM_CTRL	23	20	3	0
11614	0,0531	0,0634	HELD_FEM_CASE	33	0	10	23	HELD_FEM_CTRL	23	4	6	13
11645	0,0533	0,0623	HELD_FEM_CASE	33	0	2	31	HELD_FEM_CTRL	23	0	6	17
384	0,0618	0,0212	HELD_FEM_CASE	33	13	15	5	HELD_FEM_CTRL	23	3	12	8
542	0,0003	0,0001	HELD_MAL_CASE	16	2	8	6	HELD_MAL_CTRL	20	0	1	19
2290	0,0298	0,0007	HELD_MAL_CASE	16	10	0	6	HELD_MAL_CTRL	20	19	0	1
2093	0,0301	0,0043	HELD_MAL_CASE	16	9	1	6	HELD_MAL_CTRL	20	18	0	2
11585	0,0533	0,0508	HELD_MAL_CASE	16	8	8	0	HELD_MAL_CTRL	20	6	8	6

10

20

30

40

【 0 2 7 0 】

第 6 表：相対的リスクに対する C A S N P の遺伝子型の相関

特定の患者の遺伝子型同定から診断上の結論を引き出すため、本発明者等は、各 S N P の可能な 3 つの遺伝子型について相対リスク R R 1、R R 2、R R 3 を算出した。遺伝子型の頻度を、

【 表 3 3 】

	遺伝子型 1	遺伝子型 2	遺伝子型 3
症例	N11	N12	N13
対照	N21	N22	N23

として、

【表 3 4】

$$RR1 = \frac{N11}{N21} / \frac{N12 + N13}{N22 + N23}$$

$$RR2 = \frac{N12}{N22} / \frac{N11 + N13}{N21 + N23}$$

$$RR3 = \frac{N13}{N23} / \frac{N11 + N12}{N21 + N22}$$

10

を算出する。

【0 2 7 1】

ここで、症例および対照の集団はそれぞれ任意の症例 - 対照 - 群の対、または悪い（症例） - 良い（対照） - 群の対を表す。RR1 > 1、RR2 > 1、およびRR3 > 1の値は、それぞれ遺伝子型 1、遺伝子型 2、および遺伝子型 3 を持つ個体についてのリスクの増大を示す。例えば、RR1 = 3 とは、遺伝子型 2 または 3 を持つ個体に比して、遺伝子型 1 を持つ個体のリスクが 3 倍であることを示す（相対リスク算出および統計学の詳細な説明は、Biostatistics, L.D. Fisher and G. van Belle, Wiley Interscience 1993に見出すことができる）。bay SNP 番号は、CA SNP の内部ナンバリングを指し、配列表に見出すことができる。

20

【0 2 7 2】

【表 3 5】

30

BAVSNP	IGTYPE1	IGTYPE2	IGTYPE3	RR1	RR2	RR3	FREQ1_A	FREQ2_A	FREQ3_A	FREQ1_B	FREQ2_B	FREQ3_B
52	CC	CG	GG	0.56	1.27	1.49	13	22	13	23	14	5
57	CC	CT	TT	0.52	1.83	1.72	16	16	1	20	3	0
118	CC	CT	TT	1.3	0.84	0	51	19	0	19	13	2
152	AA	AG	GG	1.19	1	0.51	59	37	5	34	26	11
288	CC	CG	GG	2.22	1.68	0.56	1	18	14	0	12	27
384	CC	CG	GG	1.63	0.9	0.59	13	15	5	3	12	8
533	AA	AG	GG	1.52	1.44	0.66	3	27	38	0	5	29
542	AA	AG	GG	2.43	3	0.26	2	8	6	0	1	19
555	AA	AG	GG	1.39	0.68	1.13	48	40	15	40	70	15
608	AA	AG	GG	0.3	0.9	1.38	2	21	80	9	18	46
614	AA	AG	GG	1.17	1.83	0.55	9	17	22	6	4	33
738	AA	AC	CC	0.66	1.03	1.5	17	32	20	17	15	2
777	CC	CT	TT	0.73	1.26	1.67	68	31	6	96	26	2
1056	AA	AG	GG	0.84	0.93	1.65	33	36	14	39	38	4
1062	AA	AG	GG	0	0.68	1.56	0	10	46	1	11	19
1275	CC	CG	GG	0.7	1.07	1.36	27	23	31	21	8	5
1524	AA	AC	CC	0.25	0.89	1.42	1	15	32	6	15	20
1574	CC	CT	TT	1.74	0.69	1.33	3	20	80	0	26	48
1583	CC	CT	TT	1.03	0.66	1.45	3	20	81	2	27	45
1657	CC	CT	TT	0.85	1.39	0.7	22	39	9	14	10	9
1669	CC	CT	TT	1.57	0.57	1.44	4	11	49	0	15	19
1722	CC	CT	TT	1.19	0.68	1.27	22	29	44	12	37	24
1755	AA	AG	GG	1.15	0.69	1.44	48	33	19	28	38	5
1757	AA	AG	GG	1.95	0.71	1.06	7	16	26	0	20	20
1765	AA	AG	GG	1.43	0.71	1.25	6	21	79	3	37	78

【 0 2 7 3 】

【 表 3 6 】

10

20

30

BAYSNP	GTTYPE1	GTTYPE2	GTTYPE3	RR1	RR2	RR3	FRED1_A	FRED2_A	FRED3_A	FRED1_B	FRED2_B	FRED3_B
1837	CC	CT	TT	1.29	0.7	1.21	60	33	13	56	58	11
1862	CC	CT	TT	1.38	0.82	0.51	48	34	3	32	40	8
2000	CC	TT		1.98	0.51	0	101	4	0	65	9	0
2085	GG	GT	TT	1.31	1.08	0.4	19	27	3	11	22	10
2093	CC	CT	TT	0.43	2.33	2.1	9	1	6	18	0	2
2109	AA	AG	GG	1.5	0.7	0.48	54	20	1	48	31	3
2187	CC	CT	TT	1.15	0.71	1.43	50	36	19	29	40	5
2203	CC	CT	TT	1.2	1.54	0.62	5	45	34	4	26	53
2217	GG	GT	TT	0.39	2.55	0	11	10	0	34	6	0
2284	AA	AG	GG	0	0.3	4.26	0	2	15	3	16	22
2290	AA	AG	GG	0.4	0	2.49	10	0	6	19	0	1
2297	CC	CT		4.22	0.24	0	103	1	0	68	6	0
2321	GG	GT	TT	0.4	2.48	0	14	6	0	38	3	0
2353	AA	AG	GG	1.92	0.33	1.4	43	3	3	28	12	1
2354	CC	CT	TT	0.72	1.41	0.86	74	28	1	54	9	1
2371	AA	AC	CC	0.55	1.52	1.7	11	19	3	23	15	1
2376	CC	CT		1.96	0.51	0	66	3	0	24	5	0
2463	CC	CT	TT	0	1.9	0.53	0	8	41	0	0	37
3843	AA	AT	TT	1.43	0.73	0.94	44	34	21	17	37	17
4018	CC	CT	TT	0	0.56	2.66	0	6	14	6	21	15
4383	AA	AG	GG	0	0.61	1.74	0	9	25	1	17	18
4527	AA	AG	GG	0	1.41	0.93	0	23	28	5	5	15
4838	AA	AG	GG	0.75	1.37	0.86	19	58	25	21	26	22
4887	AA	AC	CC	0	0.36	3.1	0	3	13	1	11	8
4912	AA	AG	GG	0.38	1.15	1.17	3	25	30	8	10	12
4966	AA	AG	GG	0	0.87	2.25	0	11	9	9	24	7
5019	AA	AT	TT	1.25	1.24	0.6	31	40	21	27	37	45

【 0 2 7 4 】

【 表 3 7 】

10

20

30

BAYSNP	GTYP1	GTYP2	GTYP3	RR1	RR2	RR3	FREQ1_A	FREQ2_A	FREQ3_A	FREQ1_B	FREQ2_B	FREQ3_B
5093	AA	AG	GG	1.51	0.82	0.91	23	33	34	7	34	31
5245	AA	AG	GG	0.41	0.91	1.23	2	41	53	6	33	29
5320	AA	AG	GG	1.17	1.16	0.66	35	48	18	19	28	25
5564	GG	GT	TT	0.55	1.45	1.05	14	76	14	25	40	9
5717	AA	AG	GG	0.42	1.07	1.19	3	40	24	7	18	8
6396	CC	CT	TT	0.93	0.45	2.02	1	5	43	1	13	28
6734	AA	AC		0.67	1.48	0	87	15	0	68	3	0
6957	CC	CT	TT	0.56	0.88	1.55	5	20	20	11	22	10
7363	AA	AG	GG	1.62	1.23	0.73	8	44	55	3	40	82
8138	CC	CT	TT	0.88	0.76	1.47	21	39	40	31	63	30
8148	AA	AG	GG	0.97	1.41	0.59	17	42	10	9	12	13
8168	AA	AC	CC	1.34	0.59	1.5	4	15	85	2	30	51
8241	AA	AG	GG	1.54	0.74	0	64	17	0	51	26	4
8480	CC	CG	GG	0.53	1.78	1.91	71	10	5	73	1	0
8816	CC	CG	GG	1.36	1.3	0.7	9	16	35	1	3	23
9940	CC	CT	TT	1.97	0.47	0.95	42	5	1	29	13	1
10386	AA	AG	GG	0.58	1.13	1.17	11	61	32	19	38	17
10749	CC	CG	GG	1.37	0.84	0.59	48	33	5	33	39	11
10785	CC	CT	TT	0	0.5	1.99	0	5	44	0	12	31
10811	AA	AG	GG	0.56	1.73	1.48	21	11	2	34	5	1
10836	AA	AG	GG	0.58	0.95	1.47	22	47	36	42	58	24
10848	GG	GT	TT	0.52	1.28	1.2	23	60	24	48	56	21
11006	CC	CT	TT	0.41	1.4	0.86	3	38	63	9	14	51
11001	CC	CT	TT	0.41	1.33	0.9	3	38	62	9	16	49
11073	CC	CG	GG	1.38	1.14	0.71	17	39	27	9	33	40
11246	CC	CT		1.7	0.59	0	30	18	0	15	28	0
11377	CC	CT	TT	0.59	1.21	1.09	12	62	33	29	61	34

【 0 2 7 5 】

【 表 3 8 】

10

20

30

BAYSNP	GTYPE1	GTYPE2	GTYPE3	RR1	RR2	RR3	FREQ1_A	FREQ2_A	FREQ3_A	FREQ1_B	FREQ2_B	FREQ3_B
11448	AA	AG	GG	1.53	2.57	0.37	2	9	10	2	5	34
11450	AA	AT	TT	2.24	1.74	0.4	4	9	8	2	10	30
11456	AA	AG	GG	0.62	1.7	0	81	18	0	71	2	1
11462	GG	GT	TT	0.74	1.35	0	53	16	0	32	3	0
11531	AA	AG	GG	0	1.68	0.6	0	18	18	0	10	29
11536	CC	CG	GG	0.59	1.52	2.21	20	13	2	32	8	0
11558	AA	AC	CC	1.89	0.44	1.26	42	5	2	28	14	1
11585	GG	GT	TT	1.57	1.25	0	8	8	0	6	8	6
11614	CC	CT	TT	0	1.09	1.28	0	10	23	4	6	13
11637	AA	AC	CC	0.81	0.94	1.88	38	31	13	47	34	2
11645	AA	AG	GG	0	0.39	2.58	0	2	31	0	6	17
11652	CC	CT	TT	0.72	1.43	0.86	24	59	21	43	50	31
11654	AA	AG	GG	1	3.4	0.25	1	17	3	2	18	22
11655	AA	AC	CC	0.25	3.4	1	3	17	1	22	18	2

【配列表】

10

20

30

## SEQUENCE LISTING

<110> Bayer AG

<120> Single Nucleotide Polymorphisms predicting Cardiovascular Disease  
and Medication Efficacy

<130> 187812

10

<160> 94

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

20

<211> 623

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (140) .. (140)

30

<223> BaySNP 10948, G140T

<400> 1

gagtccagat cccagcccc ctctccagat tacattcatc caggcacagg aaaggacagg	60
gtcaggaaag gaggactctg ggcggcagcc tccacattcc ccttccacgc ttggccccca	120
gaatggagga ggggtgtctgk attactgggc gaggtgtcct ccttctctgg ggactgtggg	180
gggtggtcaa aagaccteta tgccccacct ccttctctcc ttgacctgc tgtgacctggg	240
gcagggggag aacagcccac ctctgtgactg ggggctggcc cagcccgccc tatccctggg	300
ggagggggcg ggacaggggg agccctataa ttggacaagt ctgggatact tgagtcctac	360
tcagccccag cggaggtgaa ggacgtcctt cccagggagc cggtgagaag cgcagtggg	420
ggcacgggga tgagctcagg ggcctctaga aagagctggg accctgggaa cccctggcct	480

40

ccaggtagtc tcaggagagc tactcgggggt cgggcttggg gagaggagga gcgggggtga 540  
 ggcaagcagc aggggactgg acctgggaag ggctgggcag cagagacgac ccgaaccgct 600  
 agaaggtggg gtggggagag cag 623

<210> 2

<211> 432

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

10

<220>

<221> variation

<222> (94)..(94)

<223> BaySNP7363, A94G

20

<400> 2  
 gtgcttttag aaaaggcata aatggtgtta ggagaaaaag taggtggccc ggttttttcc 60  
 cattctggca caggtcaggc tggtttccca caactgcccc attgactttg tttctctccc 120  
 tcttccctta cacttcataa tgaagactct ttcactactg ggtttcacaa atgagagaaa 180  
 ttgattagaa caattacott tcagctcatt ccaggcatcc cacttggcct tgccogtgaa 240  
 gtccaacatc ccggggccgtt cttaaacaag ggaagaaaag gcattagatc tggttcaaat 300  
 tctaatggag aacttgatca accttcttgc cataaatgcc atcttctatt acaoctgttc 360  
 cttctaggct ctgtcatggg gttaaataagg tctagtagag tgggttctgc cctaagaaaa 420  
 ccaatgtatg cc 432

30

<210> 3

<211> 1413

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

40

<220>

<221> variation

<222> (146)..(146)

<223> BaySNP 11377, C146T



&lt;400&gt; 3

agaagcacca ttctcaggc gaggcagacc ttttgcagac cacagctgct tccacctgaa 60  
 ctttacagca gaccattgtg cctgccccgg gacacagtcc caccatccc cegctgctg 120  
 gcaagggcca gcaacacaac gtttaygctc tctcactctc ctggccttgg ccagttcaaa 180  
 gccttttgtg ccatcacaga gttccgagca acagtccaat cccaaggca ggaagacca 240  
 ggaacggcca tgacaacgaa ttaacaacat gggaaagcca ggggcaggag ggtgaaccga 300  
 ccatgtcacc caaggccacg ctgggcacgt ctgggatgcc ctgtaactac ttactgactg 360  
 acacacacca ccgcctttct gcaagatccg acctcgccac acctgacaaa actcccagga 420  
 cacctgacat tggtcagtc gtgctggcgc aggtgtaggc accaaatgtc ttgttttgta 480  
 gctagggcca caaatctctg tctataaaca tgctctgtct ctccacctgg accgccaggg 540  
 catccagtaa caggataatg tcaaaacctc ctggcattct ggcaccttct gtcacctacc 600  
 tccacggcct aatccaaggc actacatgct gtgatgcccc acccgtgccc acggcagaca 660  
 gcaactaatc atctcagaat tctgcatcg agtctcaaat ccttgccagc acagggctcc 720  
 aggcagccac tactgatcga tgggagatga cactcaaagt aaaactaatc tgcaatgctt 780  
 agtcagtag ttcttaactg ggaataatct tgccccccac ggaaacttga tggcaatgtc 840  
 tgagaatatt tttggttgct acaactggag aggggaagggtg tagctggcac caagtgaata 900  
 gaggccacga tgctgctaaa aatcctacag tgctcaggaa gatccccccac cccaacaga 960  
 gaatcatcca gcctcaaata tcaactagtgc caagagttag aatccctggc ttagtctgac 1020  
 aataggtgag tgacatataa tttatcctcc aaactgggat gcttctgaaa gtgaaagaga 1080  
 gtgctattaa taataactgt ggaacaacag gcataaatca ggactgtaca ggcaaaccag 1140  
 tcaactgaac agataaaggc agatggaggt cccaggaag ggtcaaagag ctctctctct 1200  
 acaagtcccc agacagagcc accaactgcc ccgtttggca gaataaatgc tagtatgtca 1260  
 taaggcacag ccagctcagg aaggaaatct ttgtctagtt cttgtttaaa gaaaaagcac 1320  
 aaaaggaaact ttccggctgt gccttttaag atgtaagtgg cagagaacaa atctgtttcc 1380  
 ctcaaagcca ggggggcagc atgcactaag act 1413

10

20

30

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 527

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

40

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (413)..(413)

&lt;223&gt; BaySNP 1837, C413T

&lt;400&gt; 4

ctcaccagtc ccccttctga gagcccgat gagcagggag ccggccccta ctccttctgg 60  
 cagaccagc taagggttcta ccttaggggc cagccacct cccagggag ggtccacag 120  
 gcatggggac ctgggggtgcc cctcacagga cacttcttg caggaacaga ggtgccatgc 180  
 agccccgggt actccttggt gttgcccctc tggcgctcct ggctctgcc cgtaagcact 240  
 tgggtgggact gggctggggg caggggtggag gcaacttggg gatcccagtc ccaatgggtg 300  
 gtcaagcagg agcccagggc tegtccagag gccgatccac cccactcagc cctgctcttt 360  
 cctcaggagc ttcagaggcc gaggatgcct ccttctcag cttcatgcag ggytacatga 420  
 agcacgccac caagaccgcc aaggatgcac tgagcagcgt gcaggagtcc caggtggccc 480  
 agcaggccag gtacaccgc tggcctcct cccatcccc cctgcc 527

10

20

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 607

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

30

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (194)..(194)

&lt;223&gt; BaySNP 10830, A194G

&lt;400&gt; 5

aaatccaaag gcagtgaggg tagttttcag catgctttct ttaggaaggt agttatttgg 60  
 atcaaatata agattccctt ctattttggc tgaggctggg tcaagtgatg gaagagaaac 120  
 agattttag agttgatagt tccgagagaa ttttctgaag tccatgacag ttggaagttg 180  
 agattctttc agacttctt tcaactaact tttcagacta gataagaaga agtatatttt 240  
 gagctgacac accatgttat tatcctttga ctcttgacc ccaagtaa atggatttcc 300

40

```

aatcactacc aaaatgtctg gatttcattg accctaagtc tttgggtcta gatctgctac 360
acatttgcac aagtgtttgt ttcagaagca agggcagaca gtggctatgc caaacctag 420
ggttggaatt ccagctcagg gcctcagtg gtatatgggg tgaatagctc ttacttactc 480
ttggatatcc aattctttctg agttcaagat attggcaata tgggaagcca caaagttctt 540
cacttgctca ttctgttccc atggtagaat ttggacaatt ttgttaatat ctgcctgtga 600
aggactc 607

```

&lt;210&gt; 6

10

&lt;211&gt; 587

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

20

&lt;222&gt; (202)..(202)

&lt;223&gt; BaySNP 555, A202G

&lt;400&gt; 6

```

tggagcctcc ccataggcac tcggggcctc ccttgggatg agactccagc ttgctccct 60
gccttccctcc ccagggcatg gctggggact ggaagaccac cttaccctg gcgcagaatg 120
agcgcttoga tgcggactat gcggagaaga tggcaggctg cagcctcagc ttccgctctg 180
agctgtgaga ggggttccctg grgtcactgc agagggagtg tgcgaatcaa gcctgaccaa 240
gaggctccag aataaagtat gatttgtgtt caatgcagag tctctattcc aagccaagag 300
aaaccctgag ctgaaagagt gatcgcccac tggggccaaa tacggccacc tccccgctcc 360
agctcctcaa cttgccctgt ttggagaggg gagagggtct ggagaagtaa aaccaggag 420
acgagtagag ggggaatgtg tttaatocca gcacgtcctc tgctgtcctg ccctgtgtcg 480
ttgggggatg gcgagtctgc caggcgcat cactttttct tgggttcctt acaagccacc 540
acgtatctct gagccacatt gaggggaggg gaatagccat ctgcata 587

```

30

40

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 2090

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

10

&lt;222&gt; (1429)..(1429)

&lt;223&gt; BaySNP 11652, C1429T

&lt;400&gt; 7

cgacacctgc agccagctct gcgtgaacct ggaggggtggc tacaagtgcc agtgtgagga 60

aggcttccag ctggaccccc acacgaaggc ctgcaaggct gtgggtgagc acgggaaggc 120

ggcgggtggg ggcggcctca ccccttgacg gcagcagtggt tgggggagtt tcatcctctg 180

aactttgcac agactcatat cccctgaccg ggaggctggt tgcctctgag ggctctggca 240

ggggagttctg ccgccctggt aggacttggg cttgccaggg ggatgcctgc atatgtccta 300

gtttttggga atatccagtt aacggaaccc tcagccctac tgggtggaaca ggaacoggct 360

ttcctttcag ggacaacctg gggagtgcact tcaaggggtt aaagaaaaaa aattagctgg 420

gcatggtgcc acacacctgt ggtcccagct actcagaagg ctgaggcggg aggattgctt 480

gagggcagga ggattggttg atcctccac ctcagcctcc ggagtagctg ggacctcagg 540

tgcagccac tatgcctggc taattttctt tttccttttt tttttttttt cgagacggag 600

tctcgctctg ttgccaggc tggagtgcag tggcaggatc tcggctcact gcaagctccg 660

cctcccggtt tcacgccatt ctctgcctc agcctcccca gtagctggga ctacaggagc 720

ccgccactgc accaggccaa tttttttgta ttttttagtag agacgggggtt tcaactgtgtt 780

agccaggatg gtctcgatct cctgacttog tgatccgcc acctcggcct tccaaagtgc 840

tcggattaca ggcgtgagcc actgcgcca gcogctaatt ttcataattt tagtaaaaac 900

agggtttcac catgttggcc aggctagtct tgaactcctg aacccaagtg atcctcctgc 960

cttggcctcc caaagtgcgt ggattacaga caccacacct ggctattatt attttttaga 1020

gacaggggtg tgcctctatct tccagcctgt agtgcagtgc agcctccatc atagctcgct 1080

gcagccttga cctcctgggt tcacgtgate gtccgccta agcctctgga ggagctggga 1140

gtaactggaat gtgccaccat gcctgggtta tttttttttt tttttttttt gagacagagt 1200

ctcattctgt caccaggtt ggagtgcgtt ggtgcgatct tggcttactg aaacctccac 1260

20

30

40

ctcccaggtt ccagcaattc tcoctgectca cccttctgag tagctgggat tacaggttcc 1320  
ggctaccaaa cctggctagt ttttgtatgt ttagtagaga cagggtttca ccatgttggt 1380  
gaggctggtc tcgattctcc cgcctcagcc tcccaaagtg ctgggattac aggcttgagc 1440  
caccgtgcct ggcttttttt tttttttttt ttttttgtgg caataaggto tcattgtctt 1500  
gccaggcta gccttatgct cctagcctca agtgatcctc ctccctcagc ctcccaaagt 1560  
gctgggatta caggtgggog ccactgtgcc tgttcccggt gggagggtctt ttccaccctc 1620  
tttttctggg tgctctctct ggctcagccg caccctgcag gatgacacaa ggggatgggg 1680  
aggcactctt gggtccatcg acgggtcccc tctgaccccc tgacctcgct ccccggaacc 1740  
ccaggctcca tcgctacct cttcttcacc aaccggcacg aggtcaggaa gatgacgctg 1800  
gaccggagcg agtacaccag cctcatcccc aacctgagga acgtgggtcg tctggacacg 1860  
gagtgggcca gcaatagaat ctactggtct gacctgtccc agagaatgat ctgcagggtga 1920  
gcgtcgcccc tgctgcagc cttggcccgc aggtgagatg agggctctct gygctgatgc 1980  
ccttctctcc tcoctgocca gcaccagct tgacagagcc caaggcgtct cttcctatga 2040  
cacgctcatc agcagggaca tccaggcccc cgacgggctg gctgtggact 2090

10

20

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 628

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

30

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (487)..(487)

&lt;223&gt; BaySNP 8138, C487T

&lt;400&gt; 8

aatcataaaa acctacctgt gtctgaatct gtttctctct ccttctttcc agttatgaca 60  
gagtttttagt cttaagacta atcattcata ctttggctcc tatctctctc gccttctcag 120  
ggaccttaca tcattattac cactcattct cttctgtatc ttccatcttt ccctctcaac 180  
tggtatctgtc ccattggcat tgacacatca aggcactgat gcccttcatt gagccacccc 240  
tgccagctcc cttcacacac aaaagtggcc tttgcgttct gtcttgattt cgccattgac 300  
ttagttctca acctattgaa gtttggctcc tgttctgtc tctctctaca ttcagtggac 360

40

```

attttaaaat tctatcttga tctctcagca gcacttagac tttctcctat attttttgta      420
tttgcttctg ttatgtcacg gtttgctgat tttcctccag ctctttggct tttctctgtg      480
ctgcccycgc ctgtaaagtt aagttcctca accccttato acaggagtca gagatgatgt      540
ggacattcct atagttccac aaagccattt tcaaattttt tttattctca tgcaaaactcc      600
tttgtcattt gagtttcatt ctgcataa                                          628

```

<210> 9

<211> 1279

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

10

<220>

<221> variation

<222> (240) .. (240)

<223> BaySNP 1765, A240G

20

<400> 9

```

gtatctgtgt gtctgtgtct gtgtgtgtgt gagtgtgtgt ccttgaccac gtgtttotcca      60
taggcgggga gtcctgcagt tactcatgga tgagtacctg tgtttgtgtc tcagcaggca      120
aatTTgtaaa tgtacaagcc ttcaagcctg cacaagcata aatgtcactg tgtgggggtg      180
cttgagagtc tgtgagcctg cccttaggag ctgtgaggta tgggcttcac ggaggaagar      240
gtcatagctg caggaagata tactgtcttg ggaccttcag ctgcatcttg acatctctgg      300
ctcccatgg aaagggcatc cctagctgag atgcaggacc tctgagaaga ggcaggggtt      360
aaaggatcag ataagccctc catttcccc atocaagtga agagagaagg aggggaggta      420
gccccctacc ctgctccatc ttagagcaag gtagaccag ctcaggaggt cttgcttggg      480
aagtgatgag accttgactt ttccagtctg tctttttccc ctagcaccoc caaactcccc      540
ttaatcacca tctaagttg ctgtgggtga tgcaatagca agatgaggag cagatctggg      600
ctgtttaaac taagaggctg ggtgaggtgg gggatatttag ggcctggagc ttagagttca      660
acctaccaac gaccctgaa gaggaaggc atctgacacc cacaacctgt tctagggatg      720
atttttcctc caatcccttc tcccctgcat ctccactgca gaggcaggct tcaactgtccc      780
cccattaccc agtggctgtg aagggcagcg tgggagttgg gggaaggagc gacactgggtg      840
ggagggagcc cagcctgctc cagctaccac ggagaggctg agatgggggg agcgttggcg      900

```

30

40

gattcccagc tgccccact ctgtcccagc ctctggcttt ctcaaaaagg actctctgtt 960  
 ctccottcagc attcaagacc cagagagggg gacttgtggt tgggggaggg aggagtggag 1020  
 ggaggttggg ggggtccttg cttcctctct ttctttcttg cctgggcagc cgctggcccc 1080  
 aaatctctgc aggtctctgg ctgcagagcc tgagatcttt gccaggacag gaggaggggg 1140  
 aaggggcagt gtgtctcaag ctctaagcct gctggagagc agggcgggag cttgggaaaa 1200  
 ggaggcactg cgtggagctg cttagctcag ccacaatoca gcatgccaaa gtgcatggac 1260  
 cagcaagttt ttaaaaagc 1279

10

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 1127

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

20

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (210)..(210)

&lt;223&gt; BaySNP 5019, A210T

&lt;400&gt; 10

oggacatatg aatgaatcag gccactcctt ctcaactctc ggcttttcta taggtgattt 60  
 cctcacacca aacactgtcc ccagaccctc ttcaactggc tcttcccctt cctccttggg 120  
 tctcaacgtg tatctccaaa gagtctcccc ttggtctggg ctagggcatc tctgtgtgct 180  
 tttatatatg ctttctatgt ggcacagccw gttctcccca gcacaggact gtcctctct 240  
 ggaaactggg ctataccctt ctgcgtgtg gccttcacga ggggcttctt cacagggtct 300  
 gcaaccagaa ggcacttaac acaaatatgc tgcataaatg agtaggcaga gcaggaaatg 360  
 gtctttttcc catttaacag gtgatgaaac cgagaaatgg ctatgaaata gcagggattg 420  
 gatgctoata ttctggttcc tagtccacaa cccagactg actttccaag ttcacaagag 480  
 cagacatctc catatacagg agaccacgct cacgttcaga ccccccact ctcagacaca 540  
 cagaccaca agcacagcag ctaccagcaa aagccgcctt tcacttgtgc gacgtcctg 600  
 gctcagggga atccccagct catccaatcc acccatcagg atgcgagcca ggagagtccc 660  
 cgctggcac cccaaggcca tgcctccag ccaggggcca agaagccact tactcatcat 720  
 ctccccaga cagcttcagc agagtctctt tgtactcgcc agaggtgtca ttctgaagag 780

30

40

```

aaagaaagaa aggttacctc tcaccagcc ctgggctcct ctcagacaag gaggtgaagg      840
ttctgcacag cctgaaagag gggaaggctg aatgaacact tattcatagc agccctggcc      900
ctcctgtgct ggtaaatatt gaataactgg ttctcagcgg gcaggttgga ggaagcccta      960
atttatagca ttgcoctatt tctgtggtgt aaatacttct agcaatggac aatttcaagt     1020
taccaatatg actttgctac caatatgcgg agttgagaag agatgctcgc tgccttttca     1080
agccagtgcc ccagcacagc actgccacca gacagtcccc agcccag                      1127

```

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 814

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

10

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (99) .. (99)

&lt;223&gt; BaySNP 2187, C99T

20

&lt;400&gt; 11

```

ctgagcctcg gcaatgccct ttccaccgac ctggtggtag acctgcagga caccttcgta      60
agtgccatga agacgctgta cctggcagac actttccoya ccaacttttag ggactctgca     120
ggggccatga agcagatcaa tgattatgtg gcaaagcaaa cgaagggcaa gattgtggac     180
ttgcttaaga acctcgatag caatgcggtc gtgatcatgg tgaattacat cttctttaa     240
ggtaaggccc ttgggcccac acctgcactt tctttggctt ttctgctgct tttatctaaa     300
gaatacccaa ttccctcaca tacataaaaag acggggagta cgttaagtgc ttttgggtgc     360
ctgttgagaa aaattaagta aacaagcagc cagagaaggt aagatgaatg ccttcttgct     420
gtggatggga ttagtgaggc tgagatgctg ttccctccac ggaggaagag ctggttgctg     480
tcttcggggc cctggggaca tctgaagccc cagctttota caggctctga agtatgaacc     540
cattgtggcc accatggcaa agacaccaac accttagoca ctcagggcag gacacagacc     600
ccaaagggct taaagggcat ttcccagtc cccgtatccc tcaaatcttg gccctctgc      660
cctcatagag ccaaaattcc ctcagacaaa tgcttggttc cctgaatgcc tccccctgac     720
tcctcaaaaag aagctgacct ctgtttattc cccgacaact cttgtaaaaa ttctgctcgc     780
ctttgcaact cccgccattt gctacccttg ggaa                                814

```

30

40



<210> 12  
 <211> 555  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

10

<222> (31) .. (31)

<223> BaySNP 11000, C31T

<400> 12  
 gggccaagcc tgcaaaacttc ttgatattcc ytcgatatca caaagaccct cagaaaacat 60  
 cctcggcgac cacacaggca cgaggatgac gctgcacaga gaaggagcca ctgggcaccg 120  
 ggcggccccc ttcccaaaga cccacagtgt gggggcacac accacgatca tcatgtagcg 180  
 ccggccgccc tgggtgcagct cctgcaccat ggccgggaag tcccggaagc catccttggt 240  
 gaacgtgaag tocctccggg agtccatgta gtccaggctg ttccactgga cgtcctgcag 300  
 ccacaacacg ggacggcttg ctggggcctg aggagacgcy tcccggccag ccccttgcc 360  
 cccctgccac caccocaaact caccaggggg aagtggggccc tggtcatggt ctccaccaac 420  
 tggcgggtga tagcgggtgga ggagtagccc cagcggcaca ggtggaagcc caggccccag 480  
 tatggcggca tgaacgggta tcctgcaggc caacgcgcac ttcatgaggg agggaggagg 540  
 gagccttggg gcggg 555

20

30

<210> 13  
 <211> 1240  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>

40

<221> variation

<222> (1050) .. (1050)

<223> BaySNP 5564, G1050T

&lt;400&gt; 13

tcaatggcta ggattcctca aagccattcc agctaagatt catacctcag agccaccaaaa	60	
gtggcaaatc ataaataggt taaagcatct cccactttc aatgcaaggt attttgggtcc	120	
tgtttggtag aaagaaaaga acacaggagg ggagattggg agcccacact cgaattctgg	180	
ttctgcaaaa ccagccttgt gatcttgggt aaattcccta ccacctctgg actccatcag	240	
taaaattggg ogtggactag gtgatctcat agatccttcc tgctggaaca ttctatggct	300	
tgaattatat totcctaatt attgtcaaaa ttgctgttat taagtatcta ctgtgtgcca	360	
ggcactttaa ataaatattg tgtctaattc tcaaaacaaa ttgcaagga aggttttttg	420	10
agataaggaa actgagactc aggattaagt aacacaccta aagtcacagg tgagcttgga	480	
actgaaccca agtgtgcccc cactccactg gaatttgctt gccaggatgc caatgagttg	540	
tagcttcatt tttcttagag actttcctgg ctgtggttga acaatgaaaa ggccctctag	600	
tgggtgttgt tttagggaca cttaggtgat aacaattctg gtattctttc ccagacatgt	660	
aacaagagta acatgtgtga aagcagcaaa gaggcactgg cagaaaacaa cctgaacctt	720	
ccaaagatgg ctgaaaaaga tggatgcttc caatctggat tcaatgaggt accaacttgt	780	20
cgactcact tttcactatt cottaggcaa aacttctccc tcttgcatgc agtgctgta	840	
tacatataga tccaggcagc aacaaaaagt gggtaaattg aaagaatgtt atgtaaattt	900	
catgaggagg ccaacttcaa gcttttttaa aggagttta ttcttggaaca ggtatggcca	960	
gagatgggtg cactgtggtg agattttaac aactgtcaaa tgtttaaaac tcccacaggt	1020	
ttaattagtt catcctggga aaggtaactc cagggccttt tccctctctg gctgcccctg	1080	
gcagggtcca ggtctgcctt ccctccctgc ccagctcatt ctccacagtg agataacctg	1140	
cactgtcttc tgattattta toaaaggag tttccagctc agcatacaca aggcagagag	1200	30
tgacagacaga acatcaaggg gacaattcag agaaggatcc	1240	

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 1405

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (1207) .. (1207)

&lt;223&gt; BaySNP 10388, A1207G

&lt;400&gt; 14

agaaaaacaaa ttggaagaaa gtotcatatg ctagtcagag aggatgacaa cctaaattag	60	
gcagggtctca ctcaaaggga aaggagtttg ggggtagagg aaggaggcac aggtagaacc	120	10
aacaggacct gcctacaggc tggataggaa tggtgaaaga ggagtaaaag ctgattctcc	180	
cttttcatta ttgttatittt ttgttagct tgggtgattg gaaagtttga ctotcataat	240	
ggaaatataa gagtgaaaaa cagatttggc tgcagagggt ggatcaggtc agttagagac	300	
aatttaaaatt aaatgattct acattctttt tctatagtca acaagaaagg aggagaaatt	360	
ggattacaaa aataagggca tttagttgtc aaggagtgcc aaattttatt tatgttgtat	420	
ttgtagtagt ttaaattttt cagtgtgctg aggcagtaga taagaaagct atcaagaatt	480	20
taatattctt tottataggt tgtggttgtg catataaaaa taatgagata attctggagg	540	
acaatttggc aatatctatt aaagttaaca tttaaaagaa tcacactgtt tgagcaaata	600	
gttctatttc taggggtctg ttotacagaa aagtagctca tagaaccatt tagccagtgc	660	
cctgggtggg atttgaacct aggcctgtat gagtccaaaa tctgcaagtt taaccattat	720	
gttataatac tctcttagag ccagggtgtg tggcatatgc ctgtaatccc agcacttcgg	780	
gaggctgagg tgggcggatc acctgagggt ggaggttcaa gactagcctg accaacaatg	840	
agaaacctca tctctactaa aaatacaaaa ttagccaagc atggtggcgc atgcctataa	900	30
tcccagctac ttgggagggt gaggcaggag aatcacttga acccaggagg cggagggtga	960	
ggtgagctga gatcatgcca ttgcactcca gcctgggcga cggagtgaga ctccatctcc	1020	
aaaaaacaaa acaaaaaaaaa aacactctcc tagggacttt ttctttaaaa aaaatacttg	1080	
tttaaaattc catggtaaatt aagaagtata aaatattttt tatgtagaac tocccacccc	1140	
tatacacata tccatcaata gagaattggt taaattagtt taagatcatc cttataatgg	1200	
aataatrtat agccaataaa aataatacat ttatttataa ggaaatacct gataactcaa	1260	
tatgtatgca tcagtatgat cacactttaa aatttatatt tataaaatta aatttgacaa	1320	40
tgatgtattc caaactttat atattatata taaatacata tatattactg tatttatatag	1380	
tttacttaaa tatgggtattg ttttt	1405	

<210> 15  
 <211> 555  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

10

<222> (286) .. (286)

<223> BaySNP 11001, C286T

<400> 15

gggccaagcc tgcaaaacttc ttgatattcc ctcgatatca caaagaccct cagaaaacat 60  
 cctcggogac cacacaggca cgaggatgac gctgcacaga gaaggagcca ctggggcaccg 120  
 ggcggccccc ttcccaaaga cccacagtgt gggggcacac accacgatca tcatgtagcg 180  
 cgggcggccc tgggtgcagct cctgcaccat ggccgggaag tcccgggaag catccttggt 240  
 gaacgtgaag tcoctcgggg agtccatgta gtccaggctg ttccaytgga cgtcctgcag 300  
 ccacaacacg ggaccgtctg ctggggcctg aggagacgag tcccggccag ccccttgccct 360  
 cccctgccac caccccaact caccaggggg aagtggggccc tgggtcatgtt ctccaccacc 420  
 tggcgggtga tagcgggtgga ggagtagccc cagcggcaca ggtggaagcc caggccccag 480  
 tatggoggca tgaacgggta tctgcaggc caacgccgac ttcattgaggg agggaggagg 540  
 gagccttggg ggggg 555

20

30

<210> 16  
 <211> 555  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>

40

<221> variation

<222> (321) .. (321)

<223> BaySNP 4856, A321G

<400> 16  
 gggccaagcc tgcaaaacttc ttgatattcc ctcgatatca caaagaccct cagaaaacat 60  
 cctcggcgac cacacaggca cgaggatgac gctgcacaga gaaggagcca ctgggcaccg 120  
 ggcggccccc ttoccaaaga occacagtgt gggggcacac accacgatca tcatgtagcg 180  
 ccggccgccc tgggtgcagct cctgcacocat ggccgggaag tcccggaagc catccttggt 240  
 gaacgtgaag tccctccggg agtccatgta gtccaggteg ttccaytga cgtcctgcag 300  
 ccacaacacg ggaccgtctg ctggggcctg aggagacgag tcccggccag ccccttgct 360  
 cccctgccac caccocaaact caccaggggg aagtggggccc tggtcattgt ctccaccacc 420  
 tggcgggtga tagcgggtga ggagtagccc cagcggcaca ggtggaagcc caggccccag 480  
 tatggcggca tgaacgggta tccctgcaggc caacgccgac ttcattgagg agggaggagg 540  
 gagccttggg ggggg 555

10

<210> 17  
 <211> 492  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

20

<220>  
 <221> variation  
 <222> (412)..(412)  
 <223> BaySNP 1574, C412T

30

<400> 17  
 tgaattotcc ttataatttc ttaccaaata tgtgtaaata ttttaaata tctgtaccag 60  
 gaaagagtcc aaagaactag tgggactcct gaaattatgc acaaaattgt gtgtgtgcag 120  
 tgctocaggg agcaggtttt tcagggtccg gggaccccat gcgggatgaa gtcccctgct 180  
 ctggacctcg gcacatgctg ggagtgactt tggggctatg agtgtgatgg aatttcctgg 240  
 gctgcaatgc aggccaggaa aacactgact taatctaagt taaggacaaa gtgtgcttag 300  
 agagatagtg acatcctgga ttggaaaaga aacaaattct aattcagagt ctgattctag 360  
 aaaacacctc agaaagctag agtccacact gccttgggca atgaaaaagt tyttatgctt 420  
 gtttgaatgg gatgggtgtg tttttggtgt cttttggggg tgaccctggc tacatatttg 480  
 cttttctggtg ag 492

40

<210> 18  
 <211> 927  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

10

<222> (194)..(194)

<223> BaySNP 2353, A194G

<400> 18

```

tggtagcccat aacggaaact gccagaagca ctaggaagac aattcatgta gcctogctcg      60
gggttggaac aggctgtgca ctggaaagct gagacatcaa aatgatggtc agaaaatatt      120
gcagtgggaac tagagagtac ttggygtttg ttgagtgaac ccagttcatt caagcaaacac      180
ttggagaact gaagattcct tataattccc tggacaaatg ggaagatggc tgtgttttct      240
ttgaatttca gcccctcac tgatcatggc actaattaaa agactaatta aycagaacat      300
tagttcctga gcactgttct tctaacacac aaaataaatt atggtccaag gaaagatttc      360
acgcagtttg aggacaacat atgggtcatg gatgtttata gatggtgcca aaaagaaaga      420
aaagaaagca cccctataaa atttgtctgt ttgacagttt ggtttttgtg ttatgttttg      480
ctactggaaa tcattctgtg ctggctttgg ctaggacaag gccagtgccg gatagtaaaa      540
actgcttggt ttcaatatcc ttgctctcac tttaaagtga attaaaattt actgcttata      600
tatgcatcaa tactatcttt gtagctgaca ccatgcttga aacagttcca tcaactgctaa      660
ttatgatcct tttcagaaga caggtgtgat gagagtttac actcaatcat gttctcatat      720
tctgctttcg aatttctaata atgaccttta gataagaaat tgtctattca tgctaattgc      780
tacaagttta tcagccatcc agtttaaaaa aacagcaaga ttcattotta cacatatgaa      840
cctttcctgg ccaaacatta atcctttaat gaatctcaag acgaggggtgc tcatcacctg      900
attcttagta agggogattg gttttttt      927

```

20

30

40

<210> 19  
 <211> 652  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (182) .. (182)

&lt;223&gt; BaySNP 608, A182G

&lt;400&gt; 19

ctgcccacac ctgagaccca ataacaatgg ccccatcagg gtcacctctg gttccaggga 60  
 cgtggggccag ccagtggccc ctaccacaaa gcccccttca atgccctggg cgttcagtc 120  
 ttccagcccg acgcaggctt atccagggtg atgggtccca ggatacacia gaagagacca 180  
 grgttcacag aggccaaggg ctcttggcaa gcaggggctg aactgggatc tgacacccac 240  
 caggctccat ggcccatgog cctgactgtt aacacttcac ggggaygcct gccagcccca 300  
 gcagcctgga ctacagacca gggcacacca ctacaggctcc agggaggccc agtgggggtga 360  
 caccagcaca tggaggttct atgaactggg cagccgctct gagacgggtg ctgggtgccac 420  
 catcatcccc acccaccccc gccaaagtct gtgcctccag tccctgacc ccaactcacac 480  
 cccatccgtg gccaccctcg cctcctctgc ccaccaccta ccgtgacat ctggccggcg 540  
 cgcaggatgt acttggggcg gaacttggag gcatctctct cccctccag acctggctct 600  
 tgattttcca gttcccaaag actgatctg gagaaacga cacactgacc tt 652

10

20

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 641

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

30

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (348) .. (348)

&lt;223&gt; baySNP: 11456, A348G

40

&lt;400&gt; 20

tggccagagg cttgcaggaa cctaaccctg tatttccct atgagtgagg attcagtgtt 60  
 cacagtgact ttaagggaaca taattacgc aaacaatgag gattgattgt cctatgtgtc 120  
 aggccattgt aggtgtgtgg tgggacacag aggtgacaa gacatcgtcc ttgcccttga 180

goctaaatta tcagggggag ctggatgcac gagccatgga taaatgggct gggggaagag 240  
 tgggttttagg ggtggggtag actggctctg agcaaagaga gccggggaag gcttcgggggt 300  
 tcctgtggct gcctcggagg agggaatctc agcacctttt tgtcccrta gtaacaaggg 360  
 catggaacat ctgotcaaca tgaagtgcaa aaatgtggtc ccagtgtatg acctgctgct 420  
 ggagatgctg aatgcccacg tgcttcggcg gtgcaagtcc tccatcacgg ggtccgagtg 480  
 cagcccgga gaggaacagta aaagcaaaga gggctcccag aaccacagct ctcagtgaag 540  
 cctggccctg aggtgaactg gccacagag gtcacaggct gaagcgtgaa ctccagtgtg 600  
 tcaggagcct gggcttcato tttctgctgt gtggctccctc a 641

10

&lt;210&gt; 21

&lt;211&gt; 3350

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

20

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (274) .. (274)

&lt;223&gt; BaySNP: 6734, A274C

&lt;400&gt; 21

ggctccttac atggtaagaa tcaggatgtt gtaacttggg gaaaaataac tttattttat 60  
 tatttttcat gttgtatctg aatcttattg tgcagtcctt tatagattgg taaatatttg 120  
 agcagttata tattgatacc ttttaattat agattgcctt tgtttttatt cactagtgtg 180  
 attaaggaat gttgtagagg gaacagataa tagtagtaca tgtatgtgat tcagggtgctt 240  
 tcaaagtgtc agattacttc ccagtagtaa atamagcttg aagatagtaa aacaggattg 300  
 caaattcagt aaataaagct ttaagatagt aaaataagat tgcaaattct ttcagatcca 360  
 ctttataaga gaggctatgt atgagatctt tatttatttc tagttgacct ctttttcttt 420  
 tctttttctt ttttttaage gatgaggtct cgctgtgttg ccagggtgg tctcaatttt 480  
 gctgggctca ggcaatcctc tgactttggc ctcttgaag tgctggcatt acaggcatga 540  
 gccactgtgc ttagecctgt agttgatctc tttttgaaag gaacagactc acttatgcta 600  
 cttctagata aataagattt agtgaaaacg tatacattgc tgaagactgc agataagaag 660  
 ccattagga cagggaactt ggctctacga gctggcgtct tgctttactt ctcccagagg 720

30

40



tcatacagtc ttttcttttac ttctaacttt ttctatggc catgacaagc ataactcttt 780  
 atgtcaattt accccctgct attaagagggc tcagctgggc atggtggctc ttgcctgtaa 840  
 tcctagcatt tttggaggcc aaggcaggat tgcttgagcc caggagttca agaccagcct 900  
 ggacaagaga gtgagaccca gtctcaacaa aaaattaaaa atttagacag gtgtggtggg 960  
 gtgtgcctgt agtcctagct actogagagg ctgatgtggg cagatcggtt gagcctggga 1020  
 ggttgaggct gcattgagcc atgattgcgc cactgcactt ccgttcgggt gatggagtga 1080  
 gaccctgttg caaaaaaaaa agtctcagtg cttggaatca gattggtgca gtagggaaat 1140  
 tggcccatg tgtctgtttt gttaactgtt tcataggttg ctgaacgact gtatgagttt 1200  
 cctgttgctg ttttgacata gtactgtaaa cttagtggct tttttttttt tgggacggag 1260  
 tctcactctg ttgcctagggc tggagtgcag tggcactatc ttggctcact gcaacctctg 1320  
 cctcctgggt tcaagtgatt ctctggctc agcttccga gtagctggga ttgcagtcgt 1380  
 acaccaccac acccagctaa ttttttgtat ttttagtaga gatggggtcc caccagactg 1440  
 gccagcctgg tgtcaaaactg ttcttttttt tttgttatgt agaggtgat tatctttttc 1500  
 attattgaag acatttttaa aaaatgagca actttattat ttttattaac ttttgttgtt 1560  
 gttgtttgtt tgtttgtttt tgagacagag tcttgctctg tcgccaggc tggagtgcag 1620  
 tggcgcgac tcggctcact gcaagctccg cctcccggt tcacgccatt ctctgcctc 1680  
 agccaccoga gcagccagga ctacaggcaa ccgccaccac gcccggttaa ttttttgtat 1740  
 ttttagtaga gatgggggtt cactgtgtta gccaggatgg tcttgatctc ctgacctcgt 1800  
 gatccacccg cctcggcctc ccaaagtgtt gggattacag gcgtgagcca ctgcgcctgg 1860  
 cctattttta tcaacattct aaatagttga aacagaagta tataaagtag gaagtgaag 1920  
 agtgcccgta caaaggatcg cttattgatc tgctgtctag gtaacagcaa tgtaccaatg 1980  
 ttaatgtcct gcttttgata ttatattgca gctattaaag acgtcactac tgcggcaagc 2040  
 tgagtgaagg actgtggact tcattttatt aatttttaac tttttgaaa tgagatctct 2100  
 attgctgagg ctgagtgcag tgggtgtgaat acagctcact gcagcctcga cctcctgggc 2160  
 tcaagcagtc ctcccatctc agcttcccaa ctagcaggga ccacaggtat gcaccaccac 2220  
 acccggttaa ttttttgtt tttgttagag atggggtctt gccatgttgcc ccaggttggg 2280  
 cttgaactcc tggactcaag caatactctt atcttggcct ccaaagtgtt gagatttcag 2340  
 gtgtgagcca ctacatctgt ctocatatac ttaaaaaatt taacagtttt attatattca 2400  
 cacactatac aatttaactca cttaaagagt acaactaaat tatttttagt atattcacgg 2460  
 aattctgcaa ctgtcattac aatcagtttt acaacatttt catccccaga agaaaccctg 2520  
 aacctatggt ataattagca atcattcccc atttcccctc ctaccccac cctctgctgt 2580

10

20

30

40

atacaaccag taatctactt ttgttctcta tagatttgcc tattctggcc atttcatata 2640  
 aataaaaaaca tacaatatgt tattcttttt ttgtgttttt aagagacaga gtcttgcact 2700  
 gttgcccagg ctggaatgca gtggggcaat catagctcac ggctgccttg accttctggg 2760  
 ctcaagcaat cctctcacct cagctgagag ctcttgagta gctgagacca taggtgtgtg 2820  
 ccaccatgcc eggctaatta aaatttttta aaaaaacatt ttaaaattgt ttatttatga 2880  
 atcattgcaa agaataaact gttattttatt tattttattha gagatgagtt ctgttttatc 2940  
 ttttgtcatt tatactotca tactttcagg ctctcttttt ttttttttgg cagacagttt 3000  
 cacttatatcc cccaggctgg agtgcagggg ctcaatctca gctcattgca aactocacct 3060  
 cctggattca agagattctc atgcctcaac ctcccagta gctgggatta acaggygtgc 3120  
 accaccacac ccagctaatt ttgtatttt tagtagagat ggggtttcac catgttggcc 3180  
 aggtgtgtct caagctcctg acctcaggtg atccaccgc atcagcctct caaagtgcta 3240  
 ggattacagg tgtgagccat cacacctggc cgactcatat ctaagaaggc ttttccccac 3300  
 ccaaggtcac ctcttgcctat gagacagccc aagctggtct tgaattccag 3350

10

20

<210> 22  
 <211> 458  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (101)..(101)  
 <223> BaySNP:5320, A101G

30

<400> 22  
 tgttgctagg tgctcgggat atatagtaga aaaacaagcc tgtctttttt aatgtatgca 60  
 ggaaatctct ggagaagtaa gagaggtaa ggaaagctgg rtatgtgcct gctttacatg 120  
 gagtagtagt gattaagttg gccagtgcc agaagtgctt actgggtgcc aggattgttg 180  
 ctgtggaata togagtacca ctaactttta aattcttcaa agagggctgt gctgaagttt 240

40

gctgctgcca ctggagccac tccaattgct ggccgcttca ctcttggaac cttcactaac 300  
 cagatccagg cagccttccg ggagccaagg cttcttggtg ttactgaccc agggctgacc 360  
 accagcctct caccggaggca tcttatgtta acctacctac cattgcgctg tgtaacacag 420  
 attctcctct gcgctatgtg gacattgcca tcccatgc 458

<210> 23

<211> 968

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

10

<220>

<221> variation

<222> (152)..(152)

<223> BaySNP:152, A587G

20

<400> 23

tttccaggac ccaagacaga tgctgaagaa gacagcaggg accggagccc agcaaaactgg 60  
 atgagagcag caaggccttc atgcattctc aggcctccatc agcagagggga gagaatgcat 120  
 tagacgggag tttcctgact cctattttct aatgtggcag tcctaatgag aagaggggtt 180  
 gaagcgctaa gatgtgctga cagtcctaag ggtttgttat gagtttcctt agaaaaatta 240  
 aacctgaaa aacaaaaactg cctccctccc tccctttgtg gttgctgaca tcagaggtca 300  
 ggaatataac aggccctgctc gtcagccaag ctctccacga gagccctctg ttccagaaga 360  
 gcaccaaggc agtgacctca acatacttgg gcaacattcc ctttcttggt aaccaggct 420  
 gagaaggtag aaagaatgtc tccaggttat gcaggaagaa agctagaagg gggaggggtg 480  
 gatattaaag tttcagttcc cagggaacc ggatgttaca caaaaagggc aaaaatagcc 540  
 aagaccagg ggaaggccct gagcacagag gtgggaggtt ccagccrgcg cctgcgagc 600  
 tggctgaatt acctccctct cctgggaggg tgacacacgc tcttggtacc attctccatt 660  
 aatcccattt tggaaattgg gaaagtacaa catgaatagt tgtcattatc ctgcctattt 720  
 cacaggggtg gtcaggaagt aaaagaagac tgtgaatgtg aaatgctttc aaaatataaa 780  
 aatctcaaca taagttaact atactgaaat ccattaggac agaggttccc aaccttttag 840  
 gcaccaggga ctggtttcag ggaagacaat tttccatgg acagggaggt ggggatggtt 900

30

40

tcagaatgaa actgttccac cccagatcat caggcattag ttgatcctc ataaggagtg 960  
aacaacct 968

<210> 24  
<211> 574  
<212> DNA  
<213> Homo Sapiens

10

<220>  
<221> variation  
<222> (390) .. (390)  
<223> BaySNP:1755, A390G

<400> 24  
cttgtcctcg agccactgcc accctgtgta aaccctcatg cccagtcttg cgggtgccat 60  
cccttctott tgaagctgaa tggaccaaac ataccattg agtgttgggt ggggacatct 120  
ctggaaagtc agcacctgga ccagctccac ccctctctga ggacaccttc ttccctttc 180  
agaacaaaga acagccacca tgcagctctt cctcctcttg tgcctggtgc ttctcagccc 240  
tcaggggggc tcccttcacc gccaccaccc ccgggagatg aagaagagag tcgaggacct 300  
ccatgtaggt gccacggtgg ccccagcag cagaaggagac ttacctttg acctctacag 360  
ggccttggtt tccgctgccc ccagccagar catcttcttc tcccctgtga gcctctccat 420  
gagcctggcc atgctctccc tgggggctgg gtccagcaca aagatgcaga tcctggaggg 480  
cctgggcctc aacctccaga aaagctcaga gaaggagctg cacagaggct ttcagcagct 540  
ccttcaggaa ctaaacccagc ccagagatgg ctto 574

20

30

<210> 25  
<211> 801  
<212> DNA  
<213> Homo Sapiens

40

<220>  
<221> variation

<222> (583) .. (583)

<223> BaySNP:4838, A583G

<400> 25

tttaaccaga accaagtgtt cccccccac agaatgtaca tgaaacacta gaggactgca	60
tgtttttccc tgagagaagc gtaagacaaa cagaagtcaa aaagtagtca ctgggagcgc	120
catccttcta agcaaactct ccctttccct ttgggaggat ttgccgaac tacgtagcca	180
gtcagcactt agaccacctg cctcctcctc cccctataaa cccaccactc cctcctcct	240
ttcccaaacc acttgggggtg tcctaagccc tcaactgccc aagcccaaaa tatcaactaa	300
gatccttgtc tgtattttcca cagtcatacc taatgaattg ggaagtgggg cccctaaaaa	360
ccaattcaca totatgcact tgtttccact ggatttggca gacaggcttt tttagttacc	420
gtaaccagat cttaagatta attaaaaact acataaagtg cttttaggtc cttagagata	480
catgatataa ataagcggct tatgatcaag aacgataaat acataggtaa aaatagctct	540
agcaaagatg accttatggc tctgagatgg gcaggcaggg carttcttcc ccattacatt	600
cttagtcato ttattcatac ctatttttaa atggagtcca cagactaaag gtcattgttc	660
gagactgaag ctttcaaagt accctagtgc caatatagac actttcttca gtttatcagt	720
agcttttaaa ctctgagggt aacacagctc actctttctg taatttagtg agcatactcc	780
tatacaaggg aaacttagag a	801

10

20

<210> 26

<211> 1746

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

30

<220>

<221> variation

<222> (319) .. (319)

<223> BaySNP3843. A319T

40

<400> 26

cagtataatt ttaaaagtta tggttgtaaa atgacaaaag aaaaaaacta gacatgtact	60
aaagaacaaa acaaaaactg gctgggggtg gtagccca cttgtaatcc cagcacttgc	120

ggaggctaag gcaggtggat tgtttgaggc caggaggtag aagttgcagt gagctgagat 180  
 tgccccactg cactccaacc tgggggacag agtgagaccc tgtotcaaaa attaaaatac 240  
 tacttaggct acattgtggg ggggggtgga agtctatgga ttttgatttc ctttttgctg 300  
 ttttctatct ttggtaacwt gtttatgtaa cttcattttt taaaaaattg ctacattcaa 360  
 aatttcccc aaaaaagaaa cttcatatac aagttagtgc atatacaagt tagaaaatga 420  
 aattttaaaa taccataa gacacatcaa agaataattc tttaaaaatg gtaccagaac 480  
 cctacagaga atgtaaggta ccaaaggatg ttaaagacct aaatagatca cattcatggg 540  
 tgcaaagaag tgatactgta aaaagaaaga aactcaaaag atacctaaag gcaggtgaaa 600  
 agacatttac aacagataaa gggcatataa agaacaacag gaagaaacga gggaaatott 660  
 acggctcagc cactgtcagg gctggggggg tctcggtgca ccctggaagc agctcccacc 720  
 accggggcca cagagaaacc cacacaagcc ccagacacgt ggacaagaat actcagagca 780  
 gcctggctct ccacaacttc tgaccaagaa ccaccggagg cccagcagag cagaacggag 840  
 cagtctgctg tgccgaggtg ggtttctgca gggacatta ttoggctatg aaaatgaact 900  
 tgtggcagcc cctctgcatg ggcaaccctc atgccaagtg agcaacgtga gaattcagca 960  
 aacaccaaga tccacgtaca aagctcaaaa caggcaaaac tgagcatgtc caggacacgc 1020  
 acaggtggca aagccataaa gcaaaacgag gacatggtca caggctggga tgtgggtaac 1080  
 ctoccaggtg acacctgggg atggttaagg gctggccagg ttccatttca catgggtgca 1140  
 gcctaaactg catacagctc cttatagtta ccacatgtc cacaggcctc acgcactttt 1200  
 cttctgtgtc acattccaca acaaaagaac accacacaca ggattctggg gaatcccaca 1260  
 ggctggaaga gccaggagcg tggcctcacc tggggttgat ctccagcgtg ggctgcagga 1320  
 gctgtgogcg ctctcctgg gtcttgcca gctgctgcat gcgcaggaag tggcgggcag 1380  
 ccccatctc cagcaggtg accatggcag ggtgggtgtc cagtcggagg gtcacctgtg 1440  
 agcaaagccc ggggttgagg gtgatagagg ttccaatgt gagagggtg gcaggatott 1500  
 accaggggtg aaggtcacc agaccacgag gtagcaggcg gggctcgaag gactcccctg 1560  
 gaccagcgt gctccctcc cattaccac taactgtgg gccctgagct gatgcccac 1620  
 gcaaagatac tgtgcccgag gggctccacc acctggtgc ccgctgctg cctcaggag 1680  
 ctgccgaat ccctgtct ctgctccatg ccagcccacc ctgcatgagg ccccttctc 1740  
 caagtg 1746

10

20

30

40

&lt;210&gt; 27

&lt;211&gt; 615

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (288)..(288)

<223> BaySNP10749, C288G

10

<400> 27

tgagaattta tgoggttaga ggcctggcag acctaaggct gtcaggcata tgtggctggt	60
atcatcocta gttggtotto cggatcagaa tactctagaa tctctctaga atcattaggt	120
ccagcctaga gacaggagag tagagattaa gataactgaa gctctttccc atccaactgt	180
ctctatattt gctacaaaag taagagggaa tcttctgtca ggaaatgtcc agaaatcact	240
tccctgcttc agggttcaat gcatatctct tgaatttaat ttgcaaasca gggccacccc	300
attcccactg cggcatggaa cagctctacc tgacacaaca ttatctgctt cggaaaaccc	360
cttcttttagg tcccctttct cgatcttcag ctcaggtcca taaaaggagt tgttctttat	420
agcatcctga ggatcacaaa gaagtttcag aaatgtggct tttagcaggg agggaaagat	480
aggttctgat tagggaaaga gaagctctct gaattgttga ctctctcttt ccataaatga	540
atctctatat gcttcacata cagacttgaa gtaagctcta ctatagccca gagaatcata	600
ttcctccatt tctc	615

20

<210> 28

<211> 1302

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (745)..(745)

<223> BaySNP 2203, C745T

30

40

&lt;400&gt; 28

```

ccccgtgca gccgctgagc gaggagatgc tccttgggcc ctttgagtgc agtcctgatc      60
agagcogtgg tcctttgggg tgaactacct tggttccccc actgatcaca aaaacatggt      120
gggtccatgg gcagagccca agggaaattcg gtgtgcacca gggttgaccc cagaggattg      180
ctgccccatc agtgcctcct cacatgtcag taccttcaaa ctagggccaa gccagcact      240
gcttgaggaa aacaagcatt cacaacttgt ttttggtttt taaaaccag tocacaaaat      300
aaccaatcct ggacatgaag attctttccc aattcacatc taacctcatc ttcttcacca      360
tttgccaatg ccatcatctc ctgccttcc cctgggccct ctctgctctg cgtgtcacct      420
gtgcttcggg cccttcccac aggacatttc tctaagagaa caatgtgcta tgtgaagagt      480
aagtcaacct gcctgacatt tggagtgttc cccttcact gagggcagtc gatagagctg      540
tattaagcca cttaaaatgt tcacttttga caaaggcaag cacttgtggg tttttgtttt      600
gtttttcatt cagtcttacg aatacttttg ccctttgatt aaagactoca gttaaaaaaa      660
attttaatga agaaagtgga aaacaaggaa gtcaaagcaa ggaaactatg taacatgtag      720
gaagtaggaa gtaaattata gtgaygtaat cttgaattgt aactgttctt gaatttaata      780
atctgtaggg taattagtaa catgtgttaa gtattttcat aagtatttca aattggagct      840
tcatggcaga aggcaaaccc atcaacaaaa attgtccctt aaacaaaaat taaaatcctc      900
aatccagcta tgttatattg aaaaaataga gcctgaggga tctttactag ttataaagat      960
acagaactct ttcaaaacct ttgaaatta acctctcact ataccagtat aattgagttt     1020
tcagtggggc agtcattatc caggtaatcc aagatatttt aaaatctgtc acgtagaact     1080
tggatgtacc tgcccccaat ccatgaacca agaccattga attcttggtt gaggaaacaa     1140
acatgacctt aaatcttgac tacagtcagg aaaggaatca tttctatttc tcctccatgg     1200
gagaaaatag ataagagtag aaactgcagg gaaaattatt tgcataacaa ttctctact     1260
aacaatcagc tccttctctg agactgccca gctaaagcaa ta                          1302

```

10

20

30

&lt;210&gt; 29

&lt;211&gt; 813

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

40



&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (89) .. (89)

&lt;223&gt; BaySNP 1722, C89T

&lt;400&gt; 29

tgttttatcct cctcatgtcc cctccccacc caagttccag cttgcctggg gcttgttctg	60
ggaccctaag aaccccagga tgcccaacayc gccaggccag cagggccaat ggtcatgcag	120
ggactgoggg acaggttccc atcatctcct gtgttagccc attccacctg ggaaaccaag	180
cgactgccgt ggctggctta tttctccctc tgccaacccc catctacaat gttctgggga	240
aaacaatgag aggtggaaaa ggtaacatac aaccacctc caccacatc acttccagt	300
aggcagctaa gtccaccaac agagcgtggg agagtcttcc atccaaaaat cccaacacgt	360
cgcattgcagc gacaggaggc tgtgctgggg aaaccaagg cctggctcag cctccatact	420
ctaagggcct cgggccagaa cgaccacgag aggggagcac ccaaaggcac gcagaggggc	480
ccacctgggt gcactgcaga ggggacagag gggctgtgag tgggaggtgg gccagtgtg	540
ttcaactgcc cctgctcagg accaggggct gctgcagacc cagcccggc tatgcccacc	600
cccgcaggtg cagcccagct tctgcacatc agatggagtg acgctgacta aaggacctgg	660
acagcgccgg cagatactcc caaactgtc cttctctttg ggagccaaag agaagccacg	720
cagatactcc caaactgtc cttttttttg ggagccaaaa gaaaaccccg gccaggcagc	780
caggcgagcc atttctccta caccaggcag ggg	813

10

20

30

&lt;210&gt; 30

&lt;211&gt; 688

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (639) .. (639)

&lt;223&gt; BaySNP:576, C639T

40

<400> 30  
 atgggacagc atccctggga cgttcaagta ccacctcgtt ctcccttctc cagccttaga 60  
 gaggggacca gccagagcac ctctgtctgga ctctcagacc tgcgtctttg tctctaccaa 120  
 ccttggcagg gatctaggat ccatttagtg ggatcaggtc ccagtcaata ccattggggc 180  
 tcaaataagt tottagaacc acagagtota gggccagggt cccaactcat aggtgacgga 240  
 gttcccttca agccacagat tctgtttttt ttgtgtgtgt gtgtgttttt tttttttttt 300  
 atcagagtc cctacctcac gggatatttt tcaatcagtg aacacctcaa gtactagccc 360  
 atgtgttttg agtaaaaagg gctcctttca acgaggatcc ccttctagag gctttgacta 420  
 accagtctct tggcaccctt agaatgaagt tgagagcgtc acagggatgc ttaacgaggc 480  
 cgaggggaag gccattaagc tggccaagga cgtggcgctc ctcagttccc agctccagga 540  
 cccccagggt agtgtctctg cacatcatcc aggggacctg gggggtggcc ttctctgggg 600  
 cagggtccctg ggacctcttt gcatcccttt tgcaggagyt gcttcaagaa gaaaccgggc 660  
 agaagctcaa cgtgtctacg aagctgag 688

10

<210> 31  
 <211> 455  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

20

<220>  
 <221> variation  
 <222> (337) .. (337)  
 <223> baySNP: 8168, A337C

30

<400> 31  
 cccccatac aatacaagat cttccttctt cagttccctt aaagcacagc ccagggaaac 60  
 ctcttcacag ttttcatcca gccacgggac agcatgtctg ggggcaaata cgtagactcg 120  
 gaggtaggca tccgtggggg ggcgcgggct cgggcgtgag gggagtgtcc gcttctgcta 180  
 tctgcctctc caaatatccc gactgctgcc ctggccccag ccctctctcc acttoggagc 240  
 actcctcttg cgttggcacc gctgaggaat gggcctgggc ggggaggtga agagaagcca 300  
 ggaatgtttt atgttttctt aatggagagg gggcctmagg agcccctgag ctaggaggac 360  
 acggaaaagg ggattggggg cctgagattg ggtotgttgg gccagggacg cgttttcttg 420  
 atgggtctag gatgctccc tgctcgggga cccc 455

40

<210> 32  
 <211> 650  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> misc\_feature  
 <222> (85)..(85)  
 <223> n=Unsure

10

<220>

<221> variation  
 <222> (543)..(543)  
 <223> BaySNP:2109, A543G

20

<220>

<221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> n=Unsure

30

<220>

<221> misc\_feature  
 <222> (97)..(97)  
 <223> n=Unsure

<400> 32  
 atgcatgttt ccatagattt tntggactgg tgatcgacaa ataccatgaa gatttggagg 60  
 cctcatatcc cagtggaaga agcanagtta caggganagt caggaggtat agccacctgt 120  
 ttaggggcct gtaaaacctata cataaagaaa atgggcttaa gcagtgaagt ccaagggaaa 180  
 atactgccag ggaactggga gatkgactgt tcttcattcc cagccttctg gttccactga 240  
 gcctagcctc tttctgacat gcagatgaca ctgaaacaca attaagcaga aatacaggct 300

40

ggagaggetg aatgcaccag ggtagcagtg gcaaccagct gtcaactctt attaaacttct 360  
 gcataaaaaca taccttgagt gcggtttggt atcaattact tgccgaaaag aaacaactgg 420  
 ggcaaggcaa gaccgcogct catatgaatt agagtgattg gttgattgat cagggcacct 480  
 gttgtaaaac ataactgttc caaacaatca ctagccgggtg ctttaatttg taaacaaaat 540  
 tctgttcaact gcagaattgc tttaactgaa gatgagcatt tgggttcctt totaaatgaa 600  
 tctgttggtta ttatgtaggg aagaatgggg cacactttaa agagatgagc 650

<210> 33

10

<211> 600

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

20

<222> (162)..(162)

<223> baySNP: 11637, A162C

<400> 33

actcaaacga gccagaaaaa aagaggatcat attaatggga tgaaaaccca agtgagttat 60  
 tatatgaccg agaaagtctg cattaagata aagaccctga aaacacatgt tatgtatcag 120  
 ctgcctaagg aagcttcttg taagggtcaa aaactaaaaa gmctgttaat aaaagaaact 180  
 ttcagtcaga ataagtctgt aagttttttt ttttcttttt aattgtaaaat gggtctttgt 240  
 cagtttagta aaccagtga atgttgaaat gttttgacat gtactgggtca aacttcagac 300  
 cttaaaatat tgctgtatag ctatgtatata gggtttttcc tttgttttgg tatatgtaac 360  
 catacctata ttattaaaaat agatggatat agaagccagc ataattgaaa acacatctgc 420  
 agatctcttt tgcaaaactat taaatcaaaa cattaactac tttatgtgta atgtgtaaat 480  
 ttttaccata ttttttatat totgtataaa tgtcaactat gatttagatt gacttaaatt 540  
 tgggctcttt ttaatgatca ctcaaaaatg tatgtttctt ttagctggcc agtacttttg 600

30

40

<210> 34  
 <211> 518  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

10

<222> (109) .. (109)

<223> BaySNP:1862, C109T

<400> 34  
 ggggaccacc ctctagttga ggccttgggg gatgaagagg gagggctcag ggccccattg 60  
 cagggccagc ctgtaggggc cgtggggcca cctggatgtg acgtctaayg ctggcgggtgc 120  
 tcacagctcg ccacaggacc ctaaaagccc ctgccagacg agagctcatc ttttccttct 180  
 ttctcttcca gttctgtctt ccattccacc attgctgaat cccgctcacg gcggccctgg 240  
 gctgcagagg gcagatgggt gaggctcggc cctgtctcc agagagctga agagggccct 300  
 cgccccacc cagcaggagg acagtcatga ggccgactgt ggaggggctc tggacagagg 360  
 tgtccgggga tccctgagcc tggetgcact ctccctcctg gttctttcct tgcgtgcaca 420  
 cgatcagcta togtttacaa agagtccttg gtgttgctg gttggctgcc caggatggga 480  
 gctcctgccc ccacgggaca tgtaaacaaa ccaaggtc 518

20

30

<210> 35  
 <211> 1051  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

40

<222> (215) .. (215)

<223> BaySNP:11073, C215G

<400> 35  
 gctgcgtccg ggcccccggc tgtcggcgcc ctgcgggctc agatcatccg ggcgttggag 60  
 agggaggcag agagcgggtc ccggagaagg aggaggaaga gccgaggact catcgcttcc 120  
 ggcgctcagc tgtctagagt ccccccaacc cccctcccc aaccaaccgt tccggagcaa 180  
 cagccgcctg aggacccgaa gctgcgggccc ggacsagcgc cgagaccact gotctctagc 240  
 tcccgcgggc gctcccgctc ctacgcgggc caccgcggcc gccgcgcct ctagcgggccc 300  
 cccgcgcagg cgcgctcacg accgcgtgc cctccccca cccctccgct cgcggcgccc 360  
 cgttggtcc gccgcgcta cagctgcggc gggcgcgca gctacagaga cccggatgtc 420  
 gttgggcagg aactgcggtg agggctggcg ggcgggggag ggcgcgccac agatgacgtc 480  
 actgccttac ccagcttctt tctctgcgc tgcgtgtgcc gcgcctttg ccttacggcc 540  
 tggagacca gccgaagcc gaaggagcg tccggatccc ggatagcagc caggacccgg 600  
 gccttcacgt tccggcgcca gggactggac agaattgtgc gctattaggt gccagtaga 660  
 tcgacagccc ctccgtgcc gcccttgccc aagtagggac tcggaagcta cccctacggc 720  
 gtccgcggcc ggagccctgg ctcttctacc tgcctgcaga taaaaacccc actccctgcg 780  
 aagatggtgt aacgcagcc ccgagcacag acccgaagct gtccaccctt cttggggccc 840  
 gtccggtct gccgctgcc ctccgaaccc atggtgggtc ccaggcagct gccagacccc 900  
 cctaccccag agtccactc ctccagagcc ttcctctccc agtgacccca ggaagoccaa 960  
 gcaggtgcca cggccacaca cctcggacc caaagggcag agacacaagc acgctaacc 1020  
 cgcccaccaa tgtgcgagt caactgattc a 1051

10

20

&lt;210&gt; 36

&lt;211&gt; 668

30

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (354) .. (354)

&lt;223&gt; BaySNP:1056, A354G

40

<400> 36  
 agcctgtctg tctgtctga atgtgggaaa ggacaaggga ccacctaggg taggactcac 60  
 aggcttgctc aggcgagag ggggatccag ggtaacagca toagtccctg ctgtgtccca 120

gattccaggt ctgaggcagc gaggaccact gggatccata gctccggctg gaagaggcag 180  
 gccccatca caggacttct gcaccagcca tgcggggctc agtccaggca gtcagcacct 240  
 accctgggca ggcaggggtg ggtgccagcg tctccaccct gtgggctgac ctgcatgtgt 300  
 gtctatgtgt ctgtgtgtat gcacgtgctg gatctgcccc ctgcagccaa acarcaggac 360  
 ggggcagccg ccatggagat gcagccctc aagagtgcgc agggcggcga cgctgacgac 420  
 aggaagaagg ccagcatgca caagaaggag aagtcogtgc tgcagggcaa gctcaccaag 480  
 ctggctgtgc agatcgggaa ggcgggtgag tgcagcatgt gggaggcagg ggacagggct 540  
 cacaggggga ccccaggcag agccctgcc catgctoggc ctcagttacc tcctctgcaa 600  
 agtggggggc ttgaatgagt gcctgaagcc cacctttttt taccacagca ccagctctga 660  
 gtctgtgtg 668

10

&lt;210&gt; 37

&lt;211&gt; 555

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

20

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (173) .. (173)

&lt;223&gt; BaySNP:5245, A173G

30

&lt;400&gt; 37

tgagaccgaa tatcggcagt gatagcctat cacttctgct atactctatg cactagaaga 60  
 agcaagacac tactaatgca gccaaaactc aaggggattg cttaaggcta taatacatga 120  
 ggagatggag atcactgggg gctgcttaga tgctgcctac cacaggctac atrgctattc 180  
 ttttacaatc ttgattttta acttacagca acttgctactg gacagactgg aatagagaag 240  
 ctctaaaaat tgaaacgtca tcttttagatg gagaaaacag aagaattctg atcaatacag 300  
 acattggatt gcccaatggc ttaacctttg accctttctc taaactgctc tgctgggcag 360  
 atgcaggtaa tactactgat ggaatgcaaa tagataacct ctcatcacag tgaatgtgag 420  
 cactaacaga ttttactaca aatatgaaatc ccatcaacta gatctccttt ctttgggtctg 480  
 taaactttta agtactagta aatttaagta ctagtaaatg agtcttataa tgaactttct 540  
 ggggtttggg tggag 555

40

<210> 38  
 <211> 549  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

10

<222> (464)..(464)

<223> baySNP: 8241, A464G

<400> 38

aacaataactg ggcagccttt tttttttttt ttttaattgc aacaatgcaa aagccaagaa 60  
 agtataaggg tcacaagtct aaacaatgaa ttottcaaca gggaaaacag ctagcttgaa 120  
 aacttgctga aaaacacaac ttgtgtttat ggcatttagt accttcaa attggtctt 180  
 gcagatattg gataccccc ataatctgac agtctcaa tttcatctc ttcaatcact 240  
 agtcaagaaa aatataaaaa caacaaatac ttccatatgg agcatttttc agagttttct 300  
 aaccagctct tattttttcta gtcagtaa acattgtaaa atactgtttc actaatactt 360  
 actgttaact gtcttgagag aaaagaaaaa tatgagagaa ctattgtttg gggaagttca 420  
 agtgatcttt caatatcatt actaacttct tccacttttt ccaraatttg aatattaacg 480  
 ctaaagggtgt aagaactcag atttcaaatt aatctttcta ttttttttaa atttacagaa 540  
 tattatata 549

20

30

<210> 39

<211> 757

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

40

<221> variation

<222> (71)..(71)

<223> BaySNP: 8480, C71G



<400> 39  
gatcctaataa gaggggtgata ggctcagggg gcttaagttc attcattaata gttaggatga 60  
ccaatacatt sttacactat tctcaaaaac tttatggact tttctccctt ttcaaaataa 120  
tgttgacttg tgctatctga aaacacttcc tgcgtttcag actcagcctg caatatgtta 180  
acagccaaca gttgaacaat attctgtgtg tgcatttgta ggcagtaaa ccatttactc 240  
aaagaaacaa aaacccaaaa caacttcccg cctcccccaa tgaagacagc agaagagaac 300  
taactgattt gtctgttgtc tttcctgtca agatcgccct cgcctttgct ttggtcagcg 360  
ggaaggactt tatgtatgag tcatacaaat gttttgccag ggcccgaggg tcagcggact 420  
ctggattcag ctggctgata tcaactggaga tctccgcaa cagcttctcc ttctcggcct 480  
gtggcatccg cccaaacctg atggctatag aggaagagga atgacaggat gaatcattgg 540  
attactactg ctctgaacac aactgtgct ctccagccc tcgttccac acagtagaag 600  
cctcctcct ccactgctct tgagtccctg tttctgtcta ccactttgct catgttttta 660  
tttcacaaaa gtacacaga ccatcagtaa aaattaaacc gtttaactttc atttttaaaa 720  
gttaatgcat actcctgctg agaaagtga agaatto 757

10

20

<210> 40  
<211> 1014  
<212> DNA  
<213> Homo Sapiens

<220>  
<221> variation  
<222> (675)..(675)  
<223> BaySNP:118 , C675T

30

<400> 40  
acaaatttta gtcaatttga aaaatcaaaa actataaaaa actggtatac aggttaggca 60  
tcctaatacc aaaaatccaa aaactgaaat gttccaaaat ccagottttc agagcaccaa 120  
catgacacca ccaggaggta attccatacc cgacctcgtg tgaagggtog cagtcaaaac 180  
ttggtttcag gccaggggca gtggtccaag cctgtaaacc cagtgtcttg gggggccaag 240  
ataggagact cgcttgagtc cagcagttca aggctacagt gagctgtaac ggcaccactg 300  
caataaataa tttatttagt taaaatatta aactaccttc aggctattta agatgaatat 360

40

gaaacatgaa tgaatttcat gtttagactg ggtcccatcc ccaagatata tctctctctg 420  
 tctctctctc tatatatata tattgcaaaa tctgaatcac ttctgtccc aagcatttca 480  
 gataagggat attcaacctg tattacttct ccccgcaatg ttctctgcag ttacctgtt 540  
 tctccacac acttaaatac tatgtacaac atattaatat atgctatata tttaaagttg 600  
 ctgattaatg ttattttctaa catacctttt ttggaactgt ttgtattctt cttggtggtg 660  
 ctgctatctg ctttyttaac attggcactt ttcacagatt ttttactttt agaagtagct 720  
 ttctgtttag gtttttctct tttggtgtc ttttttggtg gctgttaca aagaaagtaa 780  
 aagtacacat attgatgaga ttcaatgcta tccatccca tccctctact tcccctatgc 840  
 cccttaataa tattagagaa aaccaatata tttggtatca gcaattaaaa attctttttg 900  
 agagatgact aatatacaac aattttatcc caacacaagt ctaagcatga caaatcacia 960  
 tcacacacac acaagagttg cccatattta ttcaacacta tggataaact acat 1014

10

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 739

20

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (120) .. (120)

&lt;223&gt; BaySNP:738, A120C

30

&lt;400&gt; 41

togagctcgg tacctgccat cttgcoctg ctccttctca acgcacttc cactcactgc 60  
 caccaacacc aacatgaacg ggagctcaac agcttccact aggtgttcat tgagaagggm 120  
 acattcctct tcacctcaga gttggtgggg gaaggccac ccagataaga tctgtgacca 180  
 gatcagttag gctgtccttg atgcccacct tcaacaaaat cctgatgcca aagtagcttg 240  
 tgaaactgtt gctaaaactg gaatgatcct tottgcaagt gaaattacat ccagagctgc 300  
 tggtgactaa cagaaaatgc ttogtgaagc tattaaacac attggatatg atgattcttc 360  
 caaagggttt gactacaaga cttgtaatgt gctggtagcc ttggagcaac agtcaccaga 420  
 tatttctgaa ggtgttcata ttgacagaaa tgaagaagac attggtgttg gagaccaggg 480  
 cttgatgttt ggctacgcca ctgatgaaac tgaggagtgt atgtaggcct ttaaccattg 540

40

tcttagcata caagcttaaa gccaaactgg cagaactacg ccataatggc actttgcoct 600  
 gggttatgccc tgattctaca actcaagtta ctgtgcacta tatgcaggat tgaggtgcta 660  
 tgcttcccat cagagtccac acaattgtat atctgtttgg catgattaaa aggtcgtcctt 720  
 ggtgagatga gggatgccc 739

<210> 42

<211> 3350

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

10

<220>

<221> variation

<222> (3116)..(3116)

<223> BaySNP:8148, C3116T

20

<400> 42

ggctccttac atggtaagaa tcaggatggt gtaacttggg gaaaaataac tttattttat 60  
 tatttttcat gttgtatctg aatottattg tgcagtcctt tatagattgg taaatatttg 120  
 agcagttata tattgatacc ttttaattat agattgcctt tgtttttatt cactagtgtgta 180  
 attaaggaat gttgtagagg gaacagataa tagtagtaca tgtatgtgat tcagggtgctt 240  
 tcaaagtgtc agattacttc ccagtagtaa atamagcttg aagatagtaa aacaggattg 300  
 caaattcagt aaataaagct ttaagatagt aaaataagat tgcaaattct ttcagatoca 360  
 ctttataaga gaggctatgt atgagatcct tattttattc tagttgacct ctttttcttt 420  
 tctttttctt ttttttaagc gatgaggtct cgtgtgttg cccaggctgg totcaatttt 480  
 gctggggtca ggcaatcctc tgactttggc ctcttggaag tgctggcatt acaggcatga 540  
 gccactgtgc ttagccctgt agttgatctc tttttgaaag gaacagactc acttatgcta 600  
 cttotagata aataagattt agtgaaaacg tatacattgc tgaagactgc agataagaag 660  
 ccattaggca cagggacttt ggctctaaga gctggcgtct tgetttactt ctcccagagg 720  
 tcatacagtc ttttctttac ttctaacttt ttcttatggc catgacaagc ataactottt 780  
 atgtcaattt acccctgtct attaaagggc tcagctgggc atgggtggctc ttgctgttaa 840  
 toctagcatt ttggaggcc aaggcaggat tgcttgagcc caggagtcca agaccagcct 900  
 ggacaagaga gtgagacca gtctcaacaa aaaattaaaa atttagacag gtgtggtggt 960

30

40

gtgtgcctgt agtcctagct actcgagagg ctgatgtggg cagatcgttt gagcctggga 1020  
 ggttgaggct gcattgagcc atgattgccc cactgcactt ccgttcgggt gatggagtga 1080  
 gaccctgttg caaaaaaaaa agtctcagtg cttggaatca gattggtgca gtagggaaat 1140  
 tggcccatg tgtctgtttt gttaactgtt tcatagggtg ctgaacgact gtatgagttt 1200  
 cctgttgctg ttttgacata gtactgtaaa cttagtggct tttttttttt tgggacggag 1260  
 tctcaotctg ttgcctagggc tggagtgcag tggcactatc ttggctcact gcaacctctg 1320  
 cctcctgggt tcaagtgatt ctccctggctc agcttccoga gtagctggga ttgcagtcgt 1380  
 acaccaccac acccagctaa ttttttgtat ttttagtaga gatgggggtcc caccagactg 1440  
 gccagcctgg tgtcaaaactg ttcttttttt tttgttatgt agaggctgat tatctttttc 1500  
 attattgaag acatttttaa aaaatgagca actttattat ttttattaac tttgtttgtt 1560  
 gttgtttgtt tgtttgtttt tgagacagag tcttgctctg tggcccaggc tggagtgcag 1620  
 tggcgcgctc tgggtcact gcaagctccg cctccgggt tcacgccatt ctccctgcctc 1680  
 agccaccoga gcagccagga ctacaggcaa ccgccaccac gcccggttaa ttttttgtat 1740  
 ttttagtaga gatgggggtt cactgtgtta gccaggatgg tcttgatctc ctgacctcgt 1800  
 gatccaccog cctcggcctc ccaaagtgt gggattacag gcgtgagcca ctgogcctgg 1860  
 cctattttta tcaacattct aaatagttga aacagaagta tataaagtag gaagtgaag 1920  
 agtgccgta caaaggatcg cttattgatc tgctgtctag gtaacagcaa tgtaccaatg 1980  
 ttaatgtcct gcttttgata ttatattgca gctattaaag acgtcactac tgcggcaagc 2040  
 tgagtgaagg actgtggaact tcattttatt aatttttaac ttttttgaaa tgagatctct 2100  
 attgctgagg ctgagtgcag tgggtgtgaat acagctcact gcagcctcga cctcctgggc 2160  
 tcaagcagtc ctccatctc agcttcccaa ctagcaggga ccacaggtat gcaccaccac 2220  
 acccggttaa ttttttgtt tttgttagag atggggctct gccatgttgc ccagggttgg 2280  
 cttgaactcc tggactcaag caatactctt atcttggcct ccaaagtgt gagatttcag 2340  
 gtgtgagcca ctacatctgt ctccatatac ttaaaaaatt taacagtttt atttatattca 2400  
 cacactatac aatttactca cttaaagagt acaactaaat ttttttagt atattcacgg 2460  
 aattctgcaa ctgtcattac aatcagtttt acaacatttt catccccaga agaaacctg 2520  
 aacctatggg ataattagca atcattcccc atttccctc ctcacccac cctctgctgt 2580  
 atacaaccag taatctactt tttgttcta tagatttgcc tattctggcc atttcatata 2640  
 aataaaaaa tacaatatgt tattcttttt tgtgtttttt aagagacaga gtcttgact 2700  
 gttgoccagg ctggaatgca gtggggcaat catagctcac ggctgccttg accttctggg 2760  
 ctcaagcaat cctctcacct cagctgagag ctcttgagta gotgagacca taggtgtgtg 2820

10

20

30

40

ccaccatgcc cggctaatta aaatTTTTTTT aaaaaacatt ttaaaattgt ttatttatga 2880  
 atcattgcaa agaataaaact gttattttatt tattttattta gagatgagtt ctgtttttatc 2940  
 ttttgtcatt tatactctca taotttcagg ctctctttttt ttttttttgg cagacagttt 3000  
 cactctatcc cccaggctgg agtgcagggg ctcaatctca gctcattgca acctccacct 3060  
 cctggattca agagattctc atgctctaac ctcccgagta gctgggatta acaggygtgc 3120  
 accaccacac ccagctaatt tttgtatttt tagtagagat ggggtttcac catgttggcc 3180  
 aggtggtct caagctoctg acctcaggtg atccaccgc atcagcctct caaagtgeta 3240  
 ggattacagg tgtgagccat cacacctggc cgactcatat ctaagaaggc ttttccccac 3300  
 ccaaggtcac ctcttgctat gagacagccc aagctggtct tgaattccag 3350

10

&lt;210&gt; 43

&lt;211&gt; 479

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

20

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (263) .. (263)

&lt;223&gt; BaySNP:1657, A263G

&lt;400&gt; 43

ctggcacaag ctaaaacaaa acagaacagc aaaatacctt ttgttttagc tagtgctact 60  
 tttgtacttt tatgtaatta gcattaaaat aatttccaca gcagctatto totatttcat 120  
 aagatctcta ccaagcctcc tagaacattt caaaaaccaa aaacttgcca agaatatggt 180  
 gaaaaccatc aaggaagtca taaccttttag attgaacatg ctgaattatc gcctcctggg 240  
 gacagctgcc agtcagagtt gargcaocaa gaagcagagc cacaccagac ccagaggggtg 300  
 cagacagcag agtattttctg ctctgccagg ctcaagttagt cacgcatttg gcctcctcca 360  
 ctaagatcat gtattctacc agatttogat tcatggagtc caaagatgaa tgaatcaaac 420  
 actgcttaag ggcaatgtat acattgggat tcttccccac ctcttcccta aggtgttag 479

30

40

&lt;210&gt; 44

&lt;211&gt; 637

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (289) .. (289)

<223> BaySNP:533, A289G

10

<400> 44

```

ggctgagcag agcagcacag ccgccgagct ggcccacatc ctccaggagc cccacttcca      60
ggttctctggc tgctagggct ggggtgaggg agcaggaggt ggggtggactg gggcatgctg     120
ctgttggatg ggccagcagg aagttggatc tgggatggga agagaccggg gacactgccc     180
cattgtccct tctcttccca ccacccccca gtccctctctg gagacgcacg actctgtggc     240
ctcaaagacc tatgagacac cccccccag ccctggcctg gaccctacrt tcagcaacca     300
gcctgtacct ccgatgctg tgccgatggt gggcatccgc aagacagccg gagaacatct     360
ggtgaggact gggcagggcc agaggtggtg ctggtgaggg tggggggatt gagaataacc     420
aatgaacgga caaaaaaggc caagtgtggt ctgaagatga agatggggcc agctttgtgc     480
aggaaggat tgatgcagca aagggtcggg ggaagacca ggagaccata gacactgcac     540
acacacctgt gtccgcacct ctccagtctg ccacctctc ccctcattag tacctgctgt     600
aagtgaagaa tttaggcaga aggatggagg aggactt                                637

```

20

30

<210> 45

<211> 626

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (452) .. (452)

<223> baySNP: 11462, G452T

40

<400> 45  
 tgctggcttt ttggacaccc actccccgc caggaggcag ttgcaagcgc ggaggctgcg 60  
 agaaataact gctcttgaa acttcaggg cgaagagcag gcggcgagcg ctgggcccgg 120  
 gagggaccac ccgagctgcg acgggctctg gggctgcggg gcagggctgg cggccggagc 180  
 ctgagctgca ggaggctgcg togttttct caacaggtgg cggcggggcg cggccggga 240  
 gacccccct aatgcgggaa aagcacgtgt cgcatttta gagaaggcaa ggcgggtgtg 300  
 tttatctgca aggtagcgc ccttcgctc gaggtgtggt ttaattgtct cttttgttt 360  
 gaaatctgc ggtgagaaac cagtcgtgtt gagaacaata aaagaccaa aaacgatcac 420  
 caaaaccaac tgtctgaaa gctactggaa akttgaaaa tgcatgcttt gattaaatgt 480  
 cttcattoaa gacactggca agttaactta tttagtttgt gccgtgagct ctgggttgat 540  
 tgtgctaata tgaataactg aaaaacattt ttttcctta tggttttct cgtgggactt 600  
 cccactatg ggtgaaatga caatgg 626

10

<210> 46

<211> 2246

20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (1960)..(1960)

<223> BaySNP:5717, A1960G

30

<400> 46  
 tcaactggaaa aaggaattct gattgttcaa aagcacagga tatattaagg gctcatata 60  
 atgcctggca cataagagac ctcagcaaat tacgggcatt catattatgt ttatacagtg 120  
 aaggcatcaa gggtataagc attctotttt ttcttttggg tagactgaag ctcagagagg 180  
 ttgagtggct tacttaaagc tgcacagcta ttagtaggca gatcaagatt agagttcaga 240  
 acttctcaact ccctgoccag tttctgcttt ctttaccctt tgctctttc aagttgtggg 300  
 totgcgggcc aggtgggagg tgctgtctgc aaagggttc cctttctctt tggccactat 360  
 ctggctgggg agaggcctca cctagatgtt gttgaaggcc tgttacagcc gctttattgg 420  
 ggattttctg gogatgagaa cgtgtgaatg tctggcctt tagtcaactc cotacacctc 480  
 tgagagtgtc agacaagaga gcccatcaca ctggtgggat tgcaatcttt gctctacca 540

40

ctgcttagct gcctttcctt agggcaagtt acttaatggt tctgtgactc agtttccctg	600	
tttgtgaaaa gtgaaggtta atagtaacca ccatataggg ctgttagaat ggagtggaa	660	
aattcatgta gaataagtat gtataacagt ggctaaaaca tagtcaggct gggcgctgtg	720	
gctcacgcct gtaatcccag cactttggga ggccaaggca tgtggatcac gtgaggtcag	780	
gagctcaaga ccagcctggc caacatggtg aaaccccgtc tccactgaaa atacaaaaat	840	
tagctgggct tgggtggcgg tgctgtaat ccagctact cgggaggctg aggcaggaga	900	
atcacttgaa ccaggaggc agaggttgca gttagccaag atcacaccac tgcactccag	960	10
cctgggcaac agagtggagc tccgtctcaa aaaaaaaaaa aaaaaaata gccagttgcc	1020	
tagaatagaa ccaactaaca gtggttttat ttttactgca aaaaaataaa ataaaaatag	1080	
gagtagtgca agcactgggc cacatcaact caaaacaagt gtatctcagc atctcccacg	1140	
agaataccac tcagggtcaaa acatgatata gtgaagtggg gatgaaaagg atccaacat	1200	
gggcagaacc tggggtctgg tgccagtgga gacagoccca gtgtctagca tgagacacgg	1260	
ggaatgttcc gttggagggt ggggtatgat actctcctga aagcttcctt ccctccagtc	1320	
cagatggccc ctccatccct caacgtgacc aaggatggag acagctacag cctgcgctgg	1380	20
gaaacaatga aaatgcgata cgaacacata gaccacacat ttgagatcca gtacaggaaa	1440	
gacacggcca cgtggaaggt gagggccttt gcccaggag gggagaaaca ctggggaggg	1500	
cgggagaagg gaaagcaacc agaggcatto caoctgcaag gcgtcgggcc cttggcaggt	1560	
gaccagttag aggtagccac tgggacgtgg tgatcaactag gctgtgtggt cagcaggtca	1620	
ctgtcctgtc tcttggtgaa gtaactgagg ttggaagaa tggcgtggct tggccaacgt	1680	
gaacagctga ccctgagtc ccaggcaaca gaagaccctc tgggcaggga ggggttgaaa	1740	30
ggccactggg aagaaggttt tcaaaagtca tgaaagtttg gggttatttc ctgagaggaa	1800	
tctcatctgg acacacatgg aggotcagac agagctgctt ctaatgagtc gggggtgcgc	1860	
ccaggccagg gctcgtccc ctgcctccac agagcccaga acagaaacca cagaaccaac	1920	
cccacacctt cagtctagaa atggggcaac tgaggctagr agggaggtgg gccagtgggtg	1980	
gagccaggag cgggccttgg ggtcctgaac cccattctc agggtcaga gtccagtcgg	2040	
cctgcactgc gttcctaaaa aggccacaat atgggtgcaa gctgcccag aagggtctggg	2100	
agctgagaag gctcaaaaata ggggtggaca ggtggcttca gggttctggg cctcagtgtt	2160	40
gtcaatgtca ggggctgcac tgacagggtg agtccccggt gccatccgaa gtgctgtccg	2220	
tgggtgggcc ctgaggagg atccac	2246	



<210> 47  
 <211> 472  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

10

<222> (302)..(302)

<223> BaySNP:2376, C302T

<400> 47  
 ttttctgttg ggcccactta gttattgggc tcagcagatc tattcactgt gaaaatatca 60  
 aacgatagag cagggcagga ctatttattg gccttatagt ctattottat caaaatgttg 120  
 cttttggata taaaataata tccacgctga ttctgaagat ttgaatgcc ccagaaaata 180  
 tttaaatcta agagaaaagg aagaaagaac agcgggtttt ctggctccag tcaaaaacac 240  
 tgttttggac acataagtct cttctccca gtcttacctc catccagtg ataaaccggg 300  
 cyacatcctg tcccaccagt ttggtgtagc ccgcgacac tgggtaatgc tctgagccc 360  
 gtgacagoca gtccaccaca atgacattgg agtctggttc tctctgtac agggcggcca 420  
 caagttttgg caccacaactc tcatacatc ctgttacctg aagatgatga ca 472

20

<210> 48

<211> 590

30

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (377)..(377)

<223> baySNP: 11558, A377C

40

<400> 48  
 gagttcaaga ccagcctggt caacatggtg aaactgtgtc tctactaaaa atacaaaaat 60  
 tagccaggca tgggtggcac tgctgtaat ccagctact cgggaggtg aggcaggaga 120

atcgcttgaa cctgggaggt ggaggttgca gtgggctgag atcagccat tgcactccag 180  
 cctgggagac agagtggagac tctgtotcaa aaaaaaaaaa aattatgaaa aaagttatgg 240  
 gattaaagaa agtcaggata aaaattttta aaagcaggcc actgtcagca aagcctggag 300  
 aagtggggcc ggaggctccg ccccatcat gtgcctgcc ccccttcca gtcateccct 360  
 tactettaca gtagcamata agaccctgt ctaatggggg gagacaaatg tgtagaccct 420  
 tagccacctt ggccagggt gactccttaa atttctggat gatgatgatt gttatttaat 480  
 agccagaggg tcatataatt ggctctttg gaagaggcct catggcctcc ttactctcac 540  
 caaagcaatt tttccctcag gggggctccc atcttcttac acagagaggg 590

10

&lt;210&gt; 49

&lt;211&gt; 603

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

20

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (113)..(113)

&lt;223&gt; baySNP: 10785, C113T

&lt;400&gt; 49

caatataatt gggactaata gttaatactt caacogcata cacagattca tgccttaato 60  
 ttgatgtata gccaaaggcct ttcatttgag cctaagtota ctgcattatt aaygatttac 120  
 aggttcaatt gtttaaagtg gaataagaat ttcaatctat tggataaca atatatgagt 180  
 gtaaaatcct tctagattta tctgatttcc cctocctaca gtctttttat tgctgatctt 240  
 acaactaatt ccacagcaat gttttaatga ctcatcttta ttgaatcaaa gtgaagtgc 300  
 tagcattcag cttaaagaaa gatcatagcc cactggggag attaggaaag gcttcacaga 360  
 agtggcattt gagctacgcc atgaagataa gttcctaagt atatctcaga ggcaatacct 420  
 taggcaacaa aattatctgt ccaagtgaac tccatggtat tccccctcca gcacctcaat 480  
 ctacctcaac tacgacgtta gcttttacca tgacgaggac agtacctgcc accacaagag 540  
 ccccggggac caccgtccac agatccacct accagaacca cagcacagag acaccaagcc 600  
 tga 603

30

40

<210> 50  
 <211> 503  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

10

<222> (415)..(415)

<223> BaySNP:2085, G415T

<400> 50  
 gggcagtccg tatggtggtg gttatggatc tgggtggtgga agtgggtggat atggtagcag 60  
 aagggttctaa aaacagcaga agagggctac agttcttaag aggggagaga gcaagaagtt 120  
 gttaggaaag ctgcaggtta ctttgagaca gtogtcccaa atgcattaga ggaattgtaa 180  
 aaatctgcca cagaaggaac gatgatogct agtcataaaa gttactgcag cttaaacggg 240  
 aaacccttct tgttcaggat tgccatagcc acagtttgca aaaagtgcag ctattgatta 300  
 atgcaatgta atatcaatta gatgtacatt tctgaggtct tttatctgtt gtagcttttt 360  
 cttttcatta catcagggtat attgcactgt aaattgtggt agtgttacca gaaakaaaaa 420  
 attaargaat ttttaacttt tcaaaaaaaaa gaaaagaaat aagatttctt taagttcttc 480  
 agtgtctctg attctaaaag agg 503

20

30

<210> 51  
 <211> 385  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

40

<222> (211)..(211)

<223> BaySNP:614, C211T

<400> 51  
 tgccttatac ttcttaactc ccagtgggcc tgaatagaca ctggccagat tttcaaagta 60  
 gcttcttgaa gatggatgat gatctgttta gaatgatcca ttcacctgtt ctgtttcagg 120  
 gtccaaatca gtatcataaa aacagggctg ggtggggagt ccattgtgct catcgttcct 180  
 actaaaggt acagaaaacc agcccgatg ytggcatgga tgttgcaat gggcagaatg 240  
 aatcctgtag ggacaccttt tcgctctggg ttgtgagaca aggacaagtg tgttttggcc 300  
 atgcagatgg ggagattccc aaagccctgc tttgtgtaga cttcagcttt gtgttgagct 360  
 ttgaggagta attcaatggt gtctg 385

10

<210> 52  
 <211> 455  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (199) .. (199)  
 <223> baySNP: 6396, C199T

20

<400> 52  
 taaaatgtgg gtcagacgtg tttggtttta taacctttaa aaggtgagtg agtccaggtc 60  
 ctggtgaacc ctttatccag ggcaaaggga agtagtaatt tgctgcctca ctacgtagg 120  
 tataagctag tttatttgga taaaataagt tcactttotc tottttagagc aataatttta 180  
 ttccttgaga aacagttgyc cttgctctgc tccttgtttc ttctctgag ctgaggctcc 240  
 tgccttgacc tttottttta tagaataaaa ggaacataga taatttaaag acagacggga 300  
 tctctgagat ctactaattt aattttgctt tgtttttcag gaatgagcaa ttggtgactc 360  
 agtgagttag agcattatca atgcaccagt aaaagatttt gtattagaat ccaggttttc 420  
 ctgcttggtg gttcagtgaa ataccctatc ctata 455

30

<210> 53  
 <211> 618  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

40

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (93)..(93)

&lt;223&gt; baySNP: 9940, C93T

&lt;400&gt; 53

cagcatctcc tggaagaaca atttcttcca ttctccagca accttggcca cagacagtgg	60
ctttcttccag aatccaaaag aattctgtta acyacctatt gggccctgac tgattacttc	120
tttctttcat gcacttatgt ttgccctgaa cccacagata tttatttcac atcagccatc	180
aaatgaatct tcagagaagt tcaattttca tgaccattct gaataaaaca catgactact	240
atagtagaga acttattgga tgaaattttct aatcacacac acttcccttc accttcagtc	300
aaaaatcata gcaaaacact gtgaaacaaa gaggagaaac agcactttta acttttgcca	360
ctgtattaaa tgattatata atacaatgac cccaatgttt ctgtattcac aaaatgcato	420
aactcactcc gctattttctg acaatgacag acttagaaag acaaaagagg ccaggtagcg	480
tggtcacac atgtaatccc agcactttgg gaggccaagg caggcagatc atgaggtcag	540
gagactgaga ccattctggc taacacgggtg aaaccctgtc totactaaaa catacaaaaa	600
attagccggg catggtgg	618

10

20

&lt;210&gt; 54

&lt;211&gt; 582

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

30

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (194)..(194)

&lt;223&gt; BaySNP 2353, A194G

40

&lt;400&gt; 54

cctccacagt atacagaaga cgacgtgaaa tttgatotgc aagaaaactg agtccatatt	60
cacatatgta tcaaatttgc acttcattta gaagtgtctg tcatcaagta cagcactgaa	120
ttgaaactga aaacaagagt caagaaagag caaagtoagc catctttata ttccacatga	180

atcctttccc ttttgggtct tttttgtttc tcttcagaaa agacaaaaag ctgagctgta 240  
 taaacacctg tgggctgggg gttgagggat aaatgagggg cgaaatggaa gctgaaggaa 300  
 ctgttggtca ggtagaaatc ttcccagatg cactgaagga aacacacttc atgtttgacg 360  
 taggaggtgc caccacacaa aacgtttcat ggaaggattt aaaggatctc atgattttta 420  
 gtattccaag aattttcttt caccaagggc gatttaatat gggtcattca tactgaaaga 480  
 aaaacaaaag ataataagag tttaaaaatt gcaaaaacttg gagtgttagt agtaaaggta 540  
 aatattcatt agagatgaga agaggagcaa ggaaatgctt tc 582

10

&lt;210&gt; 55

&lt;211&gt; 606

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

20

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (513)..(513)

&lt;223&gt; n=Unsure

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (175)..(175)

30

&lt;223&gt; BaySNP52, C175T

&lt;400&gt; 55

ttgaggccag gagttagaga ccagcctgga caacatagca agatcccacc tgtagtccta 60  
 gatacttggg agagttagga gggaggggta cttgagccca ggagattaag gctataatag 120  
 tgagggatga ttgcaccact gcactccagc ctgggcaaca gagttagacc ctgtytctaa 180  
 aaamaaaaaa aaattattaa aaaaaaaaaa gttttcttaa gagtccagac ttgtgaattg 240  
 ccagattagt gtaattttta aaatatgttt ctattataaa ttaccatac tcataaaaaat 300  
 ataaatcaat ttattacacc ctctagaatt cactattaat tttcaacatt tttttcattc 360  
 tttttccatg catatttttt caoaattcta tgcatasttt tgcattataa aatatttctc 420  
 aatataaaat cttcttcaag gccaggogoa gtggctcatg cctgcaatcc cagcacttta 480

40

gaaggccaag gcgagcagat cacttgaggt cangaattca agaccagcct gaccaacatg 540  
gtgaaacccc ttctctacta aaaatacaaa aattagccgg gcatggtggt gcgcgcctgt 600  
aatccc 606

<210> 56

<211> 525

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

10

<220>

<221> variation

<222> (210)..(210)

<223> BaySNP:1757, A210G

20

<400> 56  
vttctggaat gcctctcttg gcacccctgc cccaacaggc tgctgggatc tgcacgtgga 60  
atcacagggc tggttgcatg caacggcaaa gggcatgctc ttctgcctgg gggagggcct 120  
cttgtccctc ccagcaggtc ccgggacagg gctggcagcc accccagcac caaaataag 180  
atgacaaaca agaggaaaca aacccaaatg raggagagcc atccgggctg gaggagggca 240  
gaggctcccc aaggggatct ggggagggct tcaacttatg aatgcatcag gccttggaag 300  
acgtggatgg aagaggcgag ggcaaaagga agagatgagg ggcattgaga gagactcagg 360  
gaagaaggag aaagagcaat catgcagctt gggacaaatc ttttgttgct ttatcagatt 420  
ctcagtcaat caattggtgt ttgctagaac cggggtacgc aggggagtgt tgaagagaga 480  
gtgcgcgcgc gagaagagag agatcaagag aacgggcatc gccag 525

30

<210> 57

<211> 663

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

40

<220>

<221> variation

&lt;222&gt; (284) .. (284)

&lt;223&gt; BaySNP1524, A284C

&lt;400&gt; 57

```

ggtgtggtgg cacatgcctg taatctcagc tattcaggag gctgaggcag gagaattgct      60
tgagcctggg agacagaggt tgcagtgagc agagatcgcg ccactgcact ccagcctggc      120
cgacagagcg agactctgtc tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agaaaagaaa      180
agaaaaagaa aaagaaaagg aaaaagaaaa ccagaagtag gagcagcctg aagaaatgac      240
agggagttga tttccactg ggagccctct caaagccac acamccgct gcctggggta      300
acagtatctc ctgggacatc ctgcaccctc ccaygctccc ccctccctac agtagtgaaa      360
gacctaggca ggatgacccc agctcctctg tgagaatttc acaccctagt gtgaagtcac      420
agccttgtaa ctttcccttt aagaactgtc agagctgggg aggctggcca agctcaggct      480
ggaggtgggg acagagggaa gaaagaaaaa aaaaaaagag agagaggcag gaaaagtttt      540
ttcagaggaa aatgcagggt ttgtccttca ccctgaagtc agatcttgct ttataaaaac      600
ccccaaggct gcggagaagc atatctggtg ctctgatgg gcggccagtc tgggcccagc      660
tcc                                                                 663

```

10

20

&lt;210&gt; 58

&lt;211&gt; 921

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

30

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (133) .. (133)

&lt;223&gt; baySNP: 4912, C133G

&lt;400&gt; 58

```

cccttcattg oggogggctg cgggccaggc ttcactgagc gtccgcagag cccggggccc      60
agccgcgtgt ggargggctg aggtcgcct gtccccgcc cccggggcgg gccgggggcg      120
gggtcccggc gggggcggagc catgcgcccc cccctttttt ttttaaaagt cggctggtag      180
cggggaggat cggggaggct tggggcagcc gggtagctcg gaggtcgtgg cgctgggggc      240
tagcaccagc gctotgtcgg gaggcgcagc ggtaggtgg accggtcagc ggactcaccg      300

```

40



gccagggcgc tcggtgctgg aatttgatat tcattgatcc gggttttatc cctcttcttt 360  
 tttcttaaac attttttttt aaaactgtat tgtttctcgt ttttaatttat ttttgcttgc 420  
 cattccccac ttgaatoggg ccgacggcctt ggggagattg ctctacttcc ccaaatact 480  
 gtggattttg gaaaccagca gaaagaggaa agaggtagca agagctccag agagaagtcg 540  
 aggaagagag agacgggggc agagagagcg cgcgggcgtg cgagcagcga aagcgacagg 600  
 ggcaaagtga gtgacctgct tttgggggtg accgccggag cgcggcgtga gccctcccc 660  
 ttgggatccc gcagctgacc agtcgcgctg acggacagac agacagacac cgcccccage 720  
 ccagctacc acctctccc cggccggcgg cggacagtgg acgcggcggc gagccgcggg 780  
 caggggccgg agcccgcgcc cggaggcggg gtggaggggg tcggggctcg cggcgtcgca 840  
 ctgaaacttt tcgtccaaact tctgggctgt tctcgcttcg gaggagccgt ggtccgcgcg 900  
 ggggaagccg agccgagcgg a 921

10

&lt;210&gt; 59

&lt;211&gt; 3051

20

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (368) .. (368)

 <223> BaySNP: 6957  
 C368T

30

&lt;400&gt; 59

ggggtccaaac cagggctgac tccctgtgtc ccctgacccc tggcctgcgc tgtttatgtc 60  
 actgtctgtta tcaaatgaac tctcctttcc cgctcaaatt tgcacatttt aacaggaaac 120  
 tttatctcac cagggaaaact ggaaaaacca tgtcactttc caagtattag aagagataac 180  
 gggacaagca gatccaggaa aacaaaaccg ggatatgaaa tcccagcccc ggggtctggc 240  
 aagggcgggc gacattcacg gcagctcagc ctcagcctga ggacaggaca gacgagggct 300  
 gagtgygtaa gtctaacaag gtgggcccac gctgacaggt tggacacaga gccagacttg 360  
 tgtcccccyc aaccagaaga ggggtccagc ccacagtccg cctggagggc ttctgcagg 420  
 aggtgtcttg gagcccacag tcagcctgga gggcttcctg caggaggtgc ctgggcagag 480

40

cccctgagca ggcagaaggt gggtagtgga gacccagagc agctcagttt cagcacctga 540  
 gaagcaggct gccctgggga ggggtgaagc tgaagcctct gaaagcaaac taggcctcaa 600  
 gccaggctctt caccctocat cgaggggcct gagcctgtgc ccactagggc cgcgtgaaaa 660  
 gaacaccagt gtgcccagcc cccacggcca gtaactccca ctgocctcgc ccagggtgtct 720  
 gaccatccac ctctctgcag acagggccag gcccgctctca gcccacctc ggtctgaaca 780  
 tcccgctccag ccaggggaca cagctgggtgc ttaatgtttg ctggaattaa gatgcacagt 840  
 ggggccaggc gcagtggctc acacctgtaa tcccagcact ttggaaggca gaggcgggcg 900  
 gatcagctga ggttgggagt tcgagaccag cctaaccaac atggtgaaac cccgtctcta 960  
 ctaaaaatgc aaaattagcc aggcgtggcg ggcacctgta atcccagcta ctcagaaggc 1020  
 tgaggcagga gaatggcgtg aaccggggag gcggagcttg cagtgcagctg agatcgcgcc 1080  
 accgcactcc agcctgggcg acagagcgag actccttctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1140  
 aaaaagacgc accgtgggat ttttgccctc ctggttcaca ggtgaggaaa ctgaggccca 1200  
 gggagtgggt aacactcggc tcattccaag gcccacaaac caccagaact gcccacccct 1260  
 gtccatacct tcctttttta gacagattct cgtctctgtc ccaggctgg agtgcaagtg 1320  
 cttgatctcg gctcactgaa acctccgcct cctgggttca agcaattctc ctgcctcagc 1380  
 ctcccagta gctgggatta caggcgcccg ccactaatcc acctaatctt tgcattttta 1440  
 gtagagaactg ggtttcgcca tcttgccag gctggtctca aatctctgac ctcaggatgat 1500  
 cctcctgcct cggcctccca aagtgcctgc attacaggctg tgagccccac ccacgcccag 1560  
 catgtccatg cctttatttt tatttatcta tttatttttt gagaccagct ctactctgt 1620  
 tgcccaggcc agagtgcagc ggtgagatct tggctcactg caagctccgc ctcccggtt 1680  
 caccgccatto tcctgcctca gtctcatgag tagctgggac tacagggtcc cgcaccacg 1740  
 cctggctaata ttttttgtat ttttagtaga gacgggggtt cactgtgtta gccaggatgg 1800  
 tctcgatctc ctgacctcgt gattcaccca cctcggctc ccaaagtgc aggattacag 1860  
 gcttgagcca ccgcgcctgg ccttctctc cctcagcctc cggagtagct gggattacag 1920  
 gctgggcacc accacaccag gctaattttt gtatttttag taaagatggg gtttcaogat 1980  
 gttggtcagg ttggtctoga acctctgata tcaagtgate ctctgcctc ggcttcccaa 2040  
 agtgctggga tcaggggtgt gaaccacgc acccggcctg tccatgcctt tacacgcct 2100  
 gcccaggagg gaagtccatc ccgaacaccc ccaacgtgct ttcttcaaag caaatgggca 2160  
 gaactgggca gggaggggccc cccacggggt cagaaccag cgtctgggaa gggcctgcga 2220  
 ggtccgtgtg atccggccgg cctccgcct ctgggcacct tccctggcca gggcagacgt 2280  
 ttggaatott ggtcgtcact tcctccacc ctgacctgc tgcccccgag cacagcctgg 2340

10

20

30

40

gctccccgcc cgccgggaaac tccaggcctt tgggtcccagc cccacacaggg attgccactt 2400  
 tccccatcct gtcccccttcc tgccccccgcc cgagcttctc gggggcccag ctgctctgca 2460  
 tccatcccggt tccaacccatg ggagcgcttg ccgcgcagct gggctggcgc caggaagccc 2520  
 ccagggaggc caatgcgggc aacacccagc tccagggacc cagagctcg acgtcacgtc 2580  
 ccccgctggc cagctccagg gacccaggag ctgacgcca cgtccctcgc tggctcaaac 2640  
 gagggcggtg ggaagggaaa ggggtatctc cctgcctgag gccacgcagc cagcctctgc 2700  
 cccagcaag ctgccccaga ccagggtgga tgccccaacc tgatctgtcc cgtcctgcgt 2760  
 cccctcaaa gcatgttggg tcttggtctg ccgggtccac gcatctccct caaagcacac 2820  
 tgacgactct tcccagccca caccctcccg ggagccagcg gcccgcagg cccacccag 2880  
 ccgggtggca cccacgtgc agccccacc tggacaccga gtctccagc agccgtgtct 2940  
 tctgctcgtc gtctgcctc tgctctctca ggtctctcct cccctctgag gccgaggacg 3000  
 gcgtccctc cagcagccag cgtcccgca gtgccttga ctgagcagca g 3051

10

&lt;210&gt; 60

20

&lt;211&gt; 538

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (181)..(181)

30

&lt;223&gt; BaySNP:8816, C181G

&lt;400&gt; 60

gaaaaggggtg tagcacctgg gaaaggcgat caactcccag tcaggagacc cacggtgata 60  
 acaccagtca gaogatcaca ccatggaagg gtccaatgag atccaatgga aagacttaga 120  
 acatotaagg ttgggggagg tgcaaccttc tgctattcag cccctctgct ccaagcggaa 180  
 scttttttct caggaggtaa totctaataa caagcagagt gccctctgga gcctcctcgc 240  
 tggatatctc gtgcctggac agagggggac acaccacagc acaaacacgt ggcacagact 300  
 caatcccaac acacagccag tcaacgagcc tctggccctt tcctctgggt cctgatacag 360  
 agctggcagc gagggcctct gaagagggtta caggagccc aaggagtggt caggtagagg 420

40

cagcaccagg tcccgaggagg acagatgagg gatccctagt aaacagctcg tggacgcact 480  
 tgactagcag ttogaaagca aaaagagatt cggattacaa gagacttttc ccttgcaa 538

<210> 61

<211> 833

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

10

<220>

<221> variation

<222> (166)..(166)

<223> BaySNP:1062, A166G

<400> 61

cctgctgtgc aagaaggaaa ttcacactac accaatgtcc cctgaggcac taagccactc 60  
 acatccrtrtt ttcttttttca gaacaataaa tctgagaaac mctgtgtctcc agcagggtgct 120  
 ggagggaagg aatgagggtcc tgtgctgttt gacacagaag atcacracga tgcagaagtg 180  
 tgtgatctct gagcacatgc aggtcgagga gaagtgtggt ggcacgtggt gcatccagac 240  
 caagacgggtg cagggtgogtg cagtcgggct gccatgcgtt catggctgag cagtcctgga 300  
 gaccttggtt gggggcctct ttgggtggtg tcttcattag tcaggactct ttctgtagca 360  
 agttaacaga aacccaactc acgttgtctt aaatgagcaa gagtgtattg gctcatgtag 420  
 ctgaaacact tggggaaact ggcctcagtc actgctggat ccaggccttg aggatatagg 480  
 gagctgcttt ccttgggttg atgccccttc agatgggctc tccctatggt gctggcagct 540  
 ccaggcttgc tcttgatttg ctgcaactcc aggggtgagg ggggcctagg actgggtctc 600  
 accagaccgt cccgggatat gttcattcct gaagcagggc aggggtgcag gcactcgaat 660  
 gggccaggcg ggctggcgtc aggtgctctt tctgtgggcg cagatgtttc cccaagaaaa 720  
 tgaacacaca gcactgatca ggccaaatgc agaaaatccc tagagccttt caagctgggc 780  
 tttaaatga ttacttggaa tagctgctgc aaatcctttg tgggttgagt tag 833

20

30

40

<210> 62  
 <211> 593  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

10

<222> (479)..(479)

<223> baySNP: 2463, C479T

<400> 62  
 ggaaccccc gagcgccctg cagaagcagc agcctottga ggggagggtc tccccacct 60  
 cgggctggac aaagacagct ttccccacg tccctctggg ttctctagag caacagcaat 120  
 accgcgccgg caggggtgtg gcttagagcc ccgcacctcc tcgcgcgcgc gcgggcctga 180  
 ottotagcca cgggtctcgc cagttggccc agcgttcgg gccggtgttc acgctgtacg 240  
 tgggctcgca gcgcattgtg gtgatgcacg gctacaaggc ggtgaaggaa gcgctgctgg 300  
 actacaagga cgagttctcg ggcagaggcg acctccccgc gttccatgcg cacagggaca 360  
 ggggtgagtc cgcgtccctg gcacggagcg gggggtgcat aacacgcccc gggacagtta 420  
 cgggcgctag ccacgtcggc gatggccaaa taataaacta acagtaatat tataagtaaya 480  
 gcatccgaag gatgagatca ggattagggc gatggcccc gcgcgttgcc tgccgagcga 540  
 ggcgcactga gtcgccagg aatccggcct ctggcgact gtgcgggaga gtt 593

20

30

<210> 63  
 <211> 634  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>

40

<221> variation

<222> (187)..(187)

<223> BaySNP4527, A187G

<400> 63  
 ggggtttcctc tgcccaatcc tcccaccttc ccttcaaac ttaaactcga gcctgctgct 60  
 ctccggccta gcattgctct tgccatggct gtcagtgatg ctgacatgcg aaagcagata 120  
 aagcatatga tggctttcat tgaataagaa gccaatgaga aagcagaaga aatagatgca 180  
 aaggcaraag aagagttcaa catagagaaa ggtcagcttg tggaaacca aagactaaag 240  
 attatggaat atcatgagaa gaaagagaaa cagattgagt agcagaagaa aattcagata 300  
 tccaatttga tgaatcaagc aaggctcaaa gtcctcagag cgagagatga ccttatcaca 360  
 gacctaactaa atgaagcaaa acagagactc agcaagggtg taaaagatac aaccaggtac 420  
 caagtgctgc tagatggact gggttctccag gggttggtacc agttgctgga gcaccgaatg 480  
 attgttcggt gcaggaaaca agaccttct ctggtaaagg ctgcggtgca aaaggcaatc 540  
 cctatgtaca aaattgccac caaaaacaat gttgatgtcc aaatcgacca ggagtcctac 600  
 ctgcctgagg acatagctgg tggagttgag atcc 634

10

<210> 64  
 <211> 586  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

20

<220>  
 <221> variation  
 <222> (274) .. (274)  
 <223> baySNP: 11531, A274G

30

<400> 64  
 ccaggggctg gggaaggggc gagccccgtg gggcctggag acagctgagt gactgtgtgc 60  
 ctctcccca ggctggaatg agctgctoat cgcctccttc tcccaccgct ccatcgccgt 120  
 gaaggacggg atcctcctgg ccaccgggct gcaogtcac cggaacagcg cccacagcgc 180  
 aggggtgggc gccatctttg acaggtgggg gtgggtcccg gaggggagag ggcgcttcgg 240  
 tcacctccgc caccaggcca gctgagttca gccrccttg ccccggtgca catcctgect 300  
 agtattatct cagtgcata aggggtgcaca catggaaaa gagaaaagca tgaggaggag 360  
 gctcagagcc ctgtgccagc cctgcctctg gggcatctgt aaccacagg agcacttggc 420

40

ctatctccct ccattctcttc ttttttcaag atcccatgta tttatccgtg ggaaggaaag 480  
 cttegtttct ttttaaagt attataccgt agatgcagtt ttgtaaaagt gtcaattcca 540  
 gttggcatgt cgcaggctgc ttgaggctgg caoggtaatg cagtgg 586

<210> 65

<211> 721

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

10

<220>

<221> variation

<222> (50) .. (50)

<223> baySNP: 11536, C50G

20

<400> 65  
 tgctgggacc cacctcccc tccccggcca catgcoggt cctgcccc acccgggtct 60  
 ggtgctgagg atacagctct tctcagtgtc tgaacaatct ccaaaattga aatgtatatt 120  
 tttgctagga gcccagctt cctgtgtttt taatataaat agtgtacaca gactgacgaa 180  
 acttttaaata aatgggaatt aaatatttaa gagctgactg gaagctgact cagttacttg 240  
 catgtttttc ctggggctga cagggctcca cgcctcctcc acatccagta ctggagggca 300  
 aaggaggctt tgggctccaa aaccctcccc tgccctccac togetttgct caccgcttgt 360  
 cagtcagggtg gacgactatg ccatttcctc cctgcagaga gaatttgagg tgtgagggga 420  
 caaaggactt gtggtgacct ggccctcacct ggtggagcac ttgggggtctg gggaagggga 480  
 agggccctgg aggaggcgga tgcaggactc aatagatcaa agccagtttt tcatcaccac 540  
 aagagatcac ggctttctc tcttttctg ccacccagct ctctcctgtc tttcctgagt 600  
 gccatctccc cagcgtcca gtgcagccca gccccggca gccatgggtt ttgtttgcag 660  
 tgtgaggcca ggtcagggtg tgtaacagat tatgtgttta gtcaggaaaa aactacagct 720  
 a 721

30

40

<210> 66  
 <211> 899  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

10

<222> (173)..(173)

<223> BaySNP:10811, A173G

<400> 66

cctagactca gatggtgaga gacaaccctt tcccttctct ggaatccttc agatttactg	60
aagtgcgagg tgttggaagt cgtcaattct gtgaaatgta gaagatggat tggtttataa	120
tttaggggtg agagtcaaac caatgtgagt ttcagttcca gctotaccat gtrgcagcat	180
tgcatcttag gctacttaac ctttgtgagc ctctgatcac atgatttagt gccacacctca	240
ccaggctggt gtgaggaata aatgaggcag tatgtagaga gcaactgttg catggctggc	300
ccttagtaac acttattctt tgtgtataat aacatggaca attgtagtgc cttctccctc	360
tcagcactgt ggctttgcat ccaactcagg ttttgggatt tccttacaca ttttttcata	420
taaactcagg aggttcccaa gggaacacac tocaagaatt agatgaaaaa aactgcagaa	480
aaatccacct cacatgaaaa tctctgtatt taatattttt aaaaaattac cactgtgttt	540
gttgcagctg tgacctctac aagttocaga gactactctc tgacttttgg tgcaatcaac	600
caaacatggt cctaccgcat ccaccagaac atcaacttacc aggtgtgcag gcacgcccc	660
agacacccgt ccttccccac caccagcag ctgaacgtgg accgggtctt tgccttgat	720
aatgacgaag aaagagtgt tagatttgct gtgaccaatc aaattggccc ggtcaaagg	780
aaggtttcct tttttgtgtg tgggtaaaaa tgacatcctt ttaagtagag ttagaatgat	840
tcacagaggt tactaagggt tacctagtgc catgctgtgt tatgtgctag gtataagga	899

20

30

<210> 67

40

<211> 2956

<212> DNA

<213> Homo Sapiens



&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (541)..(541)

&lt;223&gt; BaySNP:288, C541G

&lt;400&gt; 67

cgccagcgtc ctgctgaagc actcaaaggc cgacggcctg ggggcagca gacacaggta	60
tgccgagcag gaaaacggaa tcaaccaggg gagtgcccag atgctctctg agaatggcga	120
actgaagttt ccagagaaaa tgggattgyc tgcagcgccc ttctcacca aaatagaacc	180
cagcaagccc gcggaacga ggaagaggag gtggtcggcg ccagagagcc gcaaaactgga	240
gaagtcagaa gacgaaccac ctttgaactt tcctaagcct tctctaattc ctcaggaggt	300
taagatttgc attgaaggcc ggtctaattg aggcagtag aggcagcgtg ggggaaagga	360
aacgtggctc tcccttatca tttgtatcca gattactgta ctgtaggcta aaataacaca	420
gtattttacat gttatcttct taattttagg tttctgttct aaccttgtca ttagagttac	480
agcaggtgtg tcgcaggaga ctggtgcata tgcttttcc acgagtgtct gtcagtgagc	540
sggogggagg aagggcacag caggagcggc cagggtcca ggcatccccg gggaagaaag	600
gaacggggct tcacagtgcc tgccttctct agcggcacag aagcagccgg gggcgctgac	660
tcccgtagt gtcaggagaa aagtccctg ggaaggccc tgcaggggtg cagggttgca	720
ogcatgtggg ggtgcacagg cgctgtggcg gcgagtgagg gtctcttttt ctctgcctcc	780
ctctgcctca ctctcttget atcgccatgg gccggggggg ttcagagcag tgtcctcctg	840
gggttcccac gtgcaaaatc aacatcagga acccagcttc agggcatcgc ggagacgcgt	900
cagatggcag atttggaag ttaaccattt aaaagaacat tttctctctc aacatatttt	960
acaataaaaag caacttttaa ttgtatagat atatatttcc ccctatgggg cctgactgca	1020
ctgatataata ttttttttaa agagcaactg ccacatgcgg gatttcattt ctgcttttta	1080
ctagtgcagc gatgtcacca ggggtgtgtg gtggacaggg aagccctgc tgtcatggcc	1140
ccacatgggg taaggggggt tgggggtggg ggagagggag agagogaaca cccacgctgg	1200
tttctgtgca gtgttaggaa aaccaatcag gttattgcat tgacttcact cccaagaggt	1260
agatgcaaac tgcccttcag tgagagcaac agaagctctt cacgttgagt ttgcgaaatc	1320
tttttgtctt tgaactctag tactgtttat agttcatgac tatggacaac tcgggtgcca	1380
cttttttttt tttttcagat tccagtgtga catgaggaat tagattttga agatgagcat	1440
atattactat ctttaagcat ttaaaaatac tgttcacact ttattacca gcatcttggg	1500
ctotcattca acaagtaactg tatotcactt taaactcttt ggggaaaaaa caaaaacaaa	1560

10

20

30

40

aaaaaactaag ttgctttctt tttttcaaca ctgtaactac atttcagctc tgcagaattg 1620  
 ctgaagagca agatattgaa agtttcaatg tggtttaaaag ggatgaatgt gaattatgaa 1680  
 ctagtatgtg acaataaatg accaccaagt actacctgac gggaggcact tttcactttg 1740  
 atgtctgaga atcagttcaa ggcatatgca gagttggcag agaaactgag agaaaagggg 1800  
 tggagaagag aataactcatt tttgtccagt gtttttcttt ttaagatgaa cttttaaaga 1860  
 accttgcat ttgcacatat tgagtttata acttgtgtga tattcctgca gtttttatcc 1920  
 aataacattg tgggaaagggt ttgggggact gaacgagcat aaataaatgt agcaaaattt 1980  
 ctttctaacc tgctaaact ctaggcatt ttataagggt atgttccttt gaaaattcat 2040  
 tttgggtttt ttaaccacatc tgtcacaaaa agccaggctc tagcgggctc ttagaaactc 2100  
 tgagaatttt cttcagattc attgagagag tttccataa agacatttat atatgtgagc 2160  
 aagatttttt ttaaacaatt actttattat tgttgttatt aatgttattt tcagaatggc 2220  
 tttttttttt ctattcaaaa tcaaatcgag atttaatgtt tggtaaaaac ccagaaaggg 2280  
 tatttcatag tttttaaaacc tttcattccc agagatccga aatatcattt gtgggttttg 2340  
 aatgcatctt taaagtgtt taaaaaaaaag ttttataagt agggagaaat ttttaaatat 2400  
 tottacttgg atggctgcaa ctaaaactgaa caaatacctg acttttcttt tacoccattg 2460  
 aaaatagtag tttottogtt tcacaaatta aaaaaaaaaat ctggtatcaa cccacatttt 2520  
 ggctgtctag tattcattta catttaggggt tcaccaggac taatgatttt tataaaccgt 2580  
 tttctgggggt gtacacaaaa catttgaata ggtttagaat agctagaata gttccttgac 2640  
 tttcctogaa tttcattacc ctctcagcat gcttgagag agctgggtgg gctcattctt 2700  
 gcagtcatac tgcttattta gtgctgtatt ttttaaactg ttctgttcag agaacttgct 2760  
 taatcttcca tatattctgc tcagggcact tgcaattatt aggttttggt tttcttttg 2820  
 ttttttagcc tttgatggta agaggaatac gggctgccac atagactttg ttctcattaa 2880  
 tatcactatt tacaactcat gtggaotcag aaaaacacac accacctttt ggcttacttc 2940  
 gagtattgaa ttgact 2956

10

20

30

&lt;210&gt; 68

&lt;211&gt; 802

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

40

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (72) .. (72)

&lt;223&gt; BaySNP:2371, A72C

&lt;400&gt; 68

```

ctgcggtgta acggtgtcct ggagggcac cgcattctgca ggaaagggtt cccaaacagg      60
attctctatg gmgattttta acaaagggtgt gtaataaaca tgttctatat gcttggggat      120
gagatgtacg aacctggaa tttgagagg agaaagattc gtatgaaaag acctatttcg      180
aaagaacaga tatggacctc catgtaaact gaacaaatct accatttggc caagttatat      240
atatttgttt cttccatggt tttctctgga atttatctga tatacaaaat ggcaggaaaa      300
gctctgactg aagagtcaag agatctagat tctagactgc tctctagcaa tgtgactccr      360
agctagtccc ctcatctcct gggaccttgg ccttcygcct ataggaagag aggcctgaac      420
tacatgttct ccaaggtttg tgtctttgcc aacagtctgt gatgatttcc rtgtctacaa      480
tgacagatacc gagtgctgaa tgccagtgc atccctgagg gacaattcat tgacagcaag      540
aaagcctgtg aaaagcttct ggcattccatt gatattgacc aactcagta caaatttgga      600
cataccaagg taatgcatca gttctgacag atgctggcct tttcgtcttc ttgacacagc      660
ttctctagga aactgactca tgtcaccctt ctgccccata aggtgttctt caaaggctgc      720
ttgctgggaa ccctggaaga gatgcgggat gaccgcctgg caaactaata ccccgacaca      780
agctgtgtgc agagggtttc tc                                             802

```

10

20

30

&lt;210&gt; 69

&lt;211&gt; 801

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (343) .. (343)

&lt;223&gt; BaySNP:4383, A343G

40

<400> 69  
 tcaacagtaa gtgtggcagt gatgatggca ggacgtgcag acaactgaaca cgaaaccagg 60  
 accacggctg gacaaatcca acaatcgtct acccctgcag agtcagggtgt taaagcatta 120  
 ggtggcatat tagttttcag agataactac ttacacaatt atcttcaatg tgccacaagg 180  
 tagagtcatt ttgtagaaat gtgtgtaaatt gtgcaccaca cttacaggca cccacccctc 240  
 tgcaacccaa gcagcacttt gttgcagaca gcaatatgta ccagaacaag agtccctaaa 300  
 cccacccctc cctagcgctt tacacagaac gctgctgaac ccrggccgaa totgagcccc 360  
 aaagctggtg gtgtatgtgc caccctcaca tatgcatgca ttacaagggg catgaccaga 420  
 ggggtggaca cagccctcag catgctcgct ccttctagaa ctcaacgaaa agtgcctgaa 480  
 ccgtttctca tcatgaagggt tttacaaaag gtaactgggt gcctagaata cttacctcat 540  
 aaagtcactc totcaatttc agaataactt tggagcaggc ggtcacacag ccaccaccca 600  
 ctaaagtcag agacactctg ggctctcacc tggacgaggc tcctgtccat cactacacca 660  
 cacaaaacct gggactgagg gcccgccgtc ttaatgtcct gtaaattctg gctctcgatt 720  
 ctgagggtgg aaggagagca cacatcaaca gtctgacaa caatgctgct tggaaccctg 780  
 ctgcttgtgc acttgggccc c 801

10

20

<210> 70  
 <211> 501  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (402)..(402)  
 <223> baySNP: 11654, A402G

30

<400> 70  
 ggggattgga aatgctgctc aagagaggga aaataggata tcacgattgg ctcaacaatt 60  
 ccctgtgtta agagcggctc tttctatatt ggtagggtgt ggggcaaata catagctagc 120  
 tcagggtgatg aaatctttca tctctttagt ttgtgtactt ttaaccaagg actgcgtatc 180  
 tcttgccctt cttgtggttt tcacctgcaa ctttaataatt ataccattgt acaccttacc 240  
 ctctttttccc atattcaaga aagattatct ccaactctta ctgttttaaa actcatgtgc 300  
 ttacttcaaa tatttctgca cttaaagctgt aatattacaa gtttgttttc ctattagagg 360

40

tttccatttc catccattta ttttttactt gaaaggacac crtatttttc acctaatccc 420  
tcaattttat tgggtggggaa ggcataagag aagttcactg catacaatct aaggtctaag 480  
atcccccaaa atttccagca g 501

<210> 71

<211> 501

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

10

<220>

<221> variation

<222> (331) .. (331)

<223> baySNP: 11655, A331C

20

<400> 71  
ggggattgga aatgctgctc aagagaggga aaataggata tcacgattgg ctcaacaatt 60  
ccctgtgtta agagcgggtcc ttttctatct ggtagggtgt ggggcaaata catagctagc 120  
tcagggtgatg aaatctttta tctcttttagt ttgtgtactt ttaaccaagg actgcgtatc 180  
tcttgcccttt cttgtgggttt tcacctgcaa cttaataatt ataccattgt acacottatc 240  
ctcttttccc atattcaaga aagattatct ccaactctta ctgttttaaa actcatgtgc 300  
ttacttcaaa tattttctgca cttaaagctgt matattacaa gtttgttttc ctattagagg 360  
tttccatttc catccattta ttttttactt gaaaggacac cgtatttttc acctaatccc 420  
tcaattttat tgggtggggaa ggcataagag aagttcactg catacaatct aaggtctaag 480  
atcccccaaa atttccagca g 501

30

<210> 72

<211> 1004

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

40

<220>

<221> variation

<222> (489) .. (489)

<223> baySNP: 11450, A489T

<400> 72

taaataaata aaataattct tggaaatgttt tttcttttat atcccactat ccttggtcag	60	
atctcttaag actgatggtt tagaatatag cagaccatat ttttatgctg ctttagactc	120	
ttgtccaggt gaaaaaattt ttaataaatg ttgtgaactt ctgataacaa tctctatttt	180	10
gttttagatac atctcttttt ataattaata agtagtcaga tactaagcaa aaacagaaga	240	
acaacaacaa aacccacag ctactaaaag atgaagagac attgaattga gaattaagca	300	
aaacccttgc aggcagcagg acaggccaga gctgaagaag ctgggagtgg tgaggtgcc	360	
ctaggggaca ctgacagagc cttgaaccca ctggtgcagg aggcaggat gagtgaagcc	420	
tgtctctgwc ttcaagatta tgggtccaca gtctctctt tacctcatac gcattgctg	480	
atcttgaaga gttaagggtt cttgaagca cagggtgcctc aacctctata ccacgaaaga	540	
cacctctaca gattctaaga atcaccttac acatgggtgc catatgtttt acctggggcc	600	20
actgttcttt aatatcatcc ctccctcag gtttccatct ggattccaca aaagccacco	660	
ttcctgaagt tgggtccctct caocggattt atcogaagac ctctctctc attttccgac	720	
cattccttta ggtctgcctc taaacaagag gccagcttg aaattcaagt gtgaaacaaa	780	
ctcctggcaa aatggcagta tottagaagg tgtgagatat tcttgcttc caggaatagt	840	
tgcatthaaa aagacagatg aggccaaagga gggcagatca cctgaggtca gcagttcgag	900	
accagcctgg tcaacacggt gaaacccct ctctactaaa aata	960	
	1004	30

<210> 73

<211> 1004

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (414) .. (414)

<223> baySNP: 11448, A414G

10

20

30

40

<400> 73  
 taaataaata aaataattct tggaatgttt tttttcttat atcccactat ccttggtcag 60  
 atttttttct tatttgtgtt actgtctatt aaatgtattt tctcttaagc tgagacacag 120  
 atctcttaag actgatggtt tagaatatag cagaccatat ttttatgttg ctttagactc 180  
 ttgtccaggt gaaaaaattt ttaataaatg ttgtgaactt ctgataacaa tctctatttt 240  
 gtttagatac atctcttttt ataattaaaa agtagtcaga tactaagcaa aaacagaaga 300  
 acaacaacaa aacccacag ctactaaaag atgaagagac attgaattga gaattaagca 360  
 aaacccttgc aggcagcagg acaggccaga gctgaagaag ctgggagtg tgargtgccc 420  
 ctaggggaca ctgacagagc cttgaaccca ctggtgcagg aggcagggat gagtgaagcc 480  
 tgtctctgtc ttcaagatta tggtoaccaca gtcctctctt tacctcatac gcattgcctg 540  
 attttgaaga gttaagggtt ccttgaagca cagggtgcctc aacctctata ccacgaaaga 600  
 caoctctaca gattctaaga atcaccttac acatgggtgc catatgtttt acctggggcc 660  
 actgttcttt aatatcatcc cttcoctcag gtttccatct ggattccaca aaagccaccc 720  
 ttctgaagt tggtoctct caccggattt atccgaagac ctctctctc attttccgac 780  
 cattcttta ggtctgcctc taaacaagag gccaagcttg aaattcaagt gtgaaacaaa 840  
 ctctggcaa aatggcagta tcttagaagg tgtgagatat tctgccttc caggaatagt 900  
 tgcatttaaa aagacagatg aggccaaagga gggcagatca cctgaggtca gcagttcgag 960  
 accagcctgg tcaacacggt gaaacccct ctctactaaa aata 1004

10

20

<210> 74  
 <211> 1516  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

30

<220>  
 <221> variation  
 <222> (1137)..(1137)  
 <223> baySNP: 4018, C1137T

40

<400> 74  
 gccagctga ccatgaagga cagcaaccag ttccaogcca cctgcctoga caccttcccg 60  
 cccatctott acctcaatgc catctoctgg cgcacatcc acctggtgca ccgcttcaac 120  
 gccaccacg gggacaccaa ggtgacggg gccgggaggg cagaggctgc gctcgogctg 180

tagcgctgt ctaggcttgt gctgccgtgg agacggcccc ggggctcgcg tgcagggcaa 240  
 tctgtgtctg aaagctccac cctgctgtgt gogaagctca ctgaccatct gggttcttct 300  
 gtttcatttt gtttcttgac ttgcccggtt cagggcccca ccaccttctt cctgggttca 360  
 caggcagacg tgtcaagtac caggcacttg gggtcacagc tocaactocag tgtggccctg 420  
 agggcctaga ctgagctctt ggagagccca aggcgcctg gcagaccaga gggttgggga 480  
 gacaaggggtc aggcaccacg tgaatagcca gggtgactgc tgtgggttcc aggtggcgta 540  
 cacctttgac gcgggccccca atgccgtgat ctccacctg gaagacactg tggctgagtt 600  
 tgtggctgct gtgtggcacg gctttcccc aggcctogaat ggagacacgt gagtgtggac 660  
 cccgccccctc ctcttttttg ggagatgggt ccaggaactc tggctggaag agacggagggc 720  
 acctgaaggc tgtggcgctg agacagggag toccagggca ggcagcagtc ccccgagtgt 780  
 gggagccacg ggcaggggtg ccccatagag ccatccccaca gccacgtcc acaggggaaga 840  
 aagagaggcc gctcacgcgt gtgtgagcaa cggccagggt ctccacctc ctgagtgaca 900  
 gcgtcccctg cagctcggga cccgcaggc tcttattcta tagaacagt gcttaggaaa 960  
 cacgcctgca ctcccagatg tgtgcgtaag tgtccgacat tttgaaggaa aggagtcaaa 1020  
 gccctgatt tccttcttac tgaagcgagt tagagccagt caaggcggcc ggggtgttgac 1080  
 cccgcccccg cagttgggtg tottttcttg ggtggggctc ggcagctgca tcttgygccc 1140  
 acagagcccc catgtacgcc ctctcggtg cacagcttg cctgaaccg cctcttcccc 1200  
 tgogctgctc tgtgggggtg ccacagagcc ccatgtacg cctcctcgg tgcacagctt 1260  
 ggcccagcct ccttacgccc oggggctggt gatttcttcc ctcccggtt ttcattggtg 1320  
 cttattctca atgtgagagg cgcctccat ttaagggtgt ctggaagcgt gtggggatgt 1380  
 gcgtctgtcc cgggtgggag caataacacc ttctaattgt caggggcctg cctgtgggg 1440  
 tggactcaga cccacacccc aggactgccc gcctgggaag caccaggctc gtggctgctg 1500  
 ctccgggtgg ggcttg 1516

10

20

30

&lt;210&gt; 75

&lt;211&gt; 662

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

40

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation



<222> (281)..(281)

<223> BaySNP:2217, G281T

<400> 75

```
cagtgcccat tttccatgga cagcctgtat tgaagtttta ttttttttct atacacgtga      60
ttgattaaca atataattaa tgggatgtca ttttataccc tgacaagttt aaatgtaaat      120
aaattggcac cacctttaat cagactgatg tcctgacttg cacaggaaac acgcacctaa      180
cctcaccaac ctcaagccot cctcctcaa gtctccatgc aaagactgtg ccagtcagag      240
tggagctgtc cccccgacga gccccagaa gcacccggcc kgccatggct gtcattttga      300
gggcggaaaa taactggatt tctggttaat tggtgacatc ctcaagagct gtggcaagcc      360
atgtctcggc cgcgtgatgg ggcagacatg gtgggtcctg acggccttgt cttcaccaag      420
tgctcctaac tctcagcaaa cttgggggttc atgaccgtcg tggtggcgct cttgaaaagg      480
ggattatcct ggtgggaaat gcaaacaggg gcttgtgagt gtgggagggt ttcagagcag      540
aatctttctc cctgaggaca ctccccgcat ggaagccgtc actttgagga agagctagac      600
gtggggcagc cccccaggg tcccagcacc ggcagccaag ctcaccaca gcggcggacg      660
cc
```

10

20

<210> 76

<211> 1025

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

30

<220>

<221> variation

<222> (807)..(807)

<223> baySNP: 4966, A807G

<400> 76

```
aggtctcacc taatatcatc agaattctgt cttaactct tattctgtaa atgtgttttg      60
tagagtgttg acttatgctt ggggtgttga gaacatgttg gaccatgtag gagccatgtc      120
aagacatgct ggggtgtgctg taccatgtca ggggtgtatca ttgctotata gtgttggtgc      180
agcctagtoc ggtccccctt atgcccccca cctcctttc ttcttctgoc catggcctoc      240
ttcctgctat gctgggcttg gagaaaagac gtccaaacct ctggctggga gccaccctoc      300
```

40

ataccocaaag tccctcctct attcctctcc atggaccctg atggteectca ttcatgtcag 360  
 atgccattac agacaaggac atagtcttct acaagaccct gaagccctgg ctgggtaagt 420  
 aactgtagggt ggacgggacg gggaccaact tttgtggcca ggggaagatt ctgcccttgc 480  
 ccacagcctt tggctgccgt actaggggat gggctcttgt taagtgttgg tgacaagtgg 540  
 agacaccacc gtcgcttgtg acgcctgcct tccatttcaa catcctgaag ccctatataa 600  
 agattttcag caagagtgc aacatcatgc atgtgagtgc cttgaactca gcatcccagc 660  
 tgcagocctt ggggtggagg atcacatata attgggtctg gaatgttggc tctcctgggt 720  
 gggtttgggg ccattgctct tctctctgt gccttgattt ccccatgagg ctaataatcc 780  
 tcactaaaag gtggtaggag catgtartgg actcatgtct ctgacactta gtaggtggtc 840  
 agaaggagtc aatttccaca tttttctcac agaagccctg taaactcaag aaaggaatga 900  
 tgacacgtgc atagtagtca ttgctgagta cagatcactt caaaactaat tggtttagag 960  
 caataagggt ttatatttgc taacaaatct gtgggactgt tggccagccc ttctgcatgt 1020  
 ggata 1025

10

<210> 77  
 <211> 1281  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

20

<220>  
 <221> variation  
 <222> (220) .. (220)  
 <223> BaySNP:2284, A220G

30

<400> 77  
 catggtcaca actgtctgtg tgacctgtct gtgggagggc agaccccccct cctgccaaagc 60  
 cacagtagca gctgacctgc caggcaaaag cattcctttg taaaggaaac cctcccagac 120  
 cctctgacca aaggggacgg gtggggactt cctggcactg cagggcccct tgccctgttac 180  
 tcccagcaac tggttgcggt ggggagggca gatctagggr tggggatggg gaggagaagt 240  
 gggaatggga aattgggagt cagaggggca agtgggagag aagggcgcac ctgccgggat 300  
 aacaggccag atgaagtaaa tagaaaatcc tctgagctcc cctactggct ccagctgtgg 360  
 agaaggggga ggagaaaacc ctgtgggaca ggggaggagg gtgagggtc ctcttaggaa 420

40

gttatttaag agcoaactgt cttgtctttc cagagtcogt ttgaggaagt ccccgaggcg 480  
 cacagagcaa gccacgcga gggcacctct ggaggggagc gootgcaggt aagccaccga 540  
 ccctgcaccc tatgagccag ggcccgctgc gtccaccttc tgcacctogg tttcctggtt 600  
 gaaccagcaa ggggcttget ctgggcccctg tggcgccggt cacaggcagc tccacttgcc 660  
 caatcctggc ttcccgcccc caactccgca cctgcccagc ccagcttcta agcgggactt 720  
 ctctcagget ctogaggcag ctctcccgaa gccgttgett gottagaatg ccaccaaag 780  
 gggatggggg agttggaggt gcttcccca gggacgagcc ccttttctc agggagcaga 840  
 ttatggagct ggaacacaaa aggtggaggg agtggggcca agtgagaaca gcctgctaga 900  
 ctggaacccc gcggcttgg ctcccactc ctgcgcgct cccactcct gcgcatcgcc 960  
 tgctccgctc ccaatttggg gctgaactcg agccacttot cctccttaga ccgcccaga 1020  
 agcgagggct cctgcocgcc gcactcacc agccaggcgt gcacctgggg cccccccctt 1080  
 cccccctta gcaactgtgc tccgacagc gcgccacact gttctgcacc cctggcaatg 1140  
 ccgcagccta ccttcgggtat ttctcactag aggatggctc tcgcagcctt ctccctatca 1200  
 ttaacccttt ttogctcttc tccctccct ccccgctcag ctcaccaatg actgtaaata 1260  
 tatttatcta tacttatgga t 1281

10

20

&lt;210&gt; 78

&lt;211&gt; 823

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

30

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (290)..(290)

&lt;223&gt; BaySNP57, C290T

&lt;400&gt; 78

tgtcactgaa gtgtagagct cctgaagtct ctcaatacat ctatcaggct tacgacagca 60  
 ttttgaaaaa ctaacaagac tgggtccagta cccttcaacc atgctgtgat cgggtgcaagt 120  
 caagaactct taactggaag aaattgtatt gctgcgtaga atctgaacac actgaggcca 180  
 cctagcaagg tagtaactag tctaacctgt gctaacatta gggcacaacc tgttgatag 240  
 ttttagcttc ctgtgaacat ttgtaaccac tgcttcagtc acctccacy tcttgccacc 300

40

tgctgctgct atctgtcctt acttgtgggc ttctccatgc tgtgccaatg gctggctttt 360  
 totacaccct cttttgagtg tagtttggtg ttttgtaatt gagagctcat ttcaaaagca 420  
 gaaaaagaca acaaataatta aagcaaggaa aagtgttaact gaaacactgc actttactgt 480  
 tttatacttt tgtacatatg agaaatcaag ggattagtgc aaccagtaga aagcattgaa 540  
 atgactgtca ttaaccacac agtcctggag gcagagatgc agttacctac cctagctttt 600  
 gatgggttct cttacctgta gtagccttat ccotggatcat ttggattttc agtttgcttt 660  
 tttctttttt tccccccaa actccttttc cttggccaag ccttcctgct tcccccttc 720  
 catattataa totcatttga ttgctctgca gttgggaacg gagatcctct tgaatgatgt 780  
 ttcagtgtgc aaaactatag agcctgtcag caccaagctg aca 823

10

&lt;210&gt; 79

&lt;211&gt; 1191

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

20

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (1049)..(1049)

&lt;223&gt; BaySNP:11614, C1049T

&lt;400&gt; 79

ggctaatttt tttttttaat ttttagtaga gacagtgttt caccatgttg gcccggttgg 60  
 cctogaactc ctgacctcaa gcgatttgcc cacottggcc tcccaaagtg ctaggattac 120  
 aggcattgagc caccgcgccc agtctgggta tgcagttagt tgataccaga gaggagtagc 180  
 ttgaatgtgt ggacttgctt tcgctataat aaaacatagc ctctatcccc attataaaat 240  
 ggggaaagaa gttagaaaac caacctgatt ttaagatgat gaggtgaaga aaaagcagct 300  
 gcttagaagt tgctgtatgt atcatttagt tgtttggtgt tggttagaag aatcactctt 360  
 attttaatat ctaatgaact gaaaagttag agtgaggat tttccttccc tttttattta 420  
 tttgtaattt gattoccagg gaaattaaga cttgtgacaa gcccaaataga agatattttg 480  
 gaatttgaca ggagagtttt ttaacttatg cctaagcttc aaattatatt aggcaataaa 540  
 ttattgatag tttttaatca gatactggaa tatggaattt tcaaaatcac aactcagaaa 600  
 aatgaaccgt cacaggcctt ctgttttata tttattotto ctttttagta ttctccaaaa 660

30

40

ttaatcatca togtacatgt gtacatttat tcttattatt accacaagag ccttctgatg 720  
 atcgagagga gagagacoot cagttcacct ctggaaggga agttgttgta catgagcaca 780  
 gggaggaatc agtctcaaga gccagacoto ctgaaaacct gcagcgttgc tgagagaatc 840  
 agcagcttta ctggctgaac agcagctcgg gttagcccat ccccggtggc aggtcatttg 900  
 ctggctcctc cgcagccagc ttccattggt gtctaggctg acagctccgc cctactcatg 960  
 acgtgactct ctctatggga ttgtttctct cctttttttt ttttacattc agttttcaga 1020  
 agacagaatg gaatactttt cattcatttc tccagcaaag tgcccctggg gggcagagct 1080  
 ctctctccca ggccttaact ggctaaata aagtgggtgg cagctgcctt ccagacagat 1140  
 gccagcctgg tactagggtg gtatgattgt gtgatacaaa gctgccaatg t 1191

10

&lt;210&gt; 80

&lt;211&gt; 488

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

20

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (89) .. (89)

&lt;223&gt; BaySNP:11645, A89G

&lt;400&gt; 80

ctggtggcac cgtgcacotg gagatcggcc tgctgctccg caacttcgac cgctaaggcg 60  
 tggagtgtctg agggactctg cctccaact caccaccatc cacaccccgg acaccagtg 120  
 atgggggagg atggcacagt ggtcaagagc acagactcta gagactgtca gagctgaccc 180  
 cagctaaggc atggcacccg ttctgtcctt tctaggacct cggggtcctt ctgggcccag 240  
 tttccctatc tgtaaattgg ggacagtaaa tgtatggggg cgcagggtgt tgagtacag 300  
 gaggtgtctt agccacatgg gaggtgtctc gtaaaggaga gcaattctta caggtgtctg 360  
 cctcctgacc cttocatcct tcagggtgtc tgttgcccc tctcccact gacaccctcc 420  
 ggaggccccc atgttgacag accctcttct cctaccttgt ttcccagcct gactctcctt 480  
 ccgttctg 488

30

40

<210> 81  
 <211> 846  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

10

<222> (375) .. (375)

<223> BaySNP:384, C375G

<400> 81

ctgcggtgca gcggtgggtcg tcatcgctct cacggcccac actgtattcg tcagctcgcc	60
cctgctgggc agcgtcatcc tctcccacag gcccctcag gtcccggtg gtctctctga	120
catgttgctc tgaggagctc ctgcccaga gccttggtg tctcccctgc actaccggc	180
atagcccagc ggtggggctg gagaggggtc tacgcctgag accaccgccc gtctgtccca	240
ggagcctgtc cagggccagg cgctgcactg gctcaggcct gcaoggtggt ggagaagacg	300
tgcggtggtga acacgacgcc ctccccgcc atctccgttt ccaggccatc tggatgatgg	360
accccaagga tgtcsgtgag tggcaacatg aggagttcta ccgctacgtc ggcagggctc	420
acgacaagcc ccgctacacc ctgcactata agacggacgc accgctcaac atccgcagca	480
tcttctacgt gcccgacatg gtgaggcact gtggcagtc caogggccctc aggggtgactc	540
tgttgctccc tgtggcatca gctctgcaga tgccacatga ttaacatggc agtgtgaggg	600
catgaaaaac ataggtagtg ctgggtgtgg tggctcaogc ctgttatccc agcaactttgg	660
gaggctgaga ggtggatcac ctgagcccag gagttgcaga ccaggctggc cacatagtga	720
gaccccatct ctgaaaaaaaa aaaaaaaaaa catatgcctt tgggtgggga accccagagg	780
ttcctttttc tcaggggtca cacatggcga ggaaggattt gatgggatct cattgcagct	840
ggggtg	846

20

30

<210> 82

40

<211> 832

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (402) .. (402)

&lt;223&gt; BaySNP:542, A402G

&lt;400&gt; 82

tgaggatcaa gtaacttgcc aaggtcacag agttcaactta ctactcagtg agcttgggta	60
aatggctgaa ttttgctggt tcagtttctc cataataaaa ggattattat aataatacgt	120
aaagtgttgc tgacaagggtg aaatacataa tttcaacttcc tgagtactta agaacagtta	180
gctgttatta tcaagcaaatt ttgtatcaag tgttcccaca cattcagcca tgttgctgtg	240
gtactgcctg gcttgtatag gctgctggac aggagagaggc tccttcttcc taaaagccct	300
tggcagtcac attatattta cctgtcttct ggtattaagc cgtaatttgc atgattgagc	360
cagttgttta tctttcgctc catcaaccaa gtcacaattg grgttgggag ggaatttctc	420
aacatgttct gaaagcgtgt catgaacacc atgtcccatg ggtagcccgga gtcaaagatt	480
cggctgatca cccatcccc tccggtggtg ctgaggaaca cctggaagca atcaaagaca	540
tcccttcatt tgacactgtg aacacggctg gctgggtctg ccagagattc aagaagtgtc	600
atgaatggaa aggactgaa aagtctgcac tctcaaaaata caccctgac aagatagtct	660
tggttcttct aacttctatt ttaaagttaa tctttttgag attaggattc agagcatcta	720
gagtattaaa atgccttaag acatattatt gatacttatt atctgccagc ctttagtaaa	780
ccatagggac ctttaagtcta cgtaagaaac aatgaacagt gattgctact tg	832

10

20

30

&lt;210&gt; 83

&lt;211&gt; 582

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (404) .. (404)

&lt;223&gt; BaySNP2290, A404G

40

&lt;400&gt; 83

```

atggcaattg ggagtaagac tttttagtaa agaaactaaa cacaaagtoa ttagactctg      60
taaaagtott accaaatttg attctggaac acctattcta tttccgtaaa gatgatgaat      120
toggagccaa atgttctttt catgaaggat ttgaaaactg tccatgaaaa taacgcaatc      180
aaccttttag cttgagactc tattcactga ttagattttt ttaaatactg atgggcctgc      240
ttctcagaag tgacaaggat gggcctcaat ctcaattttt gtaatacatg ttccatttgc      300
caatgagaaa taccaggta ctaatttttc ttctattttt ctagtgccat ttccatgttg      360
aagagtttct gtttcacaaa cttctaagct caccogtgcg gagrotgttt ttctgatgt      420
ggactatgta aattctactg aagctgaaac cattttggat aacatcactc aaagcaccca      480
atcatttaat gacttcaactc ggggtgttg tggagaagat gccaaaccag gtcaattccc      540
ttggcaggta ctttatactg atggtgtgtc aaaactggag ct                          582

```

10

&lt;210&gt; 84

&lt;211&gt; 549

&lt;212&gt; DNA

20

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (229) .. (229)

&lt;223&gt; BaySNP:2093, C229T

30

&lt;400&gt; 84

```

agtgettatt ggacagcctt cagcccgaaa ggggcaaata agagaccagt cccoggtgga      60
ggagggggcac ggggcctccg agctccagct cogttcccaa ggatactcgt gaagacccca      120
tctgtgttca tggcctggaa agagacttot cccatagcaa agaggctgtt ataaaagcaa      180
taacttttgt gtttgtgtgg gatgatttat ttaatttttt agtttcccyt ttgattgctg      240
agagccatth tcttttacac ataactacac ctgacaccag gctctgctgg atgtgagttt      300
cactgcatg ggctgtgggc tgggcctgtg gtgcctgcg agtggtcact gtcagtggga      360
aaccogttgt tctcccgtc ttcagatgct gagccaactg cttggacagc agccagcgcg      420
tcatgacgtg catgagaggg ggaccctggg gctcatcttc tcttgcatt catccaggca      480
tgggctgcca ggttttgtcc ctgctogttc aacagtgtga gcatttgtct ctgttatcta      540
atgatgttc                                          549

```

40



<210> 85  
 <211> 590  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

10

<222> (467)..(467)

<223> BaySNP:11585, G467T

<400> 85  
 aaacagaaga accacccagc cgagacagaa gaaccgcca gccagcca gcctcaatca 60  
 ctgacctgca gatgcatgag octaataaat gattattgtt tgaggctact gatatttgag 120  
 gtgatttggt atgcagcatt attttgtcaa tagataactg atacaaactc atataaaagg 180  
 ccccatctgt ttactcgcat attcaggtgt tccaacacaa ccttggtgaaa caccactct 240  
 gtaaccaggg atagagcttc agcaaagcct tcgtgaagcc cacagctcag aagagagaga 300  
 aagattaaga cccaagtgt cactacacgt gattaagtga agagcccagg catagcctat 360  
 ggcaagagca cacagccaag gottgagaga tcaaggaagt cttcccggag gaggagtgat 420  
 caaaatagag gcccgagaa gaagggggag aagacagatt gggggtkgca tccaggcagg 480  
 aacagaagaa gttccgggtg gaaaaaaca ggataaatgc cgtggctggg tggcggggag 540  
 tgcgtggatg tcacagcctg gctgottgga agaattgcaa ggcctttggg 590

20

30

<210> 86  
 <211> 481  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>

40

<221> variation

<222> (266)..(266)

<223> baySNP:777, C266T

<400> 86  
acgccccgct ggggcccggc ctggggggcgc cgcagagctgg cgcgggcgcgc cccgcccctc 60  
cccgcccctt cgcgcccttca ttcattcttc tttctcccag cgacaggcct cggctgggag 120  
ctgcgaggcc cagctgtctc ggagggcgcgc tagctctgct ggggcaggcc aggaggatgt 180  
aggagcctag agaagggggc tccgcttccc tgcgcgaggc ccccacagac ccaaaccagc 240  
tgcagccggg aactcggatc agagcyggag aggcctctgt gaccccagc aactgggtgg 300  
tcgccttggg gaggggaggg aggcggggcc ggttttgtcc ctctctctga ggctgcatt 360  
gaggccaggc tgggcccggg gaagggtgac gtccgcgtct caggcctcgc gaatgagcag 420  
caccagagaa aggagcgagc ccctgccagg cgggtgacagg tgtactcttc tcagtgcga 480  
t 481

10

<210> 87  
<211> 1161  
<212> DNA  
<213> Homo Sapiens

20

<220>  
<221> variation  
<222> (349) .. (349)  
<223> baySNP: 2000, C349T

<400> 87  
aaccacccta accctgactt ccctaattcc ccccatcctt accaccctcg ttaaccctaa 60  
caaaaaaaaaac tcataccccc attatgtaaa atccattgtc gcatccacct ttattatcag 120  
tctcttcccc acaacaatat tcatgtgcct agaccaagaa gttattatct cgaactgaca 180  
ctgagccaca acccaaaca cccagctctc cctaagcttc aaactagact acttctccat 240  
aatattcatc cctgtagcat tggtcggtac atggtccatc atagaattct cactgtgata 300  
tataaactca gacccaaaca ttaatcagtt cttcaaatat ctactcatyt tctaattac 360  
catactaate ttagttaccg ctaacaacct attccaaatg ttcacgggt gagagggcgt 420  
aggaattata tccttcttgc tcatcagttg atgatacgcc cgagcagatg ccaacacagc 480  
agccattcaa gcaatcctat acaaccgtat oggcgatata ggtttcatcc tcgccttagc 540  
atgatttatc ctacactcca actcatgaga cccacaacaa atagcccttc taaacgctaa 600

30

40

tocaagcctc accccactac taggcctcct cctagcagca gcaggcaaatt cagcccaatt 660  
 aggtotocac cctgactcc cctcagccat agaaggcccc accccagtct cagccctact 720  
 ccactcaagc actatagttg tagcaggaat cttcttactc atccgcttcc accccctagc 780  
 agaaaatagc ccactaatcc aaactctaac actatgctta ggcgctatca ccactctgtt 840  
 cgcagcagtc tgcgcctta cacaaaatga catcaaaaaa atcgtagcct tctccacttc 900  
 aagtcaacta ggactcataa tagttacaat cggcatcaac caaccacacc tagcattcct 960  
 gcacatctgt acccagcct tcttcaaagc catactatct atgtgctccg ggtccatcat 1020  
 ccacaacctt aacaatgaac aagatattcg aaaaatagga ggactactca aaaccatacc 1080  
 tctcaactca acctccctca ccattggcag cctagcatta gcaggaatac ctttcctcac 1140  
 aggtttctac tccaaagacc a 1161

10

&lt;210&gt; 88

&lt;211&gt; 598

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

20

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (272) .. (272)

&lt;223&gt; baySNP: 2297, C272T

30

&lt;400&gt; 88

agcacttttg gaggctgaag tgggtggagc acctcaggtc aggagttcaa gaccagcctg 60  
 gtcaaatgg ggaaacctta tctctactaa aaatacaaaa aattagccag tcatgggtgg 120  
 gggcacctgt aatcccagct actcaggagg ctgaggcagg aaaatcgctt gaaccgggga 180  
 ggcagagggt gcagtaagct gagatggcgc tgttgactc cagcctgggt ggcagagtga 240  
 gactccatct caaaaagaaa aagccaatgc ayggcagatt ataatttaag caactgaaaa 300  
 tttcttccat cttttttcca gttttgcaca tttaaagata cccttattgt cacatgcttt 360  
 ttaaaaaatg atactcgtat catgcctatt aatttgcatg gttttccagc taaacaaaac 420  
 ctactcctcc aaagcttaca atacagcctg ttcattggggc agagagccca gcctagttag 480  
 cagcctgcag tgtggggcca aacagtgagc tacagaagtg cctcattagg gactcctggg 540  
 actacagtca aaacaaggga acattttatc atggagcatt gggatattct aggaacaa 598

40

<210> 89  
 <211> 640  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

10

<222> (491) .. (491)

<223> baySNP:1583, C491T

<400> 89

tgctaaagga atgtttttta atctgacttt tataggaacc gttggaaact ggagacagtc	60
atatgggtgc attcagatgt gtgtgtgaca gggaaggagc agataagtac agcatatcag	120
aatgggtctc taatcctgtg tgtgaccaac actgctctgc gtattttattc ctattgatgg	180
tgtgatcatg ctattggctg taatgcagcc agcattacat gtcagcaagc atgcaacttc	240
ctgaagattc tctttactgc ccgctgctga ccctgggtgct caattttctga tgctctctct	300
ctctgtcccc aggctcaaca agggctttca cttgocattg cagaaggctc tgttattcaa	360
cagaatattc ctatgggacc tgcaactgtc tgggtattaa ccacagattc tgctgcctct	420
gagggatgag aacagagaga aatatattca taatttactt tatgacctag aaggaaactg	480
tctgtgtgcc yatacattgc catcaacttt gtttcoctcat ctcaaataaa gtcctttcag	540
caagttcttt tgtgtttgtg cttttctggt gtttgataat tcaggattct tcagatgcaa	600
aaacaaaaac ccaagtogta totcagaaca ctagctcttc	640

20

30

<210> 90  
 <211> 1020  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (773) .. (773)

&lt;223&gt; BaySNP 5093, A773G

&lt;400&gt; 90

tggggaaaca attcacatct ttotcaatct gacctcaaga cagctcagag tgggtgacat	60
ttgtcccata ctgcaaacga ggaaagcaga gaagggggag gaagcacagc ctggcagcgg	120
gactggggct gggcagctgc aoggcagggc cctcaggacc ctggagcctg caccaccacc	180
cactgcaagt gactgcttgg agcccaggca ctactgtggc ctctgcaagt gcctcacagg	240
cctttctgga gcagagcaag gcacacataa ccacacatga cccctgagct cccacctgag	300
gcccgccagg tctccagaaa catcccagcc acgtgtcccc gcagccaccc acgtgtgctg	360
tgggttaggc tcgcaccacc ccagacctgg ggagggcact cagagtgtct ttacggggaa	420
gcactaccgc ggctgctgag ggacaogggg cagaggaagg aacctgcaa agggacggac	480
cttgggctgc tgtgccagca atcccgcctc agcccctgaa cccacccaa gcatgccagt	540
gcccacctgc tctgcagct cgcgcagcct ggtggcccgc tcctcctccg agtccgagct	600
gcctgagtcc gaagagctct cctcactgct acggctgctc tcagcgccct tgctcaccat	660
gggggccgcg ggggcaggca gcgcgggtgc ctccacgggc tcactctggca tcttgcaaaa	720
cctcatctca aacacgtcct ggggcagaac agaggctgcc ctgaagacat gggtgcccac	780
ggggctgccc cttggtgtgg gccctcaggg tttctgaggt gccctgagg cagcaccac	840
agctgttacg aaggtggggc taggaggaga cagggctccg cctgcctggg gggctgtggt	900
tgcttccagc ttgcccaccc tccctcccca ggcaattcct gcggacaggc ctgggaagag	960
gggacacagg agctggccca cagctccctt cagcaactcc atgagccctc tctagaagat	1020

10

20

30

&lt;210&gt; 91

&lt;211&gt; 723

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

40

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (307) .. (307)

&lt;223&gt; baySNP: 1275, C307G

&lt;400&gt; 91

ctgaagtgtg aggccaacac cagggagccc ctaggggaga acagagttga ggggggctct	60	
agggctcaag gtttggctga gccaccccag cagcccccat tctcctgctg cctcacctgg	120	10
gccccaggca gcagaaccag cagcagcccc agaaggagga ggtgtagggt ggtgccacac	180	
acccttgggg ggaagagacg ttcaggtggt gtcattggga gaacctgcag agaaagagag	240	
agagagagag agagcagtga gcggggcggg gcacgcggcg gaagacagac ctcccgccct	300	
gggagasagc accccccgac ccccgagaga gagatcgaca gagaagggga caagatgcag	360	
tcagagaaac cccaaggtga gcagagggag acagagagag acaggaaggg aacagagagg	420	
aatcatggca gaaacagaga atgtgtgaca gagacaatga gactgacaga tggagagtca	480	20
gagacagaga aggaaaccaa aaccaaacc accaaggccc agggccaggc aggccgggga	540	
tccaggcagc aggtgcagga gggaccgagg ccagggcaga gggcaggaca ctgctgggcg	600	
gtagtccaaa gcacgaagca cgggcagccc aaggagatgg ggcaggagaa cctcacctgc	660	
tgtgcggagc ccctggcccc gacgctcagg tccttttata aagaaccgga ttggcaacct	720	
tgc	723	

&lt;210&gt; 92

&lt;211&gt; 903

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (317) .. (317)

&lt;223&gt; baySNP:1669, C317T

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

10

20

30

40

<222> (561) .. (567)

<223> n: Unsure

<220>

<221> misc\_feature

<222> (559) .. (559)

<223> n: Unsure

10

<220>

<221> misc\_feature

<222> (572) .. (574)

<223> n: Unsure

<220>

20

<221> misc\_feature

<222> (576) .. (577)

<223> n: Unsure

<220>

<221> misc\_feature

<222> (712) .. (712)

<223> n: Unsure

30

<400> 92

gcatcactga caacatgttc tgtgctggca agtctgtgca gggcgggctg aggggaacagt 60

ggggcccaag ctgggagaac tgagttgtgc ctgggttcaa gccatgtgac tttgagcaag 120

ttgcctaacc tottggtggc tcagtttctt cctctgtaaa atggaggtaa aagtctctat 180

cccataaggt tatgggaggg ttaaataaag tagtatatat taatgtactt ggcatagtat 240

40

cagtcaccag tgagctcaga tagcagcaag aggctgcggg tagggaaatg ccattcattc 300

agtcactcag caaataytta ttgagcgcct atcacgttcc aggcagcgtt ctaggggtata 360

cagcagggac ccagacggac aatgtctgtg cctcagaga gcttccttcc taggagggca 420

catccataaa cagatctaaa acagcaatcc ctgaccagtg ctgtgaagaa aatgaagcac 480

agggagagag aacggctgat gaagtgggct totaaatagg gtggccagac caggctgggt 540  
 catatctctg gaggggcang nnnnnnnaac onnncnnggg caccacgggc aaaaccccg 600  
 ccttccctaaa aaacccaaaat taactgggccc tggggaccca tgccttggtg tgcactttct 660  
 taggaaggct tgaggcggag aatcggtga cccacggagc ggagggtgaa tnagcttaaa 720  
 cttgtccttt ttgccttcca ctgggtaacc tgccgactcc ttgtttgttt gccaaattatt 780  
 cataaggggc cagaaatgct cggaaaggtc cccataatgg cactcttgcc cggcttggtg 840  
 aggctacgca agggcccgcc cttttttgtg ggcaccccc tgtggcgatg aacgtcctaa 900  
 aaa 903

10

<210> 93  
 <211> 500  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

20

<220>  
 <221> variation  
 <222> (225) .. (225)  
 <223> baySNP: 11248, C225T

<400> 93  
 acgcccctgg cctcccaccc tccaacccca aaaagctctg gaagccgggg gagggacgga 60  
 gcgaagcccc ggctccctga gttgaacagc acttggcgac agccggtgag cgccctgcca 120  
 cttcttgctt gctatagtta gaaaaaaata tatatatatg catctaccog ggcaccaata 180  
 actagccaga cccggctgaa ggaaagctaa ctcccctgac gcgagccaa gcgaaagaat 240  
 cagcagtcga gtgagccggt cgctttggta agattttccc tcccttacc ttcaactcct 300  
 cccgctgcca ggagagctgc caggtaggac ggcgggcaaa gcgcttcttc aagttcctgc 360  
 gctggagtca ccacccgaga ggcacgcog tctggcggtg gtgtctgagc agaagccgca 420  
 ggaaccagcg ggagcagcag gaggagctgc gggactcggt tgccgaggct cgtgttctgc 480  
 tcaaaagttt gtagacgcgc 500

30

40

<210> 94  
 <211> 851



&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (516)..(516)

&lt;223&gt; BaySNP 2321, G516T

10

&lt;400&gt; 94

ctgcgcttgc tgcgcgggga gctgggccgc ttccgcccg agagtctccg ccggcgccgt 60  
 ogoctctct ggccccggcc ccggtgggga cgtgcgctcc gccgaagggt gtgccgcct 120  
 gcggccggcg gcccgcgccg ctctgcctc tccgggaaca ccgggccttg tgcaccttg 180  
 gtctcatcat gggcaccttc actctctgct gggtgcccct cttcttgccc aacgtgctgc 240  
 gcgccttggg ggccccctct ctagtcccg gcccggttt ccttgccctg aactggctag 300  
 gttatgcaa ttctgccttc aaccgctca totactgccg cagcccgac ttccgcagcg 360  
 ccttcgcgg tcttctgtgc cgtgcggcc gtgcctgcc tccggagccc tgcgcggccg 420  
 ccgcgccggc cctcttcccc tcgggcgttc ctgcggcccg gagcagccca gcgcagccca 480  
 ggctttgcca acggctcgac gggtaggtaa ccgggkcaga gggaccggcg gctcagggtc 540  
 gggaagcatg cgatgtgtcc gtgggtcaac tttttgagtg tggagtttat taagagaagg 600  
 tgggatggct ttgcttgag agaaaaggga acgaggagta gcgaaccaa atgggaccca 660  
 gggtcctttt ctttcgatc cagtcactag ggtagaagca aaggaggcg agcgggccgt 720  
 cgttcctcac ccaagaccca aggtgcgcca ccggaagcgc tggcggtgtc ccgaggactc 780  
 tcgctgcct ggctgcttta gggatttttt ttttttttaa tagaaacagg gttttgtttt 840  
 tgtggccagc g 851

20

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/10 1 0 1	4 C 0 8 4
C 0 7 K 14/47	A 6 1 P 9/12	4 C 0 8 7
C 1 2 N 1/15	C 0 7 K 14/47	4 H 0 4 5
C 1 2 N 1/19	C 1 2 N 1/15	
C 1 2 N 1/21	C 1 2 N 1/19	
C 1 2 N 5/10	C 1 2 N 1/21	
C 1 2 P 21/02	C 1 2 P 21/02 C	
C 1 2 Q 1/02	C 1 2 Q 1/02	
C 1 2 Q 1/68	C 1 2 Q 1/68 A	
G 0 1 N 33/15	G 0 1 N 33/15 Z	
G 0 1 N 33/50	G 0 1 N 33/50 Z	
G 0 1 N 33/53	G 0 1 N 33/53 D	
G 0 1 N 33/566	G 0 1 N 33/53 M	
	G 0 1 N 33/566	
	C 1 2 N 5/00 A	

(72)発明者 ウード・シュトロップ

ドイツ連邦共和国 4 2 7 8 1 ハーン、スヴィートベルトウスヴェーク 8 番

(72)発明者 シュテファン・シュヴェールス

ドイツ連邦共和国 5 1 1 4 5 ケルン、デュッセルドルファー・シュトラッセ 3 5 番

(72)発明者 ハラルト・カッラビス

ドイツ連邦共和国 5 1 0 6 1 ケルン、ヴォルフスカウル 8 番

F ターム(参考) 2G045 AA34 AA35 AA40 BA11 BB50 DA12 DA13 DA14 DA36 FB02  
 4B024 AA01 AA11 BA21 BA63 BA80 CA02 CA05 HA14 HA17  
 4B063 QA08 QA13 QA18 QQ05 QQ43 QQ79 QR32 QR48 QR55 QR62  
 QR74 QS25 QS34  
 4B064 AG01 AG02 AG20 CA19 CC24 DA01 DA13  
 4B065 AA93Y AB01 CA24 CA44 CA46  
 4C084 AA17 NA14 ZA362 ZA392 ZA402 ZA422 ZA452  
 4C087 AA01 AA02 AA03 BB47 CA12 NA14 ZA36 ZA39 ZA40 ZA42  
 ZA45  
 4H045 AA10 AA20 AA30 BA10 CA42 DA01 DA51 EA20 EA50 FA74

## 【 外国語明細書 】

**Single Nucleotide Polymorphisms predicting Cardiovascular Disease and Medication Efficacy**Technical Field

This invention relates to genetic polymorphisms useful for assessing cardiovascular risks in humans, including, but not limited to, atherosclerosis, ischemia/reperfusion, hypertension, restenosis, arterial inflammation, myocardial infarction, and stroke. Specifically, the present invention identifies and describes gene variations which are individually present in humans with cardiovascular disease states, relative to humans with normal, or non-cardiovascular disease states, and/or in response to medications relevant to cardiovascular disease. Further, the present invention provides methods for the identification and therapeutic use of compounds as treatments of cardiovascular disease. Moreover, the present invention provides methods for the diagnostic monitoring of patients undergoing clinical evaluation for the treatment of cardiovascular disease, and for monitoring the efficacy of compounds in clinical trials. Still further, the present invention provides methods to use gene variations to predict personal medication schemes omitting adverse drug reactions. Additionally, the present invention describes methods for the diagnostic evaluation and prognosis of various cardiovascular diseases, and for the identification of subjects exhibiting a predisposition to such conditions.

Background of the Invention

Cardiovascular disease is a major health risk throughout the industrialized world.

Cardiovascular diseases include but are not limited by the following disorders of the heart and the vascular system: congestive heart failure, myocardial infarction, atherosclerosis, ischemic diseases of the heart, coronary heart disease, all kinds of atrial and ventricular arrhythmias, hypertensive vascular diseases and peripheral vascular diseases.

Heart failure is defined as a pathophysiologic state in which an abnormality of cardiac function is responsible for the failure of the heart to pump blood at a rate commensurate with the requirement of the metabolizing tissue. It includes all forms of pumping failure such as high-output and low-output, acute and chronic, right-sided or left-sided, systolic or diastolic, independent of the underlying cause.

Myocardial infarction (MI) is generally caused by an abrupt decrease in coronary blood flow that follows a thrombotic occlusion of a coronary artery previously narrowed by arteriosclerosis. MI prophylaxis (primary and secondary prevention) is included as well as the acute treatment of MI and the prevention of complications.

Ischemic diseases are conditions in which the coronary flow is restricted resulting in an perfusion which is inadequate to meet the myocardial requirement for oxygen. This group of diseases include stable angina, unstable angina and asymptomatic ischemia.

Arrhythmias include all forms of atrial and ventricular tachyarrhythmias (atrial tachycardia, atrial flutter, atrial fibrillation, atrio-ventricular reentrant tachycardia, preexcitation syndrome, ventricular tachycardia, ventricular flutter, ventricular fibrillation) as well as bradycardic forms of arrhythmias.

Hypertensive vascular diseases include primary as well as all kinds of secondary arterial hypertension (renal, endocrine, neurogenic, others).

Peripheral vascular diseases are defined as vascular diseases in which arterial and/or venous flow is reduced resulting in an imbalance between blood supply and tissue oxygen demand. It includes chronic peripheral arterial occlusive disease (PAOD), acute arterial thrombosis and embolism, inflammatory vascular disorders, Raynaud's phenomenon and venous disorders.

Atherosclerosis, the most prevalent of vascular diseases, is the principal cause of heart attack, stroke, and gangrene of the extremities, and thereby the principal cause of death. Atherosclerosis is a complex disease involving many cell types and molecular factors (for a detailed review, see Ross, 1993, *Nature* 362: 801-809 and Lusis, A. J., *Nature* 407, 233-241 (2000)). The process, in normal circumstances a protective response to insults to the endothelium and smooth muscle cells (SMCs) of the wall of the artery, consists of the formation of fibrofatty and fibrous lesions or plaques, preceded and accompanied by inflammation. The advanced lesions of atherosclerosis may occlude the artery concerned, and result from an excessive inflammatory-fibroproliferative response to numerous different forms of insult. For example, shear stresses are thought to be responsible for the frequent occurrence of atherosclerotic plaques in regions of the circulatory system where turbulent blood flow occurs, such as branch points and irregular structures.

The first observable event in the formation of an atherosclerotic plaque occurs when blood-borne monocytes adhere to the vascular endothelial layer and transmigrate through to the sub-endothelial space. Adjacent endothelial cells at the same time produce oxidized low density lipoprotein (LDL). These oxidized LDLs are then taken up in large amounts by the monocytes through scavenger receptors expressed on their surfaces. In contrast to the regulated pathway by which native LDL (nLDL) is taken up by nLDL specific receptors, the scavenger pathway of uptake is not regulated by the monocytes.

These lipid-filled monocytes are called foam cells, and are the major constituent of the fatty streak. Interactions between foam cells and the endothelial and SMCs which surround them lead to a state of chronic local inflammation which can eventually lead to smooth muscle cell proliferation and migration, and the formation of a fibrous plaque. Such plaques occlude the blood vessel concerned and thus restrict the flow of blood, resulting in ischemia.

Ischemia is a condition characterized by a lack of oxygen supply in tissues of organs due to inadequate perfusion. Such inadequate perfusion can have number of natural causes, including atherosclerotic or restenotic lesions, anemia, or stroke, to name a few. Many medical interventions, such as the interruption of the flow of blood during bypass surgery, for example, also lead to ischemia. In addition to sometimes being caused by diseased cardiovascular tissue, ischemia may sometimes affect cardiovascular tissue, such as in ischemic heart disease. Ischemia may occur in any organ, however, that is suffering a lack of oxygen supply.

The most common cause of ischemia in the heart is atherosclerotic disease of epicardial coronary arteries. By reducing the lumen of these vessels, atherosclerosis causes an absolute decrease in myocardial perfusion in the basal state or limits appropriate increases in perfusion when the demand for flow is augmented. Coronary blood flow can also be limited by arterial thrombi, spasm, and, rarely, coronary emboli, as well as by ostial narrowing due to luetic aortitis. Congenital abnormalities, such as anomalous origin of the left anterior descending coronary artery from the pulmonary artery, may cause myocardial ischemia and infarction in infancy, but this cause is very rare in adults. Myocardial ischemia can also occur if myocardial oxygen demands are abnormally increased, as in severe ventricular hypertrophy due to hypertension or aortic stenosis. The latter can be present with angina that is indistinguishable from that caused by coronary atherosclerosis. A reduction in the oxygen-carrying capacity of the blood, as in extremely severe anemia or in the presence of carboxy-hemoglobin, is a rare cause of myocardial ischemia. Not infrequently, two or more causes of ischemia will coexist, such as an increase in oxygen demand due to left ventricular hypertrophy and a reduction in oxygen supply secondary to coronary atherosclerosis.

The foregoing studies are aimed at defining the role of particular gene variations presumed to be involved in the misleading of normal cellular function leading to cardiovascular disease. However, such approaches cannot identify the full panoply of gene variations that are involved in the disease process.

At present, the only available treatments for cardiovascular disorders are pharmaceutical based medications that are not targeted to an individual's actual defect; examples include angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and diuretics for hypertension, insulin supplementation for non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), cholesterol reduction strategies for dyslipidaemia, anticoagulants,  $\beta$  blockers for cardiovascular disorders and weight reduction strategies for obesity. If targeted treatment strategies were available it might be possible to predict the response to a particular regime of therapy and could markedly increase the effectiveness of such treatment. Although targeted therapy requires accurate diagnostic tests for disease susceptibility, once these tests are developed the opportunity to utilize targeted therapy will become widespread. Such diagnostic tests could initially serve to identify individuals at most risk of hypertension and could allow them to make changes in lifestyle or diet that would serve as preventative measures. The benefits associated by coupling the diagnostic tests with a system of targeted therapy could include the reduction in dosage of administered drugs and thus the amount of unpleasant side effects suffered by an individual. In more severe cases a diagnostic test may suggest that earlier surgical intervention would be useful in preventing a further deterioration in condition.

It is an object of the invention to provide genetic diagnosis of predisposition or susceptibility for cardiovascular diseases. Another related object is to provide treatment to reduce or prevent or delay the onset of disease in those predisposed or susceptible to this disease. A further object is to provide means for carrying out this diagnosis.

Accordingly, a first aspect of the invention provides a method of diagnosis of disease in an individual, said method comprising determining one, various or all genotypes in said individual of the genes listed in the Examples.

In another aspect, the invention provides a method of identifying an individual

predisposed or susceptible to a disease, said method comprising determining one, various or all genotypes in said individual of the genes listed in the Examples.

The invention is of advantage in that it enables diagnosis of a disease or of certain disease states via genetic analysis which can yield useable results before onset of disease symptoms, or before onset of severe symptoms. The invention is further of advantage in that it enables diagnosis of predisposition or susceptibility to a disease or of certain disease states via genetic analysis.

The invention may also be of use in confirming or corroborating the results of other diagnostic methods. The diagnosis of the invention may thus suitably be used either as an isolated technique or in combination with other methods and apparatus for diagnosis, in which latter case the invention provides a further test on which a diagnosis may be assessed.

The present invention stems from using allelic association as a method for genotyping individuals; allowing the investigation of the molecular genetic basis for cardiovascular diseases. In a specific embodiment the invention tests for the polymorphisms in the sequences of the listed genes in the Examples. The invention demonstrates a link between this polymorphisms and predispositions to cardiovascular diseases by showing that allele frequencies significantly differ when individuals with “bad” serum lipids are compared to individuals with “good” serum levels. The meaning of “good and bad” serum lipid levels is defined in Table 1.

Certain disease states would benefit, that is to say the suffering of the patient may be reduced or prevented or delayed, by administration of treatment or therapy in advance of disease appearance; this can be more reliably carried out if advance diagnosis of predisposition or susceptibility to disease can be diagnosed.



### Detailed Description of the Invention

The present invention is based at least in part on the discovery that a specific allele of a polymorphic region of a so called "candidate gene" is associated with CVD.

"Candidate gene" as used herein includes genes that can be assigned to either normal cardiovascular function or to metabolic pathways that are related to onset and/or progression of cardiovascular diseases. As the development of cardiovascular diseases is not completely understood, the term "candidate gene" may also comprise genes with presently unknown function.

For the present invention the following candidate genes were analyzed:

- Genes found to be expressed in cardiac tissue (Hwang et al., Circulation 1997, 96:4146-4203).
- Genes from the following metabolic pathways and their regulatory elements:

#### **Lipid metabolism**

Numerous studies have shown a connection between serum lipid levels and cardiovascular diseases. Candidate genes falling into this group include but are not limited by genes of the cholesterol pathway, apolipoproteins and their modifying factors.

#### **Coagulation**

Ischemic diseases of the heart and in particular myocardial infarction may be caused by a thrombotic occlusion. Genes falling into this group include all genes of the coagulation cascade and their regulatory elements.

#### **Inflammation**

Complications of atherosclerosis are the most common causes of death in Western societies. In broad outline atherosclerosis can be considered to be a form of chronic inflammation resulting from interaction modified lipoproteins, monocyte-derived

macrophages, T cells, and the normal cellular elements of the arterial wall. This inflammatory process can ultimately lead to the development of complex lesions, or plaques, that protrude into the arterial lumen. Finally plaque rupture and thrombosis result in the acute clinical complications of myocardial infarction and stroke (Glass et al., Cell 2001, 104:503-516).

It follows that all genes related to inflammatory processes, including but not limited by cytokines, cytokine receptors and cell adhesion molecules are candidate genes for CVD.

### **Glucose and energy metabolism**

As glucose and energy metabolism is interdependent with the metabolism of lipids (see above) also the former pathways contain candidate genes. Energy metabolism in general also relates to obesity, which is an independent risk factor for CVD (Melanson et al., Cardiol Rev 2001 9:202-207). In addition high blood glucose levels are associated with many microvascular and macrovascular complications and may therefore affect an individuals disposition to CVD (Duckworth, Curr Atheroscler Rep 2001, 3:383-391).

### **Hypertension**

As hypertension is an independent risk factor for CVD, also genes that are involved in the regulation of systolic and diastolic blood pressure affect an individuals risk for CVD (Safar, Curr Opin Cardiol 2000, 15:258-263). Interestingly hypertension and diabetes (see above) appear to be interdependent, since hypertension is approximately twice as frequent in patients with diabetes compared with patients without the disease. Conversely, recent data suggest that hypertensive persons are more pre-disposed to the development of diabetes than are normotensive persons (Sowers et al., Hypertension 2001, 37:1053-1059).

**Unclassified genes**

As stated above, the mechanisms that lead to cardiovascular diseases are not completely elucidated. Hence also candidate genes were analysed, which could not be assigned to the above listed categories. The present invention is based at least in part on the discovery of polymorphisms, that lie in genomic regions of unknown physiological function.

**Results**

After conducting an association study, we surprisingly found polymorphic sites in a number of candidate genes which show a strong correlation between healthy and CVD prone individuals. "Healthy" as used herein refers to individuals that neither suffer from existing CVD, nor exhibit an increased risk for CVD through their serum lipid level profile. "CVD prone" as used herein refers to individuals with existing CVD and/or a serum lipid profile that confers a high risk to get CVD (see Table 1 for definitions of healthy and CVD prone serum lipid levels). Polymorphic sites in candidate genes that were found to be significantly associated with "healthy" or "CVD prone" phenotypes will be referred to as "CVD associated SNPs" (CA SNPs). The respective genomic loci that harbour CA SNPs will be referred to as "CVD associated genes" (CA genes), irrespective of the actual function of this gene locus.

In particular we surprisingly found CA SNPs in the following genes:

**Apolipoprotein E**

Chylomicron remnants and very low density lipoprotein (VLDL) remnants are rapidly removed from the circulation by receptor-mediated endocytosis in the liver. Apolipoprotein E, a main apoprotein of the chylomicron, binds to a specific receptor on liver cells and peripheral cells. ApoE is essential for the normal catabolism of triglyceride-rich lipoprotein constituents. The APOE gene is mapped to chromosome

19 in a cluster with APOC1 and APOC2. Defects in apolipoprotein E result in familial dysbetalipoproteinemia, or type III hyperlipoproteinemia (HLP III), in which increased plasma cholesterol and triglycerides are the consequence of impaired clearance of chylomicron and VLDL remnants.

**Apolipoprotein e receptor 2 (low density lipoprotein receptor-related protein 8, LPR8)**

This gene encodes an apolipoprotein E receptor, a member of the low density lipoprotein receptor (LDLR) family. Apolipoprotein E is a small lipophilic plasma protein and a component of lipoproteins such as chylomicron remnants, very low density lipoprotein (VLDL), and high density lipoprotein (HDL). The apolipoprotein E receptor is involved in cellular recognition and internalization of these lipoproteins. Alternative splicing generates three transcript variants for this gene; additional variants have been described, but their full length nature has not been determined.

**Diazepam binding inhibitor, Endozepine**

Diazepam binding inhibitor (acyl-CoA-binding protein); binds and induces medium-chain acyl-CoA ester synthesis

**Nonmuscle type myosin heavy chain 9**

Non-muscle myosin heavy chain 9; motor protein that provides force for muscle contraction, cytokinesis and phagocytosis; contains an ATPase head domain and a rod-like tail domain

**Apolipoprotein A-I and C-III genomic locus**

APOA1 promotes cholesterol efflux from tissues to the liver for excretion. Apolipoprotein A-I is the major protein component of high density lipoprotein (HDL) in the plasma. Synthesized in the liver and small intestine, it consists of two identical chains of 77 amino acids; an 18-amino acid signal peptide is removed co-translationally and a 6-amino acid propeptide is cleaved post-translationally. Variation in the latter step, in addition to modifications leading to so-called isoforms, is

responsible for some of the polymorphism observed. APOA1 is a cofactor for lecithin cholesterolacyltransferase (LCAT) which is responsible for the formation of most plasma cholesteryl esters. The APOA1, APOC3 and APOA4 genes are closely linked in both rat and human genomes. The A-I and A-IV genes are transcribed from the same strand, while the C-III gene is transcribed convergently in relation to A-I. Defects in the apolipoprotein A-1 gene are associated with HDL deficiency and Tangier disease.

Apolipoprotein C-III is a very low density lipoprotein (VLDL) protein. APOC3 inhibits lipoprotein lipase and hepatic lipase; it is thought to delay catabolism of triglyceride-rich particles. The APOA1, APOC3 and APOA4 genes are closely linked in both rat and human genomes. The A-I and A-IV genes are transcribed from the same strand, while the A-1 and C-III genes are convergently transcribed. An increase in apoC-III levels induces the development of hypertriglyceridemia.

### **Apolipoprotein B**

Apolipoprotein B (ApoB) is the main apolipoprotein of chylomicrons and low density lipoproteins (LDL). The protein occurs in the plasma in 2 main isoforms, apoB-48 and apoB-100. The first is synthesized exclusively by the gut, the second by the liver. The intestinal (B-48) and hepatic (B-100) forms of apoB are coded by a single gene and by a single mRNA transcript larger than 16 kb. The 2 proteins share a common amino terminal sequence. In the ApoB-100 isoform the precursor has 4,563 amino acids, and the mature apoB-100 has 4,536 amino acid residues. Mature, circulating B-48 is homologous over its entire length (estimated to be between 2,130 and 2,144 amino acid residues) with the amino-terminal portion of B-100 and contains no sequence from the carboxyl end of B-100. From structural studies, it is thought that apoB-48 represents the amino-terminal 47% of apoB-100 and that the carboxyl terminus of apoB-48 is in the vicinity of residue 2151 of apoB-100. Apolipoprotein B-48 may be the product of an intestinal mRNA with an in-frame UAA stop codon resulting from a C-to-U change in the codon CAA encoding Gln(2153) in apoB-100 mRNA. Since only the sequence that codes B-100 is present

in genomic DNA, this presents the possibility of an organ-specific introduction of a stop codon to an mRNA and the change from CAA to UAA of codon 2153 of the message as a unique RNA editing process.

### **LIM domain kinase 1**

There are approximately 40 known eukaryotic LIM proteins, so named for the LIM domains they contain. LIM domains are highly conserved cysteine-rich structures containing 2 zinc fingers. Although zinc fingers usually function by binding to DNA or RNA, the LIM motif probably mediates protein-protein interactions. LIM kinase-1 and LIM kinase-2 belong to a small subfamily with a unique combination of 2 N-terminal LIM motifs and a C-terminal protein kinase domain. LIMK1 is likely to be a component of an intracellular signaling pathway and may be involved in brain development. LIMK1 hemizyosity is implicated in the impaired visuospatial constructive cognition of Williams syndrome. Two splice variants have been identified.

### **Thermostable phenol sulfotransferase (STP2)**

Sulfonation is an important pathway in the biotransformation of many drugs, xenobiotics, neurotransmitters, and steroid hormones. The phenol sulfotransferase STP2 maps to chromosome 16 (Dooley and Huang, 1996) and preferentially catalyzes the sulfonation of 'simple' planar phenols.

### **Low Density Lipoprotein Receptor**

The low density lipoprotein receptor (LDLR) gene family consists of cell surface proteins involved in receptor-mediated endocytosis of specific ligands. Low density lipoprotein (LDL) is normally bound at the cell membrane and taken into the cell ending up in lysosomes where the protein is degraded and the cholesterol is made available for repression of microsomal enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase, the rate-limiting step in cholesterol synthesis. At the same time, a reciprocal stimulation of cholesterol ester synthesis takes place.

Mutations in the LDL receptor (LDLR) gene cause the autosomal dominant disorder, familial hypercholesterolemia.

### **ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1**

The membrane-associated protein encoded by this gene is a member of the superfamily of ATP-binding cassette (ABC) transporters. ABC proteins transport various molecules across extra- and intra-cellular membranes. ABC genes are divided into seven distinct subfamilies (ABC1, MDR/TAP, MRP, ALD, OABP, GCN20, White). This protein is a member of the MDR/TAP subfamily. Members of the MDR/TAP subfamily are involved in multidrug resistance. The protein encoded by this gene is an ATP-dependent drug efflux pump for xenobiotic compounds with broad substrate specificity. It is responsible for decreased drug accumulation in multidrug-resistant cells and often mediates the development of resistance to anticancer drugs. This protein also functions as a transporter in the blood-brain barrier.

### **Annexin VI (Calphobindin II)**

Annexin VI belongs to a family of calcium-dependent membrane and phospholipid binding proteins. Although their functions are still not clearly defined, several members of the annexin family have been implicated in membrane-related events along exocytotic and endocytotic pathways. The annexin VI gene is approximately 60 kbp long and contains 26 exons. It encodes a protein of about 68 kDa that consists of eight 68-amino acid repeats separated by linking sequences of variable lengths. It is highly similar to human annexins I and II sequences, each of which contain four such repeats. Exon 21 of annexin VI is alternatively spliced, giving rise to two isoforms that differ by a 6-amino acid insertion at the start of the seventh repeat. Annexin VI has been implicated in mediating the endosome aggregation and vesicle fusion in secreting epithelia during exocytosis.

**Protein C inhibitor (PCI-B)**

Marlar and Griffin (J. Clin. Invest. 1980, 66: 1186-1189) identified in normal plasma a protein inhibitor of activated protein C. They showed, furthermore, that this inhibitor is deficient in combined factor V and VIII deficiency. Activated protein C is a potent anticoagulant.

Protein C inhibitor (plasminogen activator inhibitor III); may be a serine protease inhibitor; member of the serpin family of serine protease inhibitors.

**NADH dehydrogenase 5**

Subunit of NADH-ubiquinone oxidoreductase (complex I); transports electrons from NADH to ubiquinone.

**Lysosomal alpha-glucosidase (acid maltase)**

This gene encodes acid alpha-glucosidase, which is essential for the degradation of glycogen to glucose in lysosomes. Different forms of acid alpha-glucosidase are obtained by proteolytic processing. Defects in this gene are the cause of glycogen storage disease II, also known as Pompe's disease, which is an autosomal recessive disorder with a broad clinical spectrum.

In classic cases of Pompe disease, affected children are prostrate and markedly hypotonic with large hearts. The tongue may be enlarged. The liver is rarely enlarged (except as a result of heart failure), and hypoglycemia and acidosis do not occur as they do in type I glycogen storage disease. Death usually occurs in the first year of life in the classic form of the disorder and cardiac involvement is striking.

**Interleukin 6**

Interleukin 6 (interferon-beta 2); induces the maturation of B cells into immunoglobulin-secreting cells.



**Fibrinogen gamma chain/fibrinogen alpha chain genes**

The protein encoded by these genes is fibrinogen, a blood-borne glycoprotein comprised of three pairs of nonidentical polypeptide chains. Following vascular injury, fibrinogen is cleaved by thrombin to form fibrin which is the most abundant component of blood clots. In addition, various cleavage products of fibrinogen and fibrin regulate cell adhesion and spreading, display vasoconstrictor and chemotactic activities, and are mitogens for several cell types. Mutations in this gene lead to several disorders, including dysfibrinogenemia, hypofibrinogenemia and thrombophilia. Alternative splicing results in two isoforms, varying in the carboxy-terminus.

**Paraoxonase 2 (PON2)**

Paraoxonase/arylesterase 2; possibly functions in protecting low density lipoprotein against oxidative modification; member of a family that hydrolyzes toxic organophosphates.

**Defensin, alpha 6**

Defensins are a family of microbicidal and cytotoxic peptides thought to be involved in host defense. They are abundant in the granules of neutrophils and also found in the epithelia of mucosal surfaces such as those of the intestine, respiratory tract, urinary tract, and vagina. Members of the defensin family are highly similar in protein sequence and distinguished by a conserved cysteine motif. Several alpha defensin genes appear to be clustered on chromosome 8. The protein encoded by this gene, defensin, alpha 6, is highly expressed in the secretory granules of Paneth cells of the small intestine, and likely plays a role in host defense of human bowel.

**Tetracycline transporter-like protein****Cardiac beta myosin heavy chain, myosin, heavy polypeptide 7**

MYH7 encodes the cardiac muscle beta (or slow) isoform of myosin. Changes in the relative abundance of MYH7 and MYH6 (the alpha, or fast, isoform of cardiac

myosin heavy chain) correlate with the contractile velocity of cardiac muscle. Mutations in MYH7 are associated with familial hypertrophic cardiomyopathy.

### **Endothelial leukocyte adhesion molecule 1 (ELAM-1)**

The endothelial leukocyte adhesion molecule-1 is expressed by cytokine-stimulated endothelial cells. It is thought to be responsible for the accumulation of blood leukocytes at sites of inflammation by mediating the adhesion of cells to the vascular lining. It exhibits structural features such as the presence of lectin- and EGF-like domains followed by short consensus repeat (SCR) domains that contain 6 conserved cysteine residues. These proteins are part of the selectin family of cell adhesion molecules. This gene is present in single copy in the human genome and contains 14 exons spanning about 13 kb of DNA. Adhesion molecules participate in the interaction between leukocytes and the endothelium and appear to be involved in the pathogenesis of atherosclerosis.

### **Lamin B2 (LAMB2)**

Lamin B2 is a member of a family of structural nuclear envelope proteins.

### **Estrogen receptor 2 (ER beta)**

Estrogen receptor beta 2 is a transcriptional activator involved in regulation of reproduction; exists in five isoforms.

### **Tissue plasminogen activator**

This gene encodes tissue-type plasminogen activator, a secreted serine protease which converts the proenzyme plasminogen to plasmin, a fibrinolytic enzyme. Tissue-type plasminogen activator is synthesized as a single chain which is cleaved by plasmin to a two chain disulfide linked protein. This enzyme plays a role in cell migration and tissue remodeling. Increased enzymatic activity causes hyperfibrinolysis, which manifests as excessive bleeding; decreased activity leads to hypofibrinolysis which can result in thrombosis or embolism. Alternative splicing of this gene produces three transcripts.

**Laminin receptor 1**

Laminins, a family of extracellular matrix glycoproteins, are the major non-collagenous constituent of basement membranes. They have been implicated in a wide variety of biological processes including cell adhesion, differentiation, migration, signaling, neurite outgrowth and metastasis. Many of the effects of laminin are mediated through interactions with cell surface receptors. These receptors include members of the integrin family, as well as non-integrin laminin-binding proteins. This gene encodes a high-affinity, non-integrin family, laminin receptor 1. This receptor has been variously called 67 kD laminin receptor, 37 kD laminin receptor precursor (37LRP) and p40 ribosome-associated protein. The amino acid sequence of laminin receptor 1 is highly conserved through evolution, suggesting a key biological function. It has been observed that the level of the laminin receptor transcript is higher in colon carcinoma tissue and lung cancer cell line than their normal counterparts. Also, there is a correlation between the upregulation of this polypeptide in cancer cells and their invasive and metastatic phenotype. Multiple copies of this gene exist, however, most of them are pseudogenes thought to have arisen from retropositional events.

**Integrin, beta 3 (platelet glycoprotein IIIa, antigen CD61)**

The ITGB3 protein product is the integrin beta chain beta 3. Integrins are integral cell-surface proteins composed of an alpha chain and a beta chain. A given chain may combine with multiple partners resulting in different integrins. Integrin beta 3 is found along with the alpha IIb chain in platelets. Integrins are known to participate in cell adhesion as well as cell-surface mediated signalling.

**Myeloid cell differentiation protein (MCL1)**

Rinkenberger et al. (Genes Dev. 2000, 14: 23-27) disrupted the Mcl1 locus in murine ES cells to determine the developmental roles of this Bcl2 family member. Deletion of Mcl1 resulted in periimplantation embryonic lethality. Homozygous Mcl1-deficient embryos did not implant in utero, but could be recovered at E3.5 to E4.0.

Null blastocysts failed to hatch or attach in vitro, indicating a trophectoderm defect, although the inner cell mass could grow in culture. Of note, homozygous Mcl1-deficient blastocysts showed no evidence of increased apoptosis, but exhibited a delay in maturation beyond the precompaction stage. This model indicates that Mcl1 is essential for preimplantation development and implantation, and suggests that it has a function beyond regulating apoptosis.

#### **Tumor necrosis factor type 1 receptor associated protein (TRAP1)**

TRAP is a highly conserved member of a class of molecular chaperones with multiple functions. It is involved in the maturation of a subset of proteins involved in signal transduction.

#### **Xanthine dehydrogenase/oxidase**

Xanthine dehydrogenase belongs to the group of molybdenum-containing hydroxylases involved in the oxidative metabolism of purines. The enzyme is a homodimer. Xanthine dehydrogenase can be converted to xanthine oxidase by reversible sulfhydryl oxidation or by irreversible proteolytic modification. Defects in xanthine dehydrogenase cause xanthinuria, may contribute to adult respiratory stress syndrome, and may potentiate influenza infection through an oxygen metabolite-dependent mechanism.

#### **Stromal cell-derived factor 1 (SDF 1)**

Stromal cell-derived factor 1 is a lymphocyte chemoattractant that signals through the receptor CXCR4.

#### **Diacylglycerol kinase delta**

Diacylglycerol kinase delta phosphorylates the arachidonoyl type of diacylglycerol; contains a pleckstrin homology domain and an EPH domain.

**Smooth muscle myosin heavy chain, MYH11**

The protein encoded by this gene is a smooth muscle myosin belonging to the myosin heavy chain family. The gene product is a subunit of a hexameric protein that consists of 2 heavy chain subunits and 2 pairs of non-identical light chain subunits. It functions as a major contractile protein, converting chemical energy into mechanical energy through the hydrolysis of ATP. The gene encoding a human ortholog of rat NUDE1 is transcribed from the reverse strand of MYH11 gene, and its 3' end overlaps with that of the latter. The pericentric inversion of chromosome 16 [inv(16)(p13q22)] produces a chimeric transcript consisting of the first 165 residues from the N terminus of core-binding factor beta in a fusion with the C-terminal portion of the smooth muscle myosin heavy chain. This chromosomal rearrangement is associated with acute myeloid leukemia of the M4Eo subtype. Alternative splicing generates isoforms that are differentially expressed, with ratios changing during muscle cell maturation. Additional splice variants have been described but their full-length nature has not been determined.

**Caveolin 1**

The scaffolding protein encoded by this gene is the main component of the caveolae plasma membranes found in most cell types. The protein links integrin subunits to the tyrosine kinase FYN, an initiating step in coupling integrins to the Ras-ERK pathway and promoting cell cycle progression. The gene is a tumor suppressor gene candidate and a negative regulator of the Ras-p42/44 MAP kinase cascade. CAV1 and CAV2 are located next to each other on chromosome 7 and express colocalizing proteins that form a stable hetero-oligomeric complex. By using alternative initiation codons in the same reading frame, two isoforms (alpha and beta) are encoded by a single transcript from this gene.

**AP-2 beta**

Expression of AP-2 transcription factors has been detected previously in embryonic renal tissues. It was shown that AP-2beta <sup>-/-</sup> mice complete embryonic development and die at postnatal days 1 and 2 because of polycystic kidney disease. Analyses of

kidney development revealed that induction of epithelial conversion, mesenchyme condensation, and further glomerular and tubular differentiation occur normally in AP-2beta-deficient mice. At the end of embryonic development expression of bcl-X(L), bcl-w, and bcl-2 is down-regulated in parallel to massive apoptotic death of collecting duct and distal tubular epithelia. Addressing the molecular mechanism it was shown that transfection of AP-2 into cell lines in vitro strongly suppresses c-myc-induced apoptosis pointing to a function of AP-2 in programming cell survival during embryogenesis. The position of the human AP-2beta gene was identified at chromosome 6p12-p21.1, within a region that has been mapped for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Sequence analyses of ARPKD patients and linkage analyses using intragenic polymorphic markers indicate that the AP-2beta gene is located in close proximity to but distinct from the ARPKD gene (Moser et al., Genes Dev 1997, 11:1938-1948).

**Transforming growth factor beta 2 (TGFB2)**

Transforming growth factor-beta 2 (glioblastoma-derived T cell suppressor factor); suppresses IL2 - dependent growth of T cells and is a member of a family of cytokines that transmits signals through transmembrane serine/threonine kinases.

**Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 2 (TNFAIP2, B94)**

Secreted by vascular endothelium, expression is induced by tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, and lipopolysaccharide.

**Protein phosphatase 1A (formerly 2C), magnesium-dependent, alpha isoform**

Magnesium- or manganese-dependent alpha protein phosphatase 1A; regulates cell stress responses.

**ATPase, Ca<sup>++</sup> transporting, plasma membrane 3 (PMCA3)****Osteonidogen (nidogen 2)**

**ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1**

The membrane-associated protein encoded by this gene is a member of the superfamily of ATP-binding cassette (ABC) transporters. ABC proteins transport various molecules across extra- and intracellular membranes. ABC genes are divided into seven distinct subfamilies (ABC1, MDR/TAP, MRP, ALD, OABP, GCN20, White). This protein is a member of the ABC1 subfamily. Members of the ABC1 subfamily comprise the only major ABC subfamily found exclusively in multicellular eukaryotes. With cholesterol as its substrate, this protein functions as a cholesterol efflux pump in the cellular lipid removal pathway. Mutations in this gene have been associated with Tangier's disease and familial high-density lipoprotein deficiency.

**Bromodomain-containing 3 (BRD3)**

This gene was identified based on its homology to the gene encoding the RING3 protein, a serine/threonine kinase. The gene localizes to 9q34, a region which contains several major histocompatibility complex (MHC) genes. The function of the encoded protein is not known.

**Peroxisome proliferator activated receptor-gamma (PPAR gamma)**

Peroxisome proliferator activated receptor-gamma (PPAR gamma) regulates adipocyte and macrophage gene expression and differentiation.

**Tumor necrosis factor beta (Lymphotoxin alpha, LTA)**

Lymphotoxin alpha, a member of the tumor necrosis factor family, is a cytokine produced by lymphocytes. LTA is highly inducible, secreted, and exists as homotrimeric molecule. LTA forms heterotrimers with lymphotoxin-beta which anchors lymphotoxin-alpha to the cell surface. LTA mediates a large variety of inflammatory, immunostimulatory, and antiviral responses. LTA is also involved in the formation of secondary lymphoid organs during development and plays a role in apoptosis.

**DEK oncogene**

Site-specific DNA binding protein; involved in transcriptional regulation and signal transduction.

**S-adenosyl methionine transferase**

S-adenosyl methionine transferase catalyzes the formation of S-adenosylmethionine from methionine and ATP. Both the beta and alpha isoforms may be encoded by one gene. Methionine adenosyltransferase deficiency is known to be caused by recessive as well as dominant mutations, the latter identified in autosomal dominant persistent hypermethioninemia.

**Coagulation factor III (thromboplastin, tissue factor)**

This gene encodes coagulation factor III which is a cell surface glycoprotein. This factor enables cells to initiate the blood coagulation cascades, and it functions as the high-affinity receptor for the coagulation factor VII. The resulting complex provides a catalytic event that is responsible for initiation of the coagulation protease cascades by specific limited proteolysis. Unlike the other cofactors of these protease cascades, which circulate as nonfunctional precursors, this factor is a potent initiator that is fully functional when expressed on cell surfaces. There are 3 distinct domains of this factor: extracellular, transmembrane, and cytoplasmic. This protein is the only one in the coagulation pathway for which a congenital deficiency has not been described.

**Membrane protein palmitoylated 2 (MPP2)**

Palmitoylated membrane protein 2 is a member of a family of membrane-associated proteins termed MAGUKs (membrane-associated guanylate kinase homologs). MAGUKs interact with the cytoskeleton and regulate cell proliferation, signaling pathways, and intracellular junctions. Palmitoylated membrane protein 2 contains a conserved sequence, called the SH3 (src homology 3) motif, found in several other proteins that associate with the cytoskeleton and are suspected to play important roles in signal transduction.



**Granulocyte-macrophage colony stimulating factor 2 receptor, beta chain (CSF2RB)**

CSF2RB is a common beta chain of the high affinity receptor for IL-3, IL-5 and CSF. Defective CSF2RB has been reported to be associated with protein alveolar proteinosis

**Coagulation factor II (Prothrombin, F2)**

Coagulation factor II is proteolytically cleaved to form thrombin in the first step of the coagulation cascade which ultimately results in the stemming of blood loss. F2 also plays a role in maintaining vascular integrity during development and postnatal life. Mutations in F2 leads to various forms of thrombosis and dysprothrombinemia.

**Lipoprotein lipase (LPL)**

LPL encodes lipoprotein lipase, which is expressed in heart, muscle, and adipose tissue. LPL functions as a homodimer, and has the dual functions of triglyceride hydrolase and ligand/bridging factor for receptor-mediated lipoprotein uptake. Severe mutations that cause LPL deficiency result in type I hyperlipoproteinemia, while less extreme mutations in LPL are linked to many disorders of lipoprotein metabolism.

**activin beta-C chain (Inhibin beta C)**

This gene encodes the beta C chain of inhibin, a member of the TGF-beta superfamily. This subunit forms heterodimers with beta A and beta B subunits. Inhibins and activins, also members of the TGF-beta superfamily, are hormones with opposing actions and are involved in hypothalamic, pituitary, and gonadal hormone secretion, as well as growth and differentiation of various cell types.

**Methylenetetrahydrofolate dehydrogenase, NADP+ dependent (MTHFD)**

This gene encodes a protein that possesses three distinct enzymatic activities, 5,10-methylenetetrahydrofolate dehydrogenase, 5,10-methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase and 10-formyltetrahydrofolate synthetase. Each of these activities catalyzes one of three sequential reactions in the interconversion of 1-carbon derivatives of

tetrahydrofolate, which are substrates for methionine, thymidylate, and de novo purine syntheses. The trifunctional enzymatic activities are conferred by two major domains, an aminoterminal portion containing the dehydrogenase and cyclohydrolase activities and a larger synthetase domain.

### **PACAP gene for pituitary adenylate cyclase activating polypeptide**

This gene encodes adenylate cyclase activating polypeptide 1. Mediated by adenylate cyclase activating polypeptide 1 receptors, this polypeptide stimulates adenylate cyclase and subsequently increases the cAMP level in target cells. Adenylate cyclase activating polypeptide 1 is not only a hypophysiotropic hormone, but also functions as a neurotransmitter and neuromodulator. In addition, it plays a role in paracrine and autocrine regulation of certain types of cells. This gene is composed of five exons. Exons 1 and 2 encode the 5' UTR and signal peptide, respectively; exon 4 encodes an adenylate cyclase activating polypeptide 1-related peptide; and exon 5 encodes the mature peptide and 3' UTR. This gene encodes three different mature peptides, including two isoforms: a shorter form and a longer form.

### **Cytochrome P450, subfamily IIC (mephenytoin 4-hydroxylase), polypeptide 8**

This gene encodes a member of the cytochrome P450 superfamily of enzymes. The cytochrome P450 proteins are monooxygenases which catalyze many reactions involved in drug metabolism and synthesis of cholesterol, steroids and other lipids. This protein localizes to the endoplasmic reticulum and its expression is induced by phenobarbital. The enzyme is known to metabolize many xenobiotics, including the anticonvulsive drug mephenytoin, benzo(a)pyrene, 7-ethoxycoumarin, and the anti-cancer drug taxol. Two transcript variants for this gene have been described; it is thought that the longer form does not encode an active cytochrome P450 since its protein product lacks the heme binding site. This gene is located within a cluster of cytochrome P450 genes on chromosome 10q24.

**Leucocyte adhesion receptor, L-selectin (SELL)**

SELL is a cell surface component that is a member of a family of adhesion/homing receptors which play important roles in leukocyte-endothelial cell interactions. The molecule is composed of multiple domains: one homologous to lectins, one to epidermal growth factor, and two to the consensus repeat units found in C3/C4 binding proteins.

**Mitochondrial ATP synthase c subunit (P1 form)**

Isoform 1 (P1) of subunit c, H<sup>+</sup>-translocating subunit of F<sub>0</sub> ATP synthase; catalyzes the synthesis of ATP during oxidative phosphorylation.

**Calmodulin**

Calmodulin binds Ca<sup>2+</sup>, regulates proteins and enzymes in a Ca<sup>2+</sup>-dependent manner

**WNT1 inducible signaling pathway protein 1 (WISP1) gene**

WISP1 is a member of the connective tissue growth factor family

**Ribophorin I**

Ribophorin I; subunit of oligosaccharyltransferase that binds ribosomes.

**Nonsyndromic hearing impairment protein (DFNA5)**

Hearing impairment is a heterogeneous condition with over 40 loci described. The protein encoded by this gene is expressed in fetal cochlea, however, its function is not known. Nonsyndromic hearing impairment is associated with a mutation in this gene.

**Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1)**

This gene encodes a member of the cytochrome P450 superfamily of enzymes. The cytochrome P450 proteins are monooxygenases which catalyze many reactions involved in drug metabolism and synthesis of cholesterol, steroids and other lipids.

This protein localizes to the endoplasmic reticulum and is induced by ethanol, the diabetic state, and starvation. The enzyme metabolizes both endogenous substrates, such as ethanol, acetone, and acetal, as well as exogenous substrates including benzene, carbon tetrachloride, ethylene glycol, and nitrosamines which are premutagens found in cigarette smoke. Due to its many substrates, this enzyme may be involved in such varied processes as gluconeogenesis, hepatic cirrhosis, diabetes, and cancer.

#### **Vacuolar H<sup>+</sup> ATPase E subunit (ATP6E)**

Subunit E of the vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase proton pump; regulates ATP binding and hydrolysis by the A and B subunits

#### **Retinoid X receptor, alpha**

Retinoid X receptors (RXRs) and retinoic acid receptors (RARs), are nuclear receptors that mediate the biological effects of retinoids by their involvement in retinoic acid-mediated gene activation. These receptors exert their action by binding, as homodimers or heterodimers, to specific sequences in the promoters of target genes and regulating their transcription. The protein encoded by this gene is a member of the steroid and thyroid hormone receptor superfamily of transcriptional regulators.

#### **Peroxisome proliferative activated receptor, delta (PPARD)**

Peroxisome proliferator-activated receptor delta is a member of the steroid hormone receptor superfamily

#### **Ataxin (SCA1)**

The autosomal dominant cerebellar ataxias (ADCA) are a heterogeneous group of neurodegenerative disorders characterized by progressive degeneration of the cerebellum, brain stem and spinal cord. Clinically, ADCA has been divided into three groups: ADCA types I-III. ADCAI is genetically heterogeneous, with five genetic loci, designated spinocerebellar ataxia (SCA) 1, 2, 3, 4 and 6, being assigned

to five different chromosomes. ADCAII, which always presents with retinal degeneration (SCA7), and ADCAIII often referred to as the 'pure' cerebellar syndrome (SCA5), are most likely homogeneous disorders. Several SCA genes have been cloned and shown to contain CAG repeats in their coding regions. ADCA is caused by the expansion of the CAG repeats, producing an elongated polyglutamine tract in the corresponding protein. The expanded repeats are variable in size and unstable, usually increasing in size when transmitted to successive generations. The function of the ataxins is not known. The SCA1 locus has been mapped to chromosome 6, and it has been determined that the diseased allele contains 41-81 CAG repeats, compared to 6-39 in the normal allele. Several transcript variants of SCA1 in the 5' UTR have been described; however, their full-length nature is not known.

#### **Adducin 1 (alpha)**

Adducins are a family of cytoskeleton proteins encoded by three genes (alpha, beta, gamma). Alpha- and gamma-adducins are ubiquitously expressed. In contrast, beta-adducin is expressed at high levels in brain and hematopoietic tissues. Adducin is a heterodimeric protein that consists of related subunits, alpha and beta, which are produced from distinct genes but share a similar structure. Alpha- and beta-adducin include a protease-resistant N-terminal region and a protease-sensitive, hydrophilic C-terminal region. Adducin binds with high affinity to Ca(2+)/calmodulin and is a substrate for protein kinases A and C.

#### **Zinc finger protein 202 (ZNF202)**

Zinc-finger protein 202; may repress genes involved in lipid metabolism; contains zinc fingers

#### **Mevalonate pyrophosphate decarboxylase**

The enzyme mevalonate pyrophosphate decarboxylase catalyzes the conversion of mevalonate pyrophosphate into isopentenyl pyrophosphate in one of the early steps in

cholesterol biosynthesis. It decarboxylates and dehydrates its substrate while hydrolyzing ATP.

### **Integrin, beta 2 (ITGB2, lymphocyte function-associated antigen 1, LFA1)**

The ITGB2 protein product is the integrin beta chain beta 2. Integrins are integral cell-surface proteins composed of an alpha chain and a beta chain. A given chain may combine with multiple partners resulting in different integrins. For example, beta 2 combines with the alpha L chain to form the integrin LFA-1, and combines with the alpha M chain to form the integrin Mac-1. Integrins are known to participate in cell adhesion as well as cell-surface mediated signalling.

### **Adrenergic beta-3- receptor (ADRB3)**

The ADRB3 gene product, beta-3-adrenergic receptor, is located mainly in adipose tissue and is involved in the regulation of lipolysis and thermogenesis. Beta adrenergic receptors are involved in the epinephrine and norepinephrine-induced activation of adenylate cyclase through the action of G proteins.

### **Cytochrome P450, subfamily IVF, polypeptide 8**

This gene, CYP4F8, encodes a member of the cytochrome P450 superfamily of enzymes. The cytochrome P450 proteins are monooxygenases which catalyze many reactions involved in drug metabolism and synthesis of cholesterol, steroids and other lipids. This protein localizes to the endoplasmic reticulum and functions as a 19-hydroxylase of prostaglandins in seminal vesicles. This gene is part of a cluster of cytochrome P450 genes on chromosome 19. Another member of this family, CYP4F3, is approximately 18 kb away.

### **Coagulation factor XIII, A subunit**

This gene encodes the coagulation factor XIII A subunit. Coagulation factor XIII is the last zymogen to become activated in the blood coagulation cascade. Plasma factor XIII is a heterotetramer composed of 2 A subunits and 2 B subunits. The A subunits have catalytic function, and the B subunits do not have enzymatic activity and may

serve as a plasma carrier molecules. Platelet factor XIII is comprised only of 2 A subunits, which are identical to those of plasma origin. Upon activation by the cleavage of the activation peptide by thrombin and in the presence of calcium ion, the plasma factor XIII dissociates its B subunits and yields the same active enzyme, factor XIIIa, as platelet factor XIII. This enzyme acts as a transglutaminase to catalyze the formation of gamma-glutamyl-epsilon-lysine crosslinking between fibrin molecules, thus stabilizing the fibrin clot. It also crosslinks alpha-2-plasmin inhibitor, or fibronectin, to the alpha chains of fibrin. Factor XIII deficiency is classified into two categories: type I deficiency, characterized by the lack of both the A and B subunits; and type II deficiency, characterized by the lack of the A subunit alone. These defects can result in a lifelong bleeding tendency, defective wound healing, and habitual abortion.

### **Beta adaptin**

The beta adaptin subunit is part of the clathrin coat assembly complex which links clathrin to receptors in coated pits and vesicles. These vesicles are involved in endocytosis and Golgi processing. The beta 1 subunit is one of the assembly proteins which binds to clathrin and initiates coat formation.

### **Transforming growth factor-beta 1 (TGFB1)**

Transforming growth factor-beta 1; regulates cell proliferation, differentiation, and apoptosis

### **Transforming growth factor-beta 3 (TGFB3)**

Transforming growth factor-beta 3; transmits signals through transmembrane serine/threonine kinases, may be required for normal development of the lung and palate; member of family of cytokines, very strongly similar to murine Tgfb3.

### **Flavin containing monooxygenase 1 (FMO1)**

Metabolic N-oxidation of the diet-derived amino-trimethylamine (TMA) is mediated by flavin-containing monooxygenase and is subject to an inherited FMO3 poly-

morphism in man resulting in a small subpopulation with reduced TMA N-oxidation capacity resulting in fish odor syndrome Trimethylaminuria. Three forms of the enzyme, FMO1 found in fetal liver, FMO2 found in adult liver, and FMO3 are encoded by genes clustered in the 1q23-q25 region. Flavin-containing monooxygenases are NADPH-dependent flavoenzymes that catalyzes the oxidation of soft nucleophilic heteroatom centers in drugs, pesticides, and xenobiotics.

### **Coagulation factor IX (F9)**

This gene encodes vitamin K-dependent coagulation factor IX that circulates in the blood as an inactive zymogen. This factor is converted to an active form by factor XIa, which excises the activation peptide and thus generates a heavy chain and a light chain held together by one or more disulfide bonds. The role of this activated factor IX in the blood coagulation cascade is to activate factor X to its active form through interactions with  $\text{Ca}^{+2}$  ions, membrane phospholipids, and factor VIII. Alterations of this gene, including point mutations, insertions and deletions, cause factor IX deficiency, which is a recessive X-linked disorder, also called hemophilia B or Christmas disease.

### **Apical protein, *Xenopus laevis*-like (APXL)**

May be an amiloride-sensitive sodium channel; similar to *Xenopus laevis* Apical Protein

As SNPs are linked to other SNPs in neighboring genes on a chromosome (Linkage Disequilibrium) those SNPs could also be used as marker SNPs. In a recent publication it was shown that SNPs are linked over 100 kb in some cases more than 150 kb (Reich D.E. et al. Nature 411, 199-204, 2001). Hence SNPs lying in regions neighbouring CA SNPs could be linked to the latter and by this being a CVD marker. These associations could be performed as described for the gene polymorphism in methods.



## Definitions

For convenience, the meaning of certain terms and phrases employed in the specification, examples, and appended claims are provided below. Moreover, the definitions by itself are intended to explain a further background of the invention.

The term "allele", which is used interchangeably herein with "allelic variant" refers to alternative forms of a gene or portions thereof. Alleles occupy the same locus or position on homologous chromosomes. When a subject has two identical alleles of a gene, the subject is said to be homozygous for the gene or allele. When a subject has two different alleles of a gene, the subject is said to be heterozygous for the gene. Alleles of a specific gene can differ from each other in a single nucleotide, or several nucleotides, and can include substitutions, deletions, and insertions of nucleotides. An allele of a gene can also be a form of a gene containing a mutation.

The term "allelic variant of a polymorphic region of a gene" refers to a region of a gene having one of several nucleotide sequences found in that region of the gene in other individuals.

"Homology" or "identity" or "similarity" refers to sequence similarity between two peptides or between two nucleic acid molecules. Homology can be determined by comparing a position in each sequence which may be aligned for purposes of comparison. When a position in the compared sequence is occupied by the same base or amino acid, then the molecules are homologous at that position. A degree of homology between sequences is a function of the number of matching or homologous positions shared by the sequences. An "unrelated" or "non-homologous" sequence shares less than 40% identity, though preferably less than 25% identity, with one of the sequences of the present invention.

The term "a homologue of a nucleic acid" refers to a nucleic acid having a nucleotide sequence having a certain degree of homology with the nucleotide sequence of the

nucleic acid or complement thereof. A homologue of a double stranded nucleic acid having SEQ ID NO. X is intended to include nucleic acids having a nucleotide sequence which has a certain degree of homology with SEQ ID NO. X or with the complement thereof. Preferred homologous of nucleic acids are capable of hybridizing to the nucleic acid or complement thereof.

The term "interact" as used herein is meant to include detectable interactions between molecules, such as can be detected using, for example, a hybridization assay.

The term interact is also meant to include "binding" interactions between molecules. Interactions may be, for example, protein-protein, protein-nucleic acid, protein-small molecule or small molecule-nucleic acid in nature.

The term "intronic sequence" or "intronic nucleotide sequence" refers to the nucleotide sequence of an intron or portion thereof.

The term "isolated" as used herein with respect to nucleic acids, such as DNA or RNA, refers to molecules separated from other DNAs or RNAs, respectively, that are present in the natural source of the macromolecule. The term isolated as used herein also refers to a nucleic acid or peptide that is substantially free of cellular material, viral material, or culture medium when produced by recombinant DNA techniques, or chemical precursors or other chemicals when chemically synthesized.

Moreover, an "isolated nucleic acid" is meant to include nucleic acid fragments which are not naturally occurring as fragments and would not be found in the natural state. The term "isolated" is also used herein to refer to polypeptides which are isolated from other cellular proteins and is meant to encompass both purified and recombinant polypeptides.

The term "lipid" shall refer to a fat or fat-like substance that is insoluble in polar solvents such as water. The term "lipid" is intended to include true fats (e.g. esters of

fatty acids and glycerol); lipids (phospholipids, cerebrosides, waxes); sterols (cholesterol, ergosterol) and lipoproteins (e.g. HDL, LDL and VLDL).

The term "locus" refers to a specific position in a chromosome. For example, a locus of a gene refers to the chromosomal position of the gene.

The term "modulation" as used herein refers to both up-regulation, (i.e., activation or stimulation), for example by agonizing, and down-regulation (i.e. inhibition or suppression), for example by antagonizing of a bioactivity (e.g. expression of a gene).

The term "molecular structure" of a gene or a portion thereof refers to the structure as defined by the nucleotide content (including deletions, substitutions, additions of one or more nucleotides), the nucleotide sequence, the state of methylation, and/or any other modification of the gene or portion thereof.

The term "mutated gene" refers to an allelic form of a gene, which is capable of altering the phenotype of a subject having the mutated gene relative to a subject which does not have the mutated gene. If a subject must be homozygous for this mutation to have an altered phenotype, the mutation is said to be recessive. If one copy of the mutated gene is sufficient to alter the genotype of the subject, the mutation is said to be dominant. If a subject has one copy of the mutated gene and has a phenotype that is intermediate between that of a homozygous and that of a heterozygous (for that gene) subject, the mutation is said to be co-dominant.

As used herein, the term "nucleic acid" refers to polynucleotides such as deoxy-ribonucleic acid (DNA), and, where appropriate, ribonucleic acid (RNA). The term should also be understood to include, as equivalents, derivatives, variants and analogs of either RNA or DNA made from nucleotide analogs, including peptide nucleic acids (PNA), morpholino oligonucleotides (J. Summerton and D. Weller, *Antisense and Nucleic Acid Drug Development* 7:187 (1997)) and, as applicable to the embodiment being described, single (sense or antisense) and double-stranded

polynucleotides. Deoxyribonucleotides include deoxyadenosine, deoxycytidine, deoxyguanosine, and deoxythymidine. For purposes of clarity, when referring herein to a nucleotide of a nucleic acid, which can be DNA or an RNA, the term "adenosine", "cytidine", "guanosine", and "thymidine" are used. It is understood that if the nucleic acid is RNA, a nucleotide having a uracil base is uridine.

The term "nucleotide sequence complementary to the nucleotide sequence set forth in SEQ ID NO. x" refers to the nucleotide sequence of the complementary strand of a nucleic acid strand having SEQ ID NO. x. The term "complementary strand" is used herein interchangeably with the term "complement". The complement of a nucleic acid strand can be the complement of a coding strand or the complement of a non-coding strand. When referring to double stranded nucleic acids, the complement of a nucleic acid having SEQ ID NO. x refers to the complementary strand of the strand having SEQ ID NO. x or to any nucleic acid having the nucleotide sequence of the complementary strand of SEQ ID NO. x. When referring to a single stranded nucleic acid having the nucleotide sequence SEQ ID NO. x, the complement of this nucleic acid is a nucleic acid having a nucleotide sequence which is complementary to that of SEQ ID NO. x. The nucleotide sequences and complementary sequences thereof are always given in the 5' to 3' direction. The term "complement" and "reverse complement" are used interchangeably herein.

The term "operably linked" is intended to mean that the promoter is associated with the nucleic acid in such a manner as to facilitate transcription of the nucleic acid.

The term "polymorphism" refers to the coexistence of more than one form of a gene or portion thereof. A portion of a gene of which there are at least two different forms, i.e., two different nucleotide sequences, is referred to as a "polymorphic region of a gene". A polymorphic region can be a single nucleotide, the identity of which differs in different alleles. A polymorphic region can also be several nucleotides long.

A "polymorphic gene" refers to a gene having at least one polymorphic region.

To describe a “polymorphic site” in a nucleotide sequence often there is used an “ambiguity code” that stands for the possible variations of nucleotides in one site. The list of ambiguity codes is summarized in the following table:

Ambiguity Codes (IUPAC Nomenclature)	
B	c/g/t
D	a/g/t
H	a/c/t
K	g/t
M	a/c
N	a/c/g/t
R	a/g
S	c/g
V	a/c/g
W	a/t
Y	c/t

So, for example, a “R” in a nucleotide sequence means that either an “a” or a “g” could be at that position.

The terms "protein", "polypeptide" and "peptide" are used interchangeably herein when referring to a gene product.

A "regulatory element", also termed herein "regulatory sequence" is intended to include elements which are capable of modulating transcription from a basic promoter and include elements such as enhancers and silencers. The term "enhancer", also referred to herein as "enhancer element", is intended to include regulatory elements capable of increasing, stimulating, or enhancing transcription from a basic

promoter. The term "silencer", also referred to herein as "silencer element" is intended to include regulatory elements capable of decreasing, inhibiting, or repressing transcription from a basic promoter. Regulatory elements are typically present in 5' flanking regions of genes. However, regulatory elements have also been shown to be present in other regions of a gene, in particular in introns. Thus, it is possible that genes have regulatory elements located in introns, exons, coding regions, and 3' flanking sequences. Such regulatory elements are also intended to be encompassed by the present invention and can be identified by any of the assays that can be used to identify regulatory elements in 5' flanking regions of genes.

The term "regulatory element" further encompasses "tissue specific" regulatory elements, i.e., regulatory elements which effect expression of the selected DNA sequence preferentially in specific cells (e.g., cells of a specific tissue). gene expression occurs preferentially in a specific cell if expression in this cell type is significantly higher than expression in other cell types. The term "regulatory element" also encompasses non-tissue specific regulatory elements, i.e., regulatory elements which are active in most cell types. Furthermore, a regulatory element can be a constitutive regulatory element, i.e., a regulatory element which constitutively regulates transcription, as opposed to a regulatory element which is inducible, i.e., a regulatory element which is active primarily in response to a stimulus. A stimulus can be, e.g., a molecule, such as a hormone, cytokine, heavy metal, phorbol ester, cyclic AMP (cAMP), or retinoic acid.

Regulatory elements are typically bound by proteins, e.g., transcription factors. The term "transcription factor" is intended to include proteins or modified forms thereof, which interact preferentially with specific nucleic acid sequences, i.e., regulatory elements, and which in appropriate conditions stimulate or repress transcription. Some transcription factors are active when they are in the form of a monomer. Alternatively, other transcription factors are active in the form of a dimer consisting of two identical proteins or different proteins (heterodimer). Modified forms of transcription factors are intended to refer to transcription factors having a post-

translational modification, such as the attachment of a phosphate group. The activity of a transcription factor is frequently modulated by a post-translational modification. For example, certain transcription factors are active only if they are phosphorylated on specific residues. Alternatively, transcription factors can be active in the absence of phosphorylated residues and become inactivated by phosphorylation. A list of known transcription factors and their DNA binding site can be found, e.g., in public databases, e.g., TFMATRIX Transcription Factor Binding Site Profile database.

As used herein, the term "specifically hybridizes" or "specifically detects" refers to the ability of a nucleic acid molecule of the invention to hybridize to at least approximately 6, 12, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130 or 140 consecutive nucleotides of either strand of a gene.

The term "wild-type allele" refers to an allele of a gene which, when present in two copies in a subject results in a wild-type phenotype. There can be several different wild-type alleles of a specific gene, since certain nucleotide changes in a gene may not affect the phenotype of a subject having two copies of the gene with the nucleotide changes.

"Candidate gene" as used herein includes genes that can be assigned to either normal cardiovascular function or to metabolic pathways that are related to onset and/or progression of cardiovascular diseases. As the development of cardiovascular diseases is not completely understood, the term "candidate gene" may also comprise genes with presently unknown function.

"CA SNP" (cardiovascular disease associated SNP) refers to a polymorphic site which shows a significant association with the risk to develop cardiovascular diseases.

"CA gene" (cardiovascular disease associated gene) refers to a genomic locus harbouring a CA SNP, irrespective of the actual function of this gene locus.

CA gene polypeptide refers to a polypeptide encoded at least in part by a CA gene

#### Methods for Assessing Cardiovascular Status

The present invention provides diagnostic methods for assessing cardiovascular status in a human individual. Cardiovascular status as used herein refers to the physiological status of an individual's cardiovascular system as reflected in one or more markers or indicators. Status markers include without limitation clinical measurements such as, e.g., blood pressure, electrocardiographic profile, and differentiated blood flow analysis as well as measurements of LDL- and HDL-Cholesterol levels, other lipids and other well established clinical parameters that are standard in the art. Status markers according to the invention include diagnoses of one or more cardiovascular syndromes, such as, e.g., hypertension, acute myocardial infarction, silent myocardial infarction, stroke, and atherosclerosis. It will be understood that a diagnosis of a cardiovascular syndrome made by a medical practitioner encompasses clinical measurements and medical judgement. Status markers according to the invention are assessed using conventional methods well known in the art. Also included in the evaluation of cardiovascular status are quantitative or qualitative changes in status markers with time, such as would be used, e.g., in the determination of an individual's response to a particular therapeutic regimen.

The methods are carried out by the steps of:

- (i) determining the sequence of one or more polymorphic positions within one, several or all of the genes listed in Examples or other genes mentioned in this file in the individual to establish a polymorphic pattern for the individual;  
and



- (ii) comparing the polymorphic pattern established in (i) with the polymorphic patterns of humans exhibiting different markers of cardiovascular status. The polymorphic pattern of the individual is, preferably, highly similar and, most preferably, identical to the polymorphic pattern of individuals who exhibit particular status markers, cardiovascular syndromes, and/or particular patterns of response to therapeutic interventions. Polymorphic patterns may also include polymorphic positions in other genes which are shown, in combination with one or more polymorphic positions in the genes listed in the Examples, to correlate with the presence of particular status markers. In one embodiment, the method involves comparing an individual's polymorphic pattern with polymorphic patterns of individuals who have been shown to respond positively or negatively to a particular therapeutic regimen. Therapeutic regimen as used herein refers to treatments aimed at the elimination or amelioration of symptoms and events associated cardiovascular disease. Such treatments include without limitation one or more of alteration in diet, lifestyle, and exercise regimen; invasive and noninvasive surgical techniques such as atherectomy, angioplasty, and coronary bypass surgery; and pharmaceutical interventions, such as administration of ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, diuretics, alpha-adrenoreceptor antagonists, cardiac glycosides, phosphodiesterase inhibitors, beta-adrenoreceptor antagonists, calcium channel blockers, HMG-CoA reductase inhibitors, imidazoline receptor blockers, endothelin receptor blockers, organic nitrites, and modulators of protein function of genes listed in the Examples. Interventions with pharmaceutical agents not yet known whose activity correlates with particular polymorphic patterns associated with cardiovascular disease are also encompassed. It is contemplated, for example, that patients who are candidates for a particular therapeutic regimen will be screened for polymorphic patterns that correlate with responsivity to that particular regimen.

In a preferred embodiment, the method involves comparing an individual's polymorphic pattern with polymorphic patterns of individuals who exhibit or have exhibited one or more markers of cardiovascular disease, such as, e.g., elevated LDL-Cholesterol levels, high blood pressure, abnormal electrocardiographic profile, myocardial infarction, stroke, or atherosclerosis.

In practicing the methods of the invention, an individual's polymorphic pattern can be established by obtaining DNA from the individual and determining the sequence at predetermined polymorphic positions in the genes such as those described in this file.

The DNA may be obtained from any cell source. Non-limiting examples of cell sources available in clinical practice include blood cells, buccal cells, cervicovaginal cells, epithelial cells from urine, fetal cells, or any cells present in tissue obtained by biopsy. Cells may also be obtained from body fluids, including without limitation blood, saliva, sweat, urine, cerebrospinal fluid, feces, and tissue exudates at the site of infection or inflammation. DNA is extracted from the cell source or body fluid using any of the numerous methods that are standard in the art. It will be understood that the particular method used to extract DNA will depend on the nature of the source.

### **Diagnostic and Prognostic Assays**

The present invention provides methods for determining the molecular structure of at least one polymorphic region of a gene, specific allelic variants of said polymorphic region being associated with cardiovascular disease. In one embodiment, determining the molecular structure of a polymorphic region of a gene comprises determining the identity of the allelic variant. A polymorphic region of a gene, of which specific alleles are associated with cardiovascular disease can be located in an exon, an intron, at an intron/exon border, or in the promoter of the gene.

The invention provides methods for determining whether a subject has, or is at risk, of developing a cardiovascular disease. Such disorders can be associated with an aberrant gene activity, e.g., abnormal binding to a form of a lipid, or an aberrant gene protein level. An aberrant gene protein level can result from an aberrant transcription or post-transcriptional regulation. Thus, allelic differences in specific regions of a gene can result in differences of gene protein due to differences in regulation of expression. In particular, some of the identified polymorphisms in the human gene may be associated with differences in the level of transcription, RNA maturation, splicing, or translation of the gene or transcription product.

In preferred embodiments, the methods of the invention can be characterized as comprising detecting, in a sample of cells from the subject, the presence or absence of a specific allelic variant of one or more polymorphic regions of a gene. The allelic differences can be: (i) a difference in the identity of at least one nucleotide or (ii) a difference in the number of nucleotides, which difference can be a single nucleotide or several nucleotides.

A preferred detection method is allele specific hybridization using probes overlapping the polymorphic site and having about 5, 10, 20, 25, or 30 nucleotides around the polymorphic region. Examples of probes for detecting specific allelic variants of the polymorphic region located in intron X are probes comprising a nucleotide sequence set forth in any of SEQ ID NO. X. In a preferred embodiment of the invention, several probes capable of hybridizing specifically to allelic variants are attached to a solid phase support, e.g., a "chip". Oligonucleotides can be bound to a solid support by a variety of processes, including lithography. For example a chip can hold up to 250,000 oligonucleotides (GeneChip, Affymetrix). Mutation detection analysis using these chips comprising oligonucleotides, also termed "DNA probe arrays" is described e.g., in Cronin et al. (1996) *Human Mutation* 7:244 and in Kozal et al. (1996) *Nature Medicine* 2:753. In one embodiment, a chip comprises all the allelic variants of at least one polymorphic region of a gene. The solid phase support is then contacted with a test nucleic acid and hybridization to the specific probes is

detected. Accordingly, the identity of numerous allelic variants of one or more genes can be identified in a simple hybridization experiment. For example, the identity of the allelic variant of the nucleotide polymorphism of nucleotide T or G at position 140 of Seq ID 1 (baySNP10948) and that of other possible polymorphic regions can be determined in a single hybridization experiment.

In other detection methods, it is necessary to first amplify at least a portion of a gene prior to identifying the allelic variant. Amplification can be performed, e.g., by PCR and/or LCR, according to methods known in the art. In one embodiment, genomic DNA of a cell is exposed to two PCR primers and amplification for a number of cycles sufficient to produce the required amount of amplified DNA. In preferred embodiments, the primers are located between 40 and 350 base pairs apart. Preferred primers for amplifying gene fragments of genes of this file are listed in Table 2 in the Examples.

Alternative amplification methods include: self sustained sequence replication (Guatelli, J. C. et al., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:1874-1878), transcriptional amplification system (Kwoh, D. Y. et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:1173-1177), Q-Beta Replicase (Lizardi, P. M. et al., 1988, Bio/Technology 6:1197), or any other nucleic acid amplification method, followed by the detection of the amplified molecules using techniques well known to those of skill in the art. These detection schemes are especially useful for the detection of nucleic acid molecules if such molecules are present in very low numbers.

In one embodiment, any of a variety of sequencing reactions known in the art can be used to directly sequence at least a portion of a gene and detect allelic variants, e.g., mutations, by comparing the sequence of the sample sequence with the corresponding wild-type (control) sequence. Exemplary sequencing reactions include those based on techniques developed by Maxam and Gilbert (Proc. Natl Acad Sci USA (1977) 74:560) or Sanger (Sanger et al (1977) Proc. Nat. Acad. Sci 74:5463). It is also contemplated that any of a variety of automated sequencing procedures may

be utilized when performing the subject assays (Biotechniques (1995) 19:448), including sequencing by mass spectrometry (see, for example, U.S. Pat. No. 5,547,835 and international patent application Publication Number WO 94/16101, entitled DNA Sequencing by Mass Spectrometry by H. Koster; U.S. Pat. No. 5,547,835 and international patent application Publication Number WO 94/21822 entitled "DNA Sequencing by Mass Spectrometry Via Exonuclease Degradation" by H. Koster), and U.S. Pat. No. 5,605,798 and International Patent Application No. PCT/US96/03651 entitled DNA Diagnostics Based on Mass Spectrometry by H. Koster; Cohen et al. (1996) Adv Chromatogr 36:127-162; and Griffin et al. (1993) Appl Biochem Biotechnol 38:147-159). It will be evident to one skilled in the art that, for certain embodiments, the occurrence of only one, two or three of the nucleic acid bases need be determined in the sequencing reaction. For instance, A-track or the like, e.g., where only one nucleotide is detected, can be carried out.

Yet other sequencing methods are disclosed, e.g., in U.S. Pat. No. 5,580,732 entitled "Method of DNA sequencing employing a mixed DNA-polymer chain probe" and U.S. Pat. No. 5,571,676 entitled "Method for mismatch-directed in vitro DNA sequencing".

In some cases, the presence of a specific allele of a gene in DNA from a subject can be shown by restriction enzyme analysis. For example, a specific nucleotide polymorphism can result in a nucleotide sequence comprising a restriction site which is absent from the nucleotide sequence of another allelic variant.

In other embodiments, alterations in electrophoretic mobility is used to identify the type of gene allelic variant. For example, single strand conformation polymorphism (SSCP) may be used to detect differences in electrophoretic mobility between mutant and wild type nucleic acids (Orita et al. (1989) Proc Natl. Acad. Sci USA 86:2766, see also Cotton (1993) Mutat Res 285:125-144; and Hayashi (1992) Genet Anal Tech Appl 9:73-79). Single-stranded DNA fragments of sample and control nucleic acids are denatured and allowed to renature. The secondary structure of single-stranded

nucleic acids varies according to sequence, the resulting alteration in electrophoretic mobility enables the detection of even a single base change. The DNA fragments may be labeled or detected with labeled probes. The sensitivity of the assay may be enhanced by using RNA (rather than DNA), in which the secondary structure is more sensitive to a change in sequence. In another preferred embodiment, the subject method utilizes heteroduplex analysis to separate double stranded heteroduplex molecules on the basis of changes in electrophoretic mobility (Keen et al. (1991) *Trends Genet* 7:5).

In yet another embodiment, the identity of an allelic variant of a polymorphic region is obtained by analyzing the movement of a nucleic acid comprising the polymorphic region in polyacrylamide gels containing a gradient of denaturant is assayed using denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) (Myers et al (1985) *Nature* 313:495). When DGGE is used as the method of analysis, DNA will be modified to insure that it does not completely denature, for example by adding a GC clamp of approximately 40 bp of high-melting GC-rich DNA by PCR. In a further embodiment, a temperature gradient is used in place of a denaturing agent gradient to identify differences in the mobility of control and sample DNA (Rosenbaum and Reissner (1987) *Biophys Chem* 265:1275).

Examples of techniques for detecting differences of at least one nucleotide between 2 nucleic acids include, but are not limited to, selective oligonucleotide hybridization, selective amplification, or selective primer extension. For example, oligonucleotide probes may be prepared in which the known polymorphic nucleotide is placed centrally (allele-specific probes) and then hybridized to target DNA under conditions which permit hybridization only if a perfect match is found (Saiki et al. (1986) *Nature* 324:163); Saiki et al (1989) *Proc. Natl Acad. Sci USA* 86:6230; and Wallace et al. (1979) *Nucl. Acids Res.* 6:3543). Such allele specific oligonucleotide hybridization techniques may be used for the simultaneous detection of several nucleotide changes in different polymorphic regions of gene. For example, oligonucleotides having nucleotide sequences of specific allelic variants are attached to a hybridizing

membrane and this membrane is then hybridized with labeled sample nucleic acid. Analysis of the hybridization signal will then reveal the identity of the nucleotides of the sample nucleic acid.

Alternatively, allele specific amplification technology which depends on selective PCR amplification may be used. Oligonucleotides used as primers for specific amplification may carry the allelic variant of interest in the center of the molecule (so that amplification depends on differential hybridization) (Gibbs et al (1989) *Nucleic Acids Res.* 17:2437-2448) or at the extreme 3' end of one primer where, under appropriate conditions, mismatch can prevent, or reduce polymerase extension (Prossner (1993) *Tibtech* 11:238; Newton et al. (1989) *Nucl. Acids Res.* 17:2503). This technique is also termed "PROBE" for Probe Oligo Base Extension. In addition it may be desirable to introduce a novel restriction site in the region of the mutation to create cleavage-based detection (Gasparini et al (1992) *Mol. Cell Probes* 6:1).

In another embodiment, identification of the allelic variant is carried out using an oligonucleotide ligation assay (OLA), as described, e.g., in U.S. Pat. No. 4,998,617 and in Landegren, U. et al., *Science* 241:1077-1080 (1988). The OLA protocol uses two oligonucleotides which are designed to be capable of hybridizing to abutting sequences of a single strand of a target. One of the oligonucleotides is linked to a separation marker, e.g., biotinylated, and the other is detectably labeled. If the precise complementary sequence is found in a target molecule, the oligonucleotides will hybridize such that their termini abut, and create a ligation substrate. Ligation then permits the labeled oligonucleotide to be recovered using avidin, or another biotin ligand. Nickerson, D. A. et al. have described a nucleic acid detection assay that combines attributes of PCR and OLA (Nickerson, D. A. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.)* 87:8923-8927 (1990). In this method, PCR is used to achieve the exponential amplification of target DNA, which is then detected using OLA.

Several techniques based on this OLA method have been developed and can be used to detect specific allelic variants of a polymorphic region of a gene. For example,

U.S. Pat. No. 5,593,826 discloses an OLA using an oligonucleotide having 3'-amino group and a 5'-phosphorylated oligonucleotide to form a conjugate having a phosphoramidate linkage. In another variation of OLA described in Tobe et al. ((1996)Nucleic Acids Res 24: 3728), OLA combined with PCR permits typing of two alleles in a single microtiter well. By marking each of the allele-specific primers with a unique hapten, i.e. digoxigenin and fluorescein, each OLA reaction can be detected by using hapten specific antibodies that are labeled with different enzyme reporters, alkaline phosphatase or horseradish peroxidase. This system permits the detection of the two alleles using a high throughput format that leads to the production of two different colors.

The invention further provides methods for detecting single nucleotide polymorphisms in a gene. Because single nucleotide polymorphisms constitute sites of variation flanked by regions of invariant sequence, their analysis requires no more than the determination of the identity of the single nucleotide present at the site of variation and it is unnecessary to determine a complete gene sequence for each patient. Several methods have been developed to facilitate the analysis of such single nucleotide polymorphisms.

In one embodiment, the single base polymorphism can be detected by using a specialized exonuclease-resistant nucleotide, as disclosed, e.g., in Mundy, C. R. (U.S. Pat. No. 4,656,127). According to the method, a primer complementary to the allelic sequence immediately 3' to the polymorphic site is permitted to hybridize to a target molecule obtained from a particular animal or human. If the polymorphic site on the target molecule contains a nucleotide that is complementary to the particular exonuclease-resistant nucleotide derivative present, then that derivative will be incorporated onto the end of the hybridized primer. Such incorporation renders the primer resistant to exonuclease, and thereby permits its detection. Since the identity of the exonuclease-resistant derivative of the sample is known, a finding that the primer has become resistant to exonucleases reveals that the nucleotide present in the polymorphic site of the target molecule was complementary to that of the nucleotide



derivative used in the reaction. This method has the advantage that it does not require the determination of large amounts of extraneous sequence data.

In another embodiment of the invention, a solution-based method is used for determining the identity of the nucleotide of a polymorphic site. Cohen, D. et al. (French Patent 2,650,840; PCT Appln. No. WO91/02087). As in the Mundy method of U.S. Pat. No. 4,656,127, a primer is employed that is complementary to allelic sequences immediately 3' to a polymorphic site. The method determines the identity of the nucleotide of that site using labeled dideoxynucleotide derivatives, which, if complementary to the nucleotide of the polymorphic site will become incorporated onto the terminus of the primer.

An alternative method, known as Genetic Bit Analysis or GBA <sup>TM</sup> is described by Goelet, P. et al. (PCT Appln. No. 92/15712). The method of Goelet, P. et al. uses mixtures of labeled terminators and a primer that is complementary to the sequence 3' to a polymorphic site. The labeled terminator that is incorporated is thus determined by, and complementary to, the nucleotide present in the polymorphic site of the target molecule being evaluated. In contrast to the method of Cohen et al. (French Patent 2,650,840; PCT Appln. No. WO91/02087) the method of Goelet, P. et al. is preferably a heterogeneous phase assay, in which the primer or the target molecule is immobilized to a solid phase.

Recently, several primer-guided nucleotide incorporation procedures for assaying polymorphic sites in DNA have been described (Komher, J. S. et al., Nucl. Acids. Res. 17:7779-7784 (1989); Sokolov, B. P., Nucl. Acids Res. 18:3671 (1990); Syvanen, A. -C., et al., Genomics 8:684-692 (1990), Kuppuswamy, M. N. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 88:1143-1147 (1991); Prezant, T. R. et al., Hum. Mutat. 1:159-164 (1992); Ugozzoli, L. et al., GATA 9:107-112 (1992); Nyren, P. et al., Anal. Biochem. 208:171-175 (1993)). These methods differ from GBA <sup>TM</sup> in that they all rely on the incorporation of labeled deoxynucleotides to discriminate between bases at a polymorphic site. In such a format, since the signal is proportional

to the number of deoxynucleotides incorporated, polymorphisms that occur in runs of the same nucleotide can result in signals that are proportional to the length of the run (Syvanen, A.-C., et al., *Amer. J. Hum. Genet.* 52:46-59 (1993)).

For determining the identity of the allelic variant of a polymorphic region located in the coding region of a gene, yet other methods than those described above can be used. For example, identification of an allelic variant which encodes a mutated gene protein can be performed by using an antibody specifically recognizing the mutant protein in, e.g., immunohistochemistry or immunoprecipitation. Antibodies to wild-type gene protein are described, e.g., in Acton et al. (1999) *Science* 271:518 (anti-mouse gene antibody cross-reactive with human gene). Other antibodies to wild-type gene or mutated forms of gene proteins can be prepared according to methods known in the art. Alternatively, one can also measure an activity of an gene protein, such as binding to a lipid or lipoprotein. Binding assays are known in the art and involve, e.g., obtaining cells from a subject, and performing binding experiments with a labeled lipid, to determine whether binding to the mutated form of the receptor differs from binding to the wild-type of the receptor.

If a polymorphic region is located in an exon, either in a coding or non-coding region of the gene, the identity of the allelic variant can be determined by determining the molecular structure of the mRNA, pre-mRNA, or cDNA. The molecular structure can be determined using any of the above described methods for determining the molecular structure of the genomic DNA, e.g., sequencing and SSCP.

The methods described herein may be performed, for example, by utilizing pre-packaged diagnostic kits, such as those described above, comprising at least one probe or primer nucleic acid described herein, which may be conveniently used, e.g., to determine whether a subject has or is at risk of developing a disease associated with a specific gene allelic variant.

Sample nucleic acid for using in the above-described diagnostic and prognostic methods can be obtained from any cell type or tissue of a subject. For example, a subject's bodily fluid (e.g. blood) can be obtained by known techniques (e.g. venipuncture) or from human tissues like heart (biopsies, transplanted organs). Alternatively, nucleic acid tests can be performed on dry samples (e.g. hair or skin). Fetal nucleic acid samples for prenatal diagnostics can be obtained from maternal blood as described in International Patent Application No.WO91/07660 to Bianchi. Alternatively, amniocytes or chorionic villi may be obtained for performing prenatal testing.

Diagnostic procedures may also be performed in situ directly upon tissue sections (fixed and/or frozen) of patient tissue obtained from biopsies or resections, such that no nucleic acid purification is necessary. Nucleic acid reagents may be used as probes and/or primers for such in situ procedures (see, for example, Nuovo, G. J., 1992, PCR in situ hybridization: protocols and applications, Raven Press, New York).

In addition to methods which focus primarily on the detection of one nucleic acid sequence, profiles may also be assessed in such detection schemes. Fingerprint profiles may be generated, for example, by utilizing a differential display procedure, Northern analysis and/or RT-PCR.

In practicing the present invention, the distribution of polymorphic patterns in a large number of individuals exhibiting particular markers of cardiovascular status is determined by any of the methods described above, and compared with the distribution of polymorphic patterns in patients that have been matched for age, ethnic origin, and/or any other statistically or medically relevant parameters, who exhibit quantitatively or qualitatively different status markers. Correlations are achieved using any method known in the art, including nominal logistic regression, chi square tests or standard least squares regression analysis. In this manner, it is possible to establish statistically significant correlations between particular polymorphic patterns and particular cardiovascular statuses (given in p values). It is

further possible to establish statistically significant correlations between particular polymorphic patterns and changes in cardiovascular status such as, would result, e.g., from particular treatment regimens. In this manner, it is possible to correlate polymorphic patterns with responsivity to particular treatments.

#### Isolated Polymorphic Nucleic Acids, Probes, and Vectors

The present invention provides isolated nucleic acids comprising the polymorphic positions described herein for human genes; vectors comprising the nucleic acids; and transformed host cells comprising the vectors. The invention also provides probes which are useful for detecting these polymorphisms.

In practicing the present invention, many conventional techniques in molecular biology, microbiology, and recombinant DNA, are used. Such techniques are well known and are explained fully in, for example, Sambrook et al., 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York; *DNA Cloning: A Practical Approach*, Volumes I and II, 1985 (D. N. Glover ed.); *Oligonucleotide Synthesis*, 1984, (M. L. Gait ed.); *Nucleic Acid Hybridization*, 1985, (Hames and Higgins); Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, 1997, (John Wiley and Sons); and *Methods in Enzymology* Vol. 154 and Vol. 155 (Wu and Grossman, and Wu, eds., respectively).

Insertion of nucleic acids (typically DNAs) comprising the sequences in a functional surrounding like full length cDNA of the present invention into a vector is easily accomplished when the termini of both the DNAs and the vector comprise compatible restriction sites. If this cannot be done, it may be necessary to modify the termini of the DNAs and/or vector by digesting back single-stranded DNA overhangs generated by restriction endonuclease cleavage to produce blunt ends, or to achieve the same result by filling in the single-stranded termini with an appropriate DNA polymerase.

Alternatively, any site desired may be produced, e.g., by ligating nucleotide sequences (linkers) onto the termini. Such linkers may comprise specific oligonucleotide sequences that define desired restriction sites. Restriction sites can also be generated by the use of the polymerase chain reaction (PCR). See, e.g., Saiki et al., 1988, *Science* 239:48. The cleaved vector and the DNA fragments may also be modified if required by homopolymeric tailing.

The nucleic acids may be isolated directly from cells or may be chemically synthesized using known methods. Alternatively, the polymerase chain reaction (PCR) method can be used to produce the nucleic acids of the invention, using either chemically synthesized strands or genomic material as templates. Primers used for PCR can be synthesized using the sequence information provided herein and can further be designed to introduce appropriate new restriction sites, if desirable, to facilitate incorporation into a given vector for recombinant expression.

The nucleic acids of the present invention may be flanked by native gene sequences, or may be associated with heterologous sequences, including promoters, enhancers, response elements, signal sequences, polyadenylation sequences, introns, 5'- and 3'-noncoding regions, and the like. The nucleic acids may also be modified by many means known in the art. Non-limiting examples of such modifications include methylation, "caps", substitution of one or more of the naturally occurring nucleotides with an analog, internucleotide modifications such as, for example, those with uncharged linkages (e.g., methyl phosphonates, phosphotriesters, phosphoramidates, carbamates, morpholines etc.) and with charged linkages (e.g., phosphorothioates, phosphorodithioates, etc.). Nucleic acids may contain one or more additional covalently linked moieties, such as, for example, proteins (e.g., nucleases, toxins, antibodies, signal peptides, poly-L-lysine, etc.), intercalators (e.g., acridine, psoralen, etc.), chelators (e.g., metals, radioactive metals, iron, oxidative metals, etc.), and alkylators. PNAs are also included. The nucleic acid may be derivatized by formation of a methyl or ethyl phosphotriester or an alkyl phosphoramidate linkage. Further-

more, the nucleic acid sequences of the present invention may also be modified with a label capable of providing a detectable signal, either directly or indirectly. Exemplary labels include radioisotopes, fluorescent molecules, biotin, and the like.

The invention also provides nucleic acid vectors comprising the gene sequences or derivatives or fragments thereof of genes described in the Examples. A large number of vectors, including plasmid and fungal vectors, have been described for replication and/or expression in a variety of eukaryotic and prokaryotic hosts, and may be used for gene therapy as well as for simple cloning or protein expression. Non-limiting examples of suitable vectors include without limitation pUC plasmids, pET plasmids (Novagen, Inc., Madison, Wis.), or pRSET or pREP (Invitrogen, San Diego, Calif.), and many appropriate host cells, using methods disclosed or cited herein or otherwise known to those skilled in the relevant art. The particular choice of vector/host is not critical to the practice of the invention.

Suitable host cells may be transformed/transfected/infected as appropriate by any suitable method including electroporation,  $\text{CaCl}_2$  mediated DNA uptake, fungal or viral infection, microinjection, microprojectile, or other established methods. Appropriate host cells included bacteria, archaebacteria, fungi, especially yeast, and plant and animal cells, especially mammalian cells. A large number of transcription initiation and termination regulatory regions have been isolated and shown to be effective in the transcription and translation of heterologous proteins in the various hosts. Examples of these regions, methods of isolation, manner of manipulation, etc. are known in the art. Under appropriate expression conditions, host cells can be used as a source of recombinantly produced peptides and polypeptides encoded by genes of the Examples. Nucleic acids encoding peptides or polypeptides from gene sequences of the Examples may also be introduced into cells by recombination events. For example, such a sequence can be introduced into a cell and thereby effect homologous recombination at the site of an endogenous gene or a sequence with substantial identity to the gene. Other recombination-based methods such as non-

homologous recombinations or deletion of endogenous genes by homologous recombination may also be used.

In case of proteins that form heterodimers or other multimers, both or all subunits have to be expressed in one system or cell.

The nucleic acids of the present invention find use as probes for the detection of genetic polymorphisms and as templates for the recombinant production of normal or variant peptides or polypeptides encoded by genes listed in the Examples.

Probes in accordance with the present invention comprise without limitation isolated nucleic acids of about 10-100 bp, preferably 15-75 bp and most preferably 17-25 bp in length, which hybridize at high stringency to one or more of the polymorphic sequences disclosed herein or to a sequence immediately adjacent to a polymorphic position. Furthermore, in some embodiments a full-length gene sequence may be used as a probe. In one series of embodiments, the probes span the polymorphic positions in genes disclosed herein. In another series of embodiments, the probes correspond to sequences immediately adjacent to the polymorphic positions.

### **Polymorphic Polypeptides and Polymorphism-Specific Antibodies**

The present invention encompasses isolated peptides and polypeptides encoded by genes listed in the Examples comprising polymorphic positions disclosed herein. In one preferred embodiment, the peptides and polypeptides are useful screening targets to identify cardiovascular drugs. In another preferred embodiment, the peptides and polypeptides are capable of eliciting antibodies in a suitable host animal that react specifically with a polypeptide comprising the polymorphic position and distinguish it from other polypeptides having a different sequence at that position.

Polypeptides according to the invention are preferably at least five or more residues in length, preferably at least fifteen residues. Methods for obtaining these poly-

peptides are described below. Many conventional techniques in protein biochemistry and immunology are used. Such techniques are well known and are explained in *Immunochemical Methods in Cell and Molecular Biology*, 1987 (Mayer and Waler, eds; Academic Press, London); *Scopes*, 1987, *Protein Purification: Principles and Practice*, Second Edition (Springer-Verlag, N.Y.) and *Handbook of Experimental Immunology*, 1986, Volumes I-IV (Weir and Blackwell eds.).

Nucleic acids comprising protein-coding sequences can be used to direct the ITT recombinant expression of polypeptides encoded by genes disclosed herein in intact cells or in cell-free translation systems. The known genetic code, tailored if desired for more efficient expression in a given host organism, can be used to synthesize oligonucleotides encoding the desired amino acid sequences. The polypeptides may be isolated from human cells, or from heterologous organisms or cells (including, but not limited to, bacteria, fungi, insect, plant, and mammalian cells) into which an appropriate protein-coding sequence has been introduced and expressed. Furthermore, the polypeptides may be part of recombinant fusion proteins.

Peptides and polypeptides may be chemically synthesized by commercially available automated procedures, including, without limitation, exclusive solid phase synthesis, partial solid phase methods, fragment condensation or classical solution synthesis. The polypeptides are preferably prepared by solid phase peptide synthesis as described by Merrifield, 1963, *J. Am. Chem. Soc.* 85:2149.

Methods for polypeptide purification are well-known in the art, including, without limitation, preparative disc-gel electrophoresis, isoelectric focusing, HPLC, reversed-phase HPLC, gel filtration, ion exchange and partition chromatography, and counter-current distribution. For some purposes, it is preferable to produce the polypeptide in a recombinant system in which the protein contains an additional sequence tag that facilitates purification, such as, but not limited to, a polyhistidine sequence. The polypeptide can then be purified from a crude lysate of the host cell by chromatography on an appropriate solid-phase matrix. Alternatively, antibodies produced



against peptides encoded by genes disclosed herein, can be used as purification reagents. Other purification methods are possible.

The present invention also encompasses derivatives and homologues of the polypeptides. For some purposes, nucleic acid sequences encoding the peptides may be altered by substitutions, additions, or deletions that provide for functionally equivalent molecules, i.e., function-conservative variants. For example, one or more amino acid residues within the sequence can be substituted by another amino acid of similar properties, such as, for example, positively charged amino acids (arginine, lysine, and histidine); negatively charged amino acids (aspartate and glutamate); polar neutral amino acids; and non-polar amino acids.

The isolated polypeptides may be modified by, for example, phosphorylation, sulfation, acylation, or other protein modifications. They may also be modified with a label capable of providing a detectable signal, either directly or indirectly, including, but not limited to, radioisotopes and fluorescent compounds.

The present invention also encompasses antibodies that specifically recognize the polymorphic positions of the invention and distinguish a peptide or polypeptide containing a particular polymorphism from one that contains a different sequence at that position. Such polymorphic position-specific antibodies according to the present invention include polyclonal and monoclonal antibodies. The antibodies may be elicited in an animal host by immunization with peptides encoded by genes disclosed herein or may be formed by in vitro immunization of immune cells. The immunogenic components used to elicit the antibodies may be isolated from human cells or produced in recombinant systems. The antibodies may also be produced in recombinant systems programmed with appropriate antibody-encoding DNA. Alternatively, the antibodies may be constructed by biochemical reconstitution of purified heavy and light chains. The antibodies include hybrid antibodies (i.e., containing two sets of heavy chain/light chain combinations, each of which recognizes a different antigen), chimeric antibodies (i.e., in which either the heavy

chains, light chains, or both, are fusion proteins), and univalent antibodies (i.e., comprised of a heavy chain/light chain complex bound to the constant region of a second heavy chain). Also included are Fab fragments, including Fab' and F(ab).sub.2 fragments of antibodies. Methods for the production of all of the above types of antibodies and derivatives are well-known in the art and are discussed in more detail below. For example, techniques for producing and processing polyclonal antisera are disclosed in Mayer and Walker, 1987, *Immunochemical Methods in Cell and Molecular Biology*, (Academic Press, London). The general methodology for making monoclonal antibodies by hybridomas is well known. Immortal antibody-producing cell lines can be created by cell fusion, and also by other techniques such as direct transformation of B lymphocytes with oncogenic DNA, or transfection with Epstein-Barr virus. See, e.g., Schreier et al., 1980, *Hybridoma Techniques*; U.S. Pat. Nos. 4,341,761; 4,399,121; 4,427,783; 4,444,887; 4,466,917; 4,472,500; 4,491,632; and 4,493,890. Panels of monoclonal antibodies produced against peptides encoded by genes disclosed herein can be screened for various properties; i.e. for isotype, epitope affinity, etc.

The antibodies of this invention can be purified by standard methods, including but not limited to preparative disc-gel electrophoresis, isoelectric focusing, HPLC, reversed-phase HPLC, gel filtration, ion exchange and partition chromatography, and countercurrent distribution. Purification methods for antibodies are disclosed, e.g., in *The Art of Antibody Purification*, 1989, Amicon Division, W. R. Grace & Co. General protein purification methods are described in *Protein Purification: Principles and Practice*, R. K. Scopes, Ed., 1987, Springer-Verlag, New York, N.Y.

Methods for determining the immunogenic capability of the disclosed sequences and the characteristics of the resulting sequence-specific antibodies and immune cells are well-known in the art. For example, antibodies elicited in response to a peptide comprising a particular polymorphic sequence can be tested for their ability to specifically recognize that polymorphic sequence, i.e., to bind differentially to a peptide or polypeptide comprising the polymorphic sequence and thus distinguish it

from a similar peptide or polypeptide containing a different sequence at the same position.

## **Kits**

As set forth herein, the invention provides diagnostic methods, e.g., for determining the identity of the allelic variants of polymorphic regions present in the gene loci of genes disclosed herein, wherein specific allelic variants of the polymorphic region are associated with cardiovascular diseases. In a preferred embodiment, the diagnostic kit can be used to determine whether a subject is at risk of developing a cardiovascular disease. This information could then be used, e.g., to optimize treatment of such individuals.

In preferred embodiments, the kit comprises a probe or primer which is capable of hybridizing to a gene and thereby identifying whether the gene contains an allelic variant of a polymorphic region which is associated with a risk for cardiovascular disease. The kit preferably further comprises instructions for use in diagnosing a subject as having, or having a predisposition, towards developing a cardiovascular disease. The probe or primers of the kit can be any of the probes or primers described in this file.

Preferred kits for amplifying a region of a gene comprising a polymorphic region of interest comprise one, two or more primers.

## **Antibody-based diagnostic methods and kits**

The invention also provides antibody-based methods for detecting polymorphic patterns in a biological sample. The methods comprise the steps of: (i) contacting a sample with one or more antibody preparations, wherein each of the antibody preparations is specific for a particular polymorphic form of the proteins encoded by genes disclosed herein, under conditions in which a stable antigen-antibody complex

can form between the antibody and antigenic components in the sample; and (ii) detecting any antigen-antibody complex formed in step (i) using any suitable means known in the art, wherein the detection of a complex indicates the presence of the particular polymorphic form in the sample.

Typically, immunoassays use either a labelled antibody or a labelled antigenic component (e.g., that competes with the antigen in the sample for binding to the antibody). Suitable labels include without limitation enzyme-based, fluorescent, chemiluminescent, radioactive, or dye molecules. Assays that amplify the signals from the probe are also known, such as, for example, those that utilize biotin and avidin, and enzyme-labelled immunoassays, such as ELISA assays.

The present invention also provides kits suitable for antibody-based diagnostic applications. Diagnostic kits typically include one or more of the following components:

- (i) Polymorphism-specific antibodies. The antibodies may be pre-labelled; alternatively, the antibody may be unlabelled and the ingredients for labelling may be included in the kit in separate containers, or a secondary, labelled antibody is provided; and
- (ii) Reaction components: The kit may also contain other suitably packaged reagents and materials needed for the particular immunoassay protocol, including solid-phase matrices, if applicable, and standards.

The kits referred to above may include instructions for conducting the test. Furthermore, in preferred embodiments, the diagnostic kits are adaptable to high-throughput and/or automated operation.

## **Drug Targets and Screening Methods**

According to the present invention, nucleotide sequences derived from genes disclosed herein and peptide sequences encoded by genes disclosed herein, particularly those that contain one or more polymorphic sequences, comprise useful targets to identify cardiovascular drugs, i.e., compounds that are effective in treating one or more clinical symptoms of cardiovascular disease. Furthermore, especially when a protein is a multimeric protein that are build of two or more subunits, is a combination of different polymorphic subunits very useful.

Drug targets include without limitation (i) isolated nucleic acids derived from the genes disclosed herein, and (ii) isolated peptides and polypeptides encoded by genes disclosed herein, each of which comprises one or more polymorphic positions.

### **In vitro screening methods**

In one series of embodiments, an isolated nucleic acid comprising one or more polymorphic positions is tested in vitro for its ability to bind test compounds in a sequence-specific manner. The methods comprise:

- (i) providing a first nucleic acid containing a particular sequence at a polymorphic position and a second nucleic acid whose sequence is identical to that of the first nucleic acid except for a different sequence at the same polymorphic position;
- (ii) contacting the nucleic acids with a multiplicity of test compounds under conditions appropriate for binding; and
- (iii) identifying those compounds that bind selectively to either the first or second nucleic acid sequence.

Selective binding as used herein refers to any measurable difference in any parameter of binding, such as, e.g., binding affinity, binding capacity, etc.

In another series of embodiments, an isolated peptide or polypeptide comprising one or more polymorphic positions is tested in vitro for its ability to bind test compounds in a sequence-specific manner. The screening methods involve:

- (i) providing a first peptide or polypeptide containing a particular sequence at a polymorphic position and a second peptide or polypeptide whose sequence is identical to the first peptide or polypeptide except for a different sequence at the same polymorphic position;
- (ii) contacting the polypeptides with a multiplicity of test compounds under conditions appropriate for binding; and
- (iii) identifying those compounds that bind selectively to one of the nucleic acid sequences.

In preferred embodiments, high-throughput screening protocols are used to survey a large number of test compounds for their ability to bind the genes or peptides disclosed above in a sequence-specific manner.

Test compounds are screened from large libraries of synthetic or natural compounds. Numerous means are currently used for random and directed synthesis of saccharide, peptide, and nucleic acid based compounds. Synthetic compound libraries are commercially available from Maybridge Chemical Co. (Trevillet, Cornwall, UK), Comgenex (Princeton, N.J.), Brandon Associates (Merrimack, N.H.), and Microsource (New Milford, Conn.). A rare chemical library is available from Aldrich (Milwaukee, Wis.). Alternatively, libraries of natural compounds in the form of bacterial, fungal, plant and animal extracts are available from e.g. Pan Laboratories (Bothell, Wash.) or MycoSearch (N.C.), or are readily producible. Additionally,

natural and synthetically produced libraries and compounds are readily modified through conventional chemical, physical, and biochemical means.

### **In vivo screening methods**

Intact cells or whole animals expressing polymorphic variants of genes disclosed herein can be used in screening methods to identify candidate cardiovascular drugs.

In one series of embodiments, a permanent cell line is established from an individual exhibiting a particular polymorphic pattern. Alternatively, cells (including without limitation mammalian, insect, yeast, or bacterial cells) are programmed to express a gene comprising one or more polymorphic sequences by introduction of appropriate DNA. Identification of candidate compounds can be achieved using any suitable assay, including without limitation (i) assays that measure selective binding of test compounds to particular polymorphic variants of proteins encoded by genes disclosed herein; (ii) assays that measure the ability of a test compound to modify (i.e., inhibit or enhance) a measurable activity or function of proteins encoded by genes disclosed herein; and (iii) assays that measure the ability of a compound to modify (i.e., inhibit or enhance) the transcriptional activity of sequences derived from the promoter (i.e., regulatory) regions of genes disclosed herein.

In another series of embodiments, transgenic animals are created in which (i) one or more human genes disclosed herein, having different sequences at particular polymorphic positions are stably inserted into the genome of the transgenic animal; and/or (ii) the endogenous genes disclosed herein are inactivated and replaced with human genes disclosed herein, having different sequences at particular polymorphic positions. See, e.g., Coffman, *Semin. Nephrol.* 17:404, 1997; Esther et al., *Lab. Invest.* 74:953, 1996; Murakami et al., *Blood Press. Suppl.* 2:36, 1996. Such animals can be treated with candidate compounds and monitored for one or more clinical markers of cardiovascular status.

The following are intended as non-limiting examples of the invention.

## **Material and Methods**

Genotyping of patient DNA with the Pyrosequencing<sup>TM</sup> Method as described in the patent application WO 9813523:

First a PCR is set up to amplify the flanking regions around a SNP. Therefor 2 ng of genomic DNA (patient sample) are mixed with a primerset (20 – 40 pmol) producing a 75 to 320 bp PCR fragment with 0,3 to 1 U Qiagens Hot Star Taq Polymerase<sup>TM</sup> in a total volume of 20 µL. One primer is biotinylated depending on the direction of the sequencing primer. To force the biotinylated primer to be incorporated it is used 0,8 fold.

For primer design, programmes like Oligo 6<sup>TM</sup> (Molecular Biology Insights) or Primer Select<sup>TM</sup> (DNASar) are used. PCR setup is performed by a BioRobot 3000<sup>TM</sup> from Qiagen. PCR takes place in T1 or Tgradient Thermocyclers<sup>TM</sup> from Biometra.

The whole PCR reaction is transferred into a PSQ plate<sup>TM</sup> (Pyrosequencing) and prepared using the Sample Prep Tool<sup>TM</sup> and SNP Reagent Kit<sup>TM</sup> from Pyrosequencing according to their instructions.

### **Preparation of template for Pyrosequencing<sup>TM</sup>:**

Sample preparation using PSQ 96 Sample Prep Tool

1. Mount the PSQ 96 Sample Prep Tool Cover onto the PSQ 96 Sample Prep Tool as follows: Place the cover on the desk, retract the 4 attachment rods by separating the handle from the magnetic rod holder, fit the magnetic rods into the holes of the cover plate, push the handle downward until a click is heard. The PSQ 96 Sample Prep Tool is now ready for use.



2. To transfer beads from one plate to another, place the covered tool into the PSQ 96 Plate containing the samples and lower the magnetic rods by separating the handle from the magnetic rod holder. Move the tool up and down a few times then wait for 30-60 seconds. Transfer the beads into a new PSQ 96 plate containing the solution of choice.
3. Release the beads by lifting the magnetic rod holder, bringing it together with the handle. Move the tool up and down a few times to make sure that the beads are released.

All steps are performed at room temperature unless otherwise stated.

#### Immobilization of PCR product:

Biotinylated PCR products are immobilized on streptavidin-coated Dynabeads™ M-280 Streptavidin. Parallel immobilization of several samples are performed in the PSQ 96 Plate.

1. Mix PCR product, 20 µl of a well optimized PCR, with 25 µl 2X BW-buffer II. Add 60-150 µg Dynabeads. It is also possible to add a mix of Dynabeads and 2X BW-buffer II to the PCR product yielding a final BW-buffer II concentration of approximately 1x.
2. Incubate at 65°C for 15 min agitation constantly to keep the beads dispersed. For optimal immobilization of fragments longer than 300 bp use 30 min incubation time.

#### *Strand separation*

4. For strand separation, use the PSQ 96 Sample Prep Tool to transfer the beads with the immobilized sample to a PSQ 96 Plate containing 50 µl 0.50 M NaOH per well. Release the beads.

5. After approximately 1 min, transfer the beads with the immobilized strand to a PSQ 96 Plate containing 99  $\mu$ l 1x Annealing buffer per well and mix thoroughly.
6. Transfer the beads to a PSQ 96 Plate containing 45  $\mu$ l of a mix of 1x Annealing buffer and 3-15 pmoles sequencing primer per well.
7. Heat at 80°C for 2 minutes in the PSQ 96 Sample Prep Thermoplate and move to room temperature.
8. After reaching room temperature, continue with the sequencing reaction.

#### Sequencing reaction

1. Choose the method to be used ("SNP Method") and enter relevant information in the PSQ 96 Instrument Control software.
2. Place the cartridge and PSQ 96 Plate in the PSQ 96 Instrument.
3. Start the run.

#### Genotyping with a service contractor

Qiagen Genomics, formerly Rapigene, is a service contractor for genotyping SNPs in patient samples. Their method is based on a primer extension method where two complementary primers are designed for each genotype that are labeled with different tags. Depending on the genotype only one primer will be elongated together with a certain tag. This tag can be detected with mass spectrometry and is a measure for the respective genotype. The method is described in the following patent: "Detection and

identification of nucleic acid molecules - using tags which may be detected by non-fluorescent spectrometry or potentiometry” (WO 9727325).

### **Examples**

**Table 1:** Definition of “good” and “bad” serum lipid levels

	"Good"	"Bad"
LDL-Cholesterol [mg/dL]	125 -150	170 - 200
Cholesterol [mg/dL]	190 - 240	265 - 315
HDL-Cholesterol [mg/dL]	60 -105	30 - 55
Triglycerides [mg/dL]	45 - 115	170 – 450
Number of Patients	146	132

An informed consent was signed by the patients and control people. Blood was taken by a physician according to medical standard procedures.

Samples were collected anonymous and labeled with a patient number.

DNA was extracted using kits from Qiagen.

**Table 2a:** Oligonucleotide primers used for genotyping using mass spectrometry

The baySNP number refers to an internal numbering of the CA SNPs. Primer sequences are listed for preamplification of the genomic fragments (primers EF and ER) and for subsequent allele specific PCR of the SNP.

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
11558_A251C_EF	AAAGAAAGTCAGGATAAAAA	11558
11558_A251C_ER	TTTGGTGAGAGTAAGGAG	
11558_A251C_AR	gggacggtcggtagatTTAGACAGGGGTCTTATT	
11558_A251C_CR	gctggctcggtaagaTTAGACAGGGGTCTTATG	
1657_C236T_CF	gggacggtcggtagatGCTCTGCTTCTTGGTGCC	1657
1657_C236T_EF	CAGAAATACTCTGCTGTCTG	
1657_C236T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTGAAAACCATCAAGG AA	
1657_C236T_TF	gctggctcggtaagaGCTCTGCTTCTTGGTGCT	
11652_C251T_EF	CACGAGGTCAGGAAGATG	11652
11652_C251T_ER	GACGGTGTCATAGGAAGAGA	
11652_C251T_CF	gggacggtcggtagatGAGATGAGGGCTCCTGGC	
11652_C251T_TF	gctggctcggtaagaGAGATGAGGGCTCCTGGT	
6734_A251C_EF	AAGGAATGTTGTAGAGGGA	6734
6734_A251C_ER	AGAAAAAGAAAAGAAAAGGAG	
6734_A251C_AF	gggacggtcggtagatCTTCCCAGTAGTAAATAA	
6734_A251C_CF	gctggctcggtaagaCTTCCCAGTAGTAAATAC	
1504_C180T_CF	gggacggtcggtagatGTGACTTTTGGTTCCCAC	1504
1504_C180T_EF	AACTCGGGTCACTGGTCT	
1504_C180T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACACAGCGGGTATGGAGGA TG	
1504_C180T_TF	gctggctcggtaagaGTGACTTTTGGTTCCCAT	
11536_C50G_EF	GACCCACCTCCCCCTCCC	11536
11536_C50G_ER	TTGTTCAGACACTGAGAAGAGCTGTAT	
11536_C50G_CF	gggacggtcggtagatTGCCGCGTCCCTGCCCCC	

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
11536_C50G_GF	gctggctcggtagatTCCGCGTCCCTGCCCCG	
7363_A94G_EF	TGGTGTAGGAGAAAAAGTAG	7363
7363_A94G_ER	AAGGGAAGAGGAGAGAAA	
7363_A94G_AF	gggacggtagatAGGCTGGTTCCCACACA	
7363_A94G_GF	gctggctcggtagatAGGCTGGTTCCCACACG	
11001_C286T_EF	TTCCCAAAGACCCACA	11001
11001_C286T_ER	CCTCCACCGCTATCAC	
11001_C286T_CR	gggacggtagatTGGCTGCAGGACGTCCAG	
11001_C286T_TR	gctggctcggtagatTGGCTGCAGGACGTCCAA	
10948_G140T_EF	AAGGACAGGGTCAGGAAAG	10948
10948_G140T_ER	CAGAGGAGGAAGGAGGT	
10948_G140T_GF	gggacggtagatATGGAGGAGGGTGTCTGG	
10948_G140T_TF	gctggctcggtagatATGGAGGAGGGTGTCTGT	
2353_A194G_AF	gggacggtagatATGAATCCTTCCCTTTA	2353
2353_A194G_EF	GAGCAAAGTCAGCCATCT	
2353_A194G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACACCCTCATTTATCCCTC AAC	
2353_A194G_GF	gctggctcggtagatATGAATCCTTCCCTTTG	
10785_C113T_EF	ATACTTCAACCGCATAACA	10785
10785_C113T_ER	GGAGGGGAAATCAGATAAA	
10785_C113T_CR	gggacggtagatAATTGAACCTGTAAATCG	
10785_C113T_TR	gctggctcggtagatAATTGAACCTGTAAATCA	
4018_C251T_EF	CGAGTTAGAGCCAGTCAAG	4018
4018_C251T_ER	GGAGGGAAGAAATCAACA	
4018_C251T_CR	gggacggtagatCATGGGGGCTCTGTGGCG	

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
4018_C251T_TR	gctggctcggtagatCATGGGGCTCTGTGGCA	
11654_A251G_EF	CGTATCTCTTGCCTTTCTT	11654
11654_A251G_ER	CTTCTCTTATGCCTTCCC	
11654_A251G_AF	gggacggtagatTTACTTGAAAGGACACCA	
11654_A251G_GF	gctggctcggtagatTTACTTGAAAGGACACCG	
11655_A251C_EF	CGTATCTCTTGCCTTTCTT	11655
11655_A251C_ER	CTTCTCTTATGCCTTCCC	
11655_A251C_AF	gggacggtagatTTCTGCACTAAAGCTGTA	
11655_A251C_CF	gctggctcggtagatTTCTGCACTAAAGCTGTC	
11637_A162C_EF	AAAGACCCTGAAAACACA	11637
11637_A162C_ER	AACTGACAAAGAACCATTTAC	
11637_A162C_AF	gggacggtagatGTCCAAAACTAAAAAGA	
11637_A162C_CF	gctggctcggtagatGTCCAAAACTAAAAAGC	
11627_C251T_EF	TTTATCACTACACCCCTACTC	11627
11627_C251T_ER	GACAGACCGACCAATCAC	
11627_C251T_CR	gggacggtagatCCCTGGGAAGGTTGAGAG	
11627_C251T_TR	gctggctcggtagatCCCTGGGAAGGTTGAGAA	
2463_C479T_EF	GGCGATGGCCAAATAATAAA	2463
2463_C479T_ER	AACTCTCCCGCACAGTCG	
2463_C479T_CR	gggacggtagatCTCATCCTTCGGATGCTG	
2463_C479T_TR	gctggctcggtagatCTCATCCTTCGGATGCTA	
11456_A251G_EF	GGTTTAGGGGTGGGGTAG	11456
11456_A251G_ER	CTGAGACTGTGGGTCTGG	
11456_A251G_AR	gggacggtagatCCATGCCCTTGTTACTAT	
11456_A251G_GR	gctggctcggtagatCCATGCCCTTGTTACTAC	

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
4966_A251G_EF	CATTGCTCTTCCTCTCTGT	4966
4966_A251G_ER	GTGTCATCATTCCTTTCTTG	
4966_A251G_AR	gggacggtcggtagatTCAGAGACATGAGTCCAT	
4966_A251G_GR	gctggctcggtcaagaTCAGAGACATGAGTCCAC	
11531_A251G_EF	CTTTGACAGGTGGGGGTG	11531
11531_A251G_ER	TGCACTGAAATAATACTAGGCAGG	
11531_A251G_AR	gggacggtcggtagatGTGCACCGGGGCCAAGGT	
11531_A251G_GR	gctggctcggtcaagaGTGCACCGGGGCCAAGGC	
7075_C182G_EF	TGGCCAAATAATAAACTAACA	7075
7075_C182G_ER	CCATCCCCATAAACTCTC	
7075_C182G_CR	gggacggtcggtagatCTCAGTGCGCCTCGCTCG	
7075_C182G_GR	gctggctcggtcaagaCTCAGTGCGCCTCGCTCC	
6396_C199T_EF	CAGGGCAAAGGGAAGTAG	6396
6396_C199T_ER	GAAAGGTCAAGGCAGGAG	
6396_C199T_CR	gggacggtcggtagatCAAGGAGCAGAGCAAGGG	
6396_C199T_TR	gctggctcggtcaagaCAAGGAGCAGAGCAAGGA	
8480_C71G_EF	CCTAAAAGAGGGTGATAG	8480
8480_C71G_ER	GGAGAAAAGTCCATAAAG	
8480_C71G_CR	gggacggtcggtagatTTTTGAGAATAGTGTAAG	
8480_C71G_GR	gctggctcggtcaagaTTTTGAGAATAGTGTAAC	
4912_A74G_EF	CTTCACTGAGCGTCCGCAGAG	4912
4912_A74G_ER	CCGTGCGCCCGATTCA	
4912_A74G_AR	CAGGCGAGCCTCAGCCCT	
4912_A74G_GR	CAGGCGAGCCTCAGCCCC	

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
6872_A254G_EF	CATCAAGGCAGACCAA	6872
6872_A254G_ER	GAAGGAGAGCAAAGGG	
6872_A254G_AF	gggacggtcggtagatAAGATACCTAAATAACAA	
6872_A254G_GF	gctggctcggtcaagaAAGATACCTAAATAACAG	
5704_C61T_EF	ACAGCCATAACAGGAGTG	5704
5704_C61T_ER	GGGTTACTCAACCTAAGAGA	
5704_C61T_CR	gggacggtcggtagatGTTCTCTTTGGGAAAACG	
5704_C61T_TR	gctggctcggtcaagaGTTCTCTTTGGGAAAACA	
8138_C251T_EF	TCCTGTTCTGTCTCTCTCT	8138
8138_C251T_ER	CATCATCTCTGACTCCTGTG	
8138_C251T_CR	gggacggtcggtagatACTTAACTTTACAGGCGG	
8138_C251T_TR	gctggctcggtcaagaACTTAACTTTACAGGCGA	
10830_A194G_EF	AGAGTTGATAGTCCGAGAGA	10830
10830_A194G_ER	CAGACATTTTGGTAGTGATTG	
10830_A194G_AR	gggacggtcggtagatAAAGTTAGTGAAAGAAGT	
10830_A194G_GR	gctggctcggtcaagaAAAGTTAGTGAAAGAAGC	
8168_A251C_EF	GAAGAGAAGCCAGGAATG	8168
8168_A251C_ER	CCTAGACCCATCCAGAAA	
8168_A251C_AF	gggacggtcggtagatTAATGGAGAGGGGGCCTA	
8168_A251C_CF	gctggctcggtcaagaTAATGGAGAGGGGGCCTC	
9883_A249G_EF	TCCACAACCTCAAAACCAC	9883
9883_A249G_ER	CACAGTCCTGCAAGCTCA	
9883_A249G_AR	gggacggtcggtagatCCGTGGCCGTGGCTCACT	
9883_A249G_GR	gctggctcggtcaagaCCGTGGCCGTGGCTCACC	
11462_G251T_EF	GAGAACAATAAAAGACCAAAAA	11462



Primer Name	Primer Sequence	baySNP
11462_G251T_ER	TAGCACAATCAACCCAGA	
11462_G251T_GF	gggacggtcggtagatCTGAAAGCTACTGGAAAG	
11462_G251T_TF	gctggctcggtcaagaCTGAAAGCTACTGGAAAT	
8241_A251G_EF	TTTTCTAACCCAGTCTTATTTT	8241
8241_A251G_ER	TGAAATCTGAAGTCTTACACC	
8241_A251G_AF	gggacggtcggtagatTTCTTCCACTTTTCCAA	
8241_A251G_GF	gctggctcggtcaagaTTCTTCCACTTTTCCAG	
11248_C225T_EF	TGAGTTGAACAGCACTTGG	11248
11248_C225T_ER	AGGGTAAGGGAGGGAAAA	
11248_C225T_CR	gggacggtcggtagatTGATTCTTTCGCTTGGCG	
11248_C225T_TR	gctggctcggtcaagaTGATTCTTTCGCTTGGCA	
11448_A251G_EF	ACAGAAGAACAACAACAAAAC	11448
11448_A251G_ER	TGCGTATGAGGTAAAGAGA	
11448_A251G_AF	gggacggtcggtagatGAAGCTGGGAGTGGTGAA	
11448_A251G_GF	gctggctcggtcaagaGAAGCTGGGAGTGGTGAG	
11449_C251G_EF	ACAGAAGAACAACAACAAAAC	11449
11449_C251G_ER	TGCGTATGAGGTAAAGAGA	
11449_C251G_CF	gggacggtcggtagatATGAGTGAAGCCTGTCTC	
11449_C251G_GF	gctggctcggtcaagaATGAGTGAAGCCTGTCTG	
11450_A251T_EF	ACAGAAGAACAACAACAAAAC	11450
11450_A251T_ER	TGCGTATGAGGTAAAGAGA	
11450_A251T_AR	gggacggtcggtagatGGACCATAATCTTGAAGT	
11450_A251T_TR	gctggctcggtcaagaGGACCATAATCTTGAAGA	
9940_C93T_EF	CATCTCCTGGAAGAACAA	9940

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
9940_C93T_ER	CAAACATAAGTGCATGAAAG	
9940_C93T_CR	gggacggtcggtagatGTCAGGGCCCAATAGGTG	
9940_C93T_TR	gctggctcggtcaagaGTCAGGGCCCAATAGGTA	
11624_C251T_EF	TCGGGAGGTGTAAGTAAG	11624
11624_C251T_ER	CCACAGTCAGAAGAGACAA	
11624_C251T_CR	gggacggtcggtagatAGAGACCCTGGTCCCAAG	
11624_C251T_TR	gctggctcggtcaagaAGAGACCCTGGTCCCAA	
10388_A251G_EF	CACCCCTATACACATATCC	10388
10388_A251G_ER	GTTTGGAATACATCATTGTC	
10388_A251G_AR	gggacggtcggtagatTATTTTATTGGCTATAT	
10388_A251G_GR	gctggctcggtcaagaTATTTTATTGGCTATAC	
10877_A251C_EF	CCTGTTTCTCAACCTTCTC	10877
10877_A251C_ER	ATGGTCTATGGAACCTAATCT	
10877_A251C_AF	gggacggtcggtagatGCACTGATTCTGCTTCCA	
10877_A251C_CF	gctggctcggtcaagaGCACTGATTCTGCTTCCC	
52_C397G_CR_	gggacggtcggtagatTATTTTATAATGCAAAAG	52
52_C397G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTGAATTGCCAGATTA GTG	
52_C397G_ER_	TCTAAAGTGCTGGGATTG	
52_C397G_GR_	gctggctcggtcaagaTATTTTATAATGCAAAAC	
57_C290T_CR_	gggacggtcggtagatAGCAGCAGGTGGCAAGAG	57
57_C290T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATAACATTAGGGCACAA CC	
57_C290T_ER_	CCCACAAGTAAGGACAGA	
57_C290T_TR_	gctggctcggtcaagaAGCAGCAGGTGGCAAGAA	

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
118_C675T_CF_	gggacggtcggtagatGTGCTGCTATCTGCTTTC	118
118_C675T_EF_	TACCTGTTTCTCCCACAC	
118_C675T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAAAAGACAGCCAAAAGA GA	
118_C675T_TF_	gctggctcggtcaagaGTGCTGCTATCTGCTTTT	
152_A587G_AF_	gggacggtcggtagatGGTGGGAGGTTCAGCCA	152
152_A587G_EF_	GCAGGAAGAAAGCTAGAA	
152_A587G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAAAGGCAGGATAATGACA AC	
152_A587G_GF_	gctggctcggtcaagaGGTGGGAGGTTCAGCCG	
288_C541G_CR_	gggacggtcggtagatGTGCCCTTCCTCCCGCCG	288
288_C541G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATAGGTTTCTGTTCTAA CCTTG	
288_C541G_ER_	GGACTTTTCTCCTGACACT	
288_C541G_GR_	gctggctcggtcaagaGTGCCCTTCCTCCCGCCC	
307_C215T_CR_	gggacggtcggtagatGAGTGGGTGCTGTTCCCG	307
307_C215T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTTACTGCCTCTCTGA CC	
307_C215T_ER_	AGTGTGACCTGCTCTCTT	
307_C215T_TR_	gctggctcggtcaagaGAGTGGGTGCTGTTCCCA	
384_C375G_CR_	gggacggtcggtagatCTCATGTTGCCACTCACG	384
384_C375G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATCCGTTTCCAGGCCAT CT	
384_C375G_ER_	GTCCGTCTTATAGTGCAGGGTGT	
384_C375G_GR_	gctggctcggtcaagaCTCATGTTGCCACTCACC	

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
533_A289G_AF_	gggacggtcggtagatCCTGGCCTGGACCCTACA	533
533_A289G_EF_	CTCCTGGAGACGCACGACTCT	
533_A289G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAAACAGCATCGGGAGGTA CA	
533_A289G_GF_	gctggctcggtcaagaCCTGGCCTGGACCCTACG	
542_A402G_AR_	gggacggtcggtagatAGAAATTCCCTCCCAACT	542
542_A402G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATGATTGAGCCAGTTGT TT	
542_A402G_ER_	GGGGTGTATTTTGAGAGTG	
542_A402G_GR_	gctggctcggtcaagaAGAAATTCCCTCCCAACC	
555_A202G_AF_	gggacggtcggtagatGTGAGAGGGGTTCTGGA	555
555_A202G_EF_	GACTATGCGGAGAAGATG	
555_A202G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACACTTGGCTTGAATAGA GA	
555_A202G_GF_	gctggctcggtcaagaGTGAGAGGGGTTCTGGG	
576_C639T_CF_	gggacggtcggtagatCATCCCTTTTGCAGGAGC	576
576_C639T_EF_	ACCCTTAGAATGAAGTTGAGAG	
576_C639T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGCTTCGTAGACACGTT GAG	
576_C639T_TF_	gctggctcggtcaagaCATCCCTTTTGCAGGAGT	
608_A182G_AR_	gggacggtcggtagatCCTTGGCCTCTGTGAACT	608
608_A182G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACTTATCCAGGGTGATG GT	
608_A182G_ER_	TGTCAGATCCCAGTTCAG	
608_A182G_GR_	gctggctcggtcaagaCCTTGGCCTCTGTGAACC	
614_A150G_AF_	gggacggtcggtagatTCGCAACATCCATGCCAA	614

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
614_A150G_EF_	ACACACTTGTCTTGTCTC	
614_A150G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGCTCATCGTTCCTACT AAA	
614_A150G_GF_	gctggctcggtcaagaTCGCAACATCCATGCCAG	
738_A120C_AR_	gggacggtcggtagatGAGGTGAAGAGGAATGTT	738
738_A120C_CR_	gctggctcggtcaagaGAGGTGAAGAGGAATGTG	
738_A120C_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACTCCTTCTCAACGCCA CTTC	
738_A120C_ER_	CCTTCCCCCACC AACTCT	
777_C266T_CR_	gggacggtcggtagatTCCACAGGGCCTCTCCG	777
777_C266T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGGGGCAGGCCAGGAGG ATGTA	
777_C266T_ER_	CCTGAGACGCGGACCGT	
777_C266T_TR_	gctggctcggtcaagaTCCACAGGGCCTCTCCA	
1056_A354G_AR_	gggacggtcggtagatGCGGCTGCCCCGTCCTGT	1056
1056_A354G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTGTGTCTATGTGTCT GTGTG	
1056_A354G_ER_	CGGACTTCTCCTTCTTGT	
1056_A354G_GR_	gctggctcggtcaagaGCGGCTGCCCCGTCCTGC	
1275_C307G_CF_	gggacggtcggtagatCCTCCCGCCCTGGGAGAC	1275
1275_C307G_EF_	GAGAAAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG	
1275_C307G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTGGGTTTGGTTTGG TT	
1275_C307G_GF_	gctggctcggtcaagaCCTCCCGCCCTGGGAGAG	
1524_A284C_AF_	gggacggtcggtagatCTCTCAAAGCCCACACAA	1524
1524_A284C_CF_	gctggctcggtcaagaCTCTCAAAGCCCACACAC	

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
1524_A284C_EF_	AGAAAAAGAAAAGGAAAAAGA	
1524_A284C_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGGAAAGTTACAAGGCT ATGA	
1583_C491T_CR_	gggacggtcggtagatAGTTGATGGCAATGTATG	1583
1583_C491T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGGGATGAGAACAGAGA GAA	
1583_C491T_ER_	CCAGAAAAGCACAAACAC	
1583_C491T_TR_	gctggctcggtcaagaAGTTGATGGCAATGTATA	
1669_C317T_CR_	gggacggtcggtagatTGATAGGCGCTCAATAAG	1669
1669_C317T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATCAGATAGCAGCAAGA GG	
1669_C317T_ER_	GTGCTTCATTTTCTTCACA	
1669_C317T_TR_	gctggctcggtcaagaTGATAGGCGCTCAATAAA	
1722_C89T_CF_	gggacggtcggtagatACCCAGGATGCCACAC	1722
1722_C89T_EF_	GTTTATCCTCCTCATGTCC	
1722_C89T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTTACCTTTTCCACCT CTC	
1722_C89T_TF_	gctggctcggtcaagaACCCAGGATGCCACAT	
1757_A210G_AF_	gggacggtcggtagatGGAAACAAACCAAATGA	1757
1757_A210G_EF_	CCAGCACCCAAAATAAGA	
1757_A210G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACATAAGTTGAAGCCCTC CC	
1757_A210G_GF_	gctggctcggtcaagaGGAAACAAACCAAATGG	
1765_A240G_AF_	gggacggtcggtagatGGCTTCACGGAGGAAGAA	1765
1765_A240G_EF_	TTAGGAGCTGTGAGGTATG	
1765_A240G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACATAAGATGGAGCAGGGT	

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
	AG	
1765_A240G_GF_	gctggctcggtcaagaGGCTTCACGGAGGAAGAG	
1837_C413T_CF_	gggacggtcggtagatCTCAGCTTCATGCAGGGC	1837
1837_C413T_EF_	CCCACTCAGCCCTGCTCTT	
1837_C413T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGCATCCTTGGCGGTCT TG	
1837_C413T_TF_	gctggctcggtcaagaCTCAGCTTCATGCAGGGT	
1862_C109T_CF_	gggacggtcggtagatCTGGATGTGACGTCTAAC	1862
1862_C109T_EF_	TTGGGGGATGAAGAGGGA	
1862_C109T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAAATGGTGAATGGAAG ACAGAAC	
1862_C109T_TF_	gctggctcggtcaagaCTGGATGTGACGTCTAAT	
2000_C349T_CR_	gggacggtcggtagatAGTATGGTAATTAGGAAG	2000
2000_C349T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACTGACACTGAGCCACA AC	
2000_C349T_ER_	AACTGATGAGCAAGAAGGA	
2000_C349T_TR_	gctggctcggtcaagaAGTATGGTAATTAGGAAA	
2085_G415T_EF_	GCTTTTTCTTTTCATTACATC	2085
2085_G415T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACACCTCTTTTAGAATCAG AGACA	
2085_G415T_GF_	gggacggtcggtagatGGTAGTGTTACCAGAAAG	
2085_G415T_TF_	gctggctcggtcaagaGGTAGTGTTACCAGAAAT	
2093_C229T_CR_	gggacggtcggtagatGGCTCTCAGCAATCAAAG	2093
2093_C229T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACTTTTGTGTTTGTGTG GG	
2093_C229T_ER_	CTGGTGTCAGGTGTAGTTATG	

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
2093_C229T_TR_	gctggctcgggtcaagaGGCTCTCAGCAATCAAAA	
2109_A543G_AR_	gggacgggtcggtagatGCAATTCTGCAGTGACAT	2109
2109_A543G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGCATAAAACATACCTT GAGTG	
2109_A543G_ER_	CTTCCCTACATAATAACAACAGA	
2109_A543G_GR_	gctggctcgggtcaagaGCAATTCTGCAGTGACAC	
2187_C99T_CR_	gggacgggtcggtagatGAGTCCCTAAAGTTGGTG	2187
2187_C99T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACGTAAGTGCCATGAAG AC	
2187_C99T_ER_	AGAAAAGCCAAAGAAAGTG	
2187_C99T_TR_	gctggctcgggtcaagaGAGTCCCTAAAGTTGGTA	
2203_C745T_CF_	gggacgggtcggtagatGAAGTAAATTATAGTGAC	2203
2203_C745T_EF_	GTGGGTTTTTGTGTTTTGTTT	
2203_C745T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACATTTTTGTGTTGATGGGTT TG	
2203_C745T_TF_	gctggctcgggtcaagaGAAGTAAATTATAGTGAT	
2217_T281G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATAACCTCACCAACCTC AA	2217
2217_T281G_ER_	TGTCACCAATTAACCAGAA	
2217_T281G_GR_	gctggctcgggtcaagaAAAATGACAGCCATGGCC	
2217_T281G_TR_	gggacgggtcggtagatAAAATGACAGCCATGGCA	
2284_A220G_AF_	gggacgggtcggtagatGGAGGGCAGATCTAGGGA	2284
2284_A220G_EF_	TTGTAAAGGAAACCCTCCC	
2284_A220G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACATTTTCTCCTCCCCCTT CT	
2284_A220G_GF_	gctggctcgggtcaagaGGAGGGCAGATCTAGGGG	



Primer Name	Primer Sequence	baySNP
2290_A404G_AR_	gggacgggtcggtagatCACATCAGGAAAAACAGT	2290
2290_A404G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACAGAAGTGACAAGGAT GG	
2290_A404G_ER_	GGTGCTTTGAGTGATGTT	
2290_A404G_GR_	gctggctcggtcaagaCACATCAGGAAAAACAGC	
2297_C272T_CF_	gggacgggtcggtagatAAGAAAAAGCCAATGCAC	2297
2297_C272T_EF_	TGCAGTAAGCTGAGATGG	
2297_C272T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGGAGGAGTAGGTTTTG TTTAG	
2297_C272T_TF_	gctggctcggtcaagaAAGAAAAAGCCAATGCAT	
2321_G516T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGGCTCGACGGGTAGGT AAC	2321
2321_G516T_ER_	GGGTCTTGGGTGAGGAACGAC	
2321_G516T_GR_	gggacgggtcggtagatAGCCGCCGGTCCCTCTGC	
2321_G516T_TR_	gctggctcggtcaagaAGCCGCCGGTCCCTCTGA	
2354_C145T_CF_	gggacgggtcggtagatAACTAGAGAGTACTTGGC	2354
2354_C145T_EF_	CAGAAGCACTAGGAAGACAA	
2354_C145T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACATCAAAGAAAACACAGC CA	
2354_C145T_TF_	gctggctcggtcaagaAACTAGAGAGTACTTGGT	
2371_A72C_AR_	gggacgggtcggtagatCACCTTTGTTTAAAATCT	2371
2371_A72C_CR_	gctggctcggtcaagaCACCTTTGTTTAAAATCG	
2371_A72C_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACTGCGGTGTAACGGTG TC	
2371_A72C_ER_	CCCTCTCAAATTCAGTGTTT	

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
2376_C302T_CR_	gggacggtcggtagatCTGGTGGGACAGGATGTG	2376
2376_C302T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAAAGAGAAAAGGAAGAAA GAA	
2376_C302T_ER_	CAGGTAACAGGAATGTATG	
2376_C302T_TR_	gctggctcggtcaagaCTGGTGGGACAGGATGTA	
87148_A251C_EF	AAGGAATGTTGTAGAGGGA	6734
87148_A251C_ER	AGAAAAAGAAAAGAAAAGGAG	
87148_A251C_AF	gggacggtcggtagatCTTCCCAGTAGTAAATAA	
87148_A251C_CF	gctggctcggtcaagaCTTCCCAGTAGTAAATAC	

**Table 2b: Oligonucleotide primers used for genotyping using Pyrosequencing**

The baySNP number refers to an internal numbering of the CA SNPs. Primer sequences are listed for preamplification of the genomic fragments and for sequencing of the SNP using the pyrosequencing method.

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
SP-1755FPy BIO	CCTCCATGTAGGTGCCACGG	1755
SP-1755 R Py	GGCCCTCCAGGATCTGC	
SP-1755 seq Py	GATGCTCACAGGGGAGAAGA	
SP-8816 F Py	AGGGAGCCCACGGTGATA	8816
SP-8816 R Py BIO	AGGGCACTCTGCTTGTATTAGA	
SP-8816 seq Py F	GCCCCTCTGCTCCAAGCG	
SP-1653FPy: BIO	AAGTGAGGGATTTATTCATGAC	1653
SP-1653RPy:	TAAGATGCTAACTGTAGGGA	
SP-1653seqPy	GGAAGGCCAACTGAGGAG	
5564 FW	ACTCCACAGGTTTAATTAGT	5564
5564 REbio	AGACAGTGCAGGTTATCTCA	
5564 SQ	ATCCTGGGAAAGGTACT	
5320 FW	TGCTAGGTGCTCGGGATA	5320
5320 REbio	GCACTGGCCAACTTAATCACT	
5320 SQ	GTAAGAGAGGTTAAGGAAAGC	
1062 FW	GAATGAGGTCCTGTGCGTTT	1062
1062 REbio	ACCACACTTCTCCTCGACCTG	
1062 SQ	CGTTTTGACACAGAAGAT	
SP10811Fint seq	TTCAGTTCCAGCTCTACCAT	10811

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
SP10811F	AGATTTACTGAAGTGCAGGTTG	
SP10811RBio	GATCAGAGGCTCACAAAGGTT	
SP4383FPy	CCAGAACAAGAGTCCCTAAACCCAC	4383
SP4383RPy BIO	GGTTCAGGCACTTTTCGTTGAGTT	
SP4383seqPy	CTTACACAGAACGCTGCTGA	
SP-3843FPy	ATTGTTTGAGGCCAGGAGGTAGAAGT	3843
SP-3843RPy BIO	GGGGGAAATTTTGAATGTAGCA	
SP-3843seqPy	TTGCTGTTTTCTATTTTGGTA	
SNP4527-FW	AAGCAGATAAAGCATATGATG	4527
SNP4527-REbio	GGGTTTCCACAAGCTGAC	
SNP4527-SQ	CAGAAGAAATAGATGCAAAGG	
SNP5019-FWbio	TCCTTGGGTCTCACCGTGTAT	5019
SNP5019-RE	AGCGCAGAAGGGTATAG	
SNP5019-SQrev	CAGTCCTGTGCTGGGGAGAAC	
SNP5093-FW	ATCTGGCATCTTGGCAAACCT	5093
SNP5093-REbio	CCCCACCTTCGTAACAGC	
SNP5093-SQ	CAGAGGCTGCCCTGAAGACAT	
SNP5717-FW	AATGGCAGAAATCCGGAGA	5717
SNP5717-REbio	CCGCAAAGAGCTTGACAATGT	
SNP5717-SQ	GGATATGATCTAAAAAGGGA	
SP5245Rint	CAAGATTGTAAAAGAATAGC	5245
SP5245FBio	TGGGGGCTGCTTAGATGCT	
SP5245R	GATGACGTTTCAATTTTAGGAG	

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
SP1574F	CAATGCAGGCCAGGAAAACACT	1574
SP1574RBio	ACCCCCAAAAGACACCAAAAACA	
SP1574Fint	CCCTGGGCAATGAAAAAGT	
SP4838Rint	TGACTAAGAATGTAATGGGGAAGA	4838
SP4838FBio	CAAAGATGACCTTATGGCTCTGA	
SP4838R	GTCTCGGAACATGACCTTTAGT	
SP4856Fint	CTGCAGAAGCTGAGTTACC	4856
SP4856F	CGTGGTCCGGGCTCTTTTGCT	
SP4856RBio	GGTGGGGGTCAGGCAGTGG	

**Table 3:** CA SNPs and putative CA genes

The baySNP number refers to an internal numbering of the CA SNPs. Listed are the different polymorphisms found in our association study. Also accession numbers and descriptions of those gene loci are given that are most homologous to the CA genes as listed in the sequences section (see below). Homologous genes and their accession numbers could be found by those skilled in the art in the Genbank database.

baySNP	GT	GT	GT	Accession	DESCRIPTION of putative CA genes
	11	12	22		
10948	GG	GT	TT	M10065	Apolipoprotein E
7363	AA	AG	GG	M15887	Endozepine (putative ligand of benzodiazepine receptor)
11377	CC	CT	TT	Z82215	DNA from clone RP1-68O2 on chromosome 22. MYH9 nonmuscle type myosin heavy chain 9
1837	CC	CT	TT	J00098	Apolipoprotein A-I and C-III genes
10830	AA	AG	GG	M14162	Apolipoprotein B-100
777	CC	CT	TT	U63721	elastin (ELN) gene, partial cds, and LIM-kinase (LIMK1) gene
555	AA	AG	GG	U34804	Thermostable phenol sulfotransferase (STP2),HAST
11652	CC	CT	TT	AH002776	LDL receptor
8138	CC	CT	TT	AC002457	BAC clone CTB-60P12 from 7q21, ABCB1 (MDR/TAP)
1765	AA	AG	GG	J05096	Na,K-ATPase subunit alpha 2 (ATP1A2) gene
5019	AA	AT	TT	D00510	mRNA for calphobindin II
2187	CC	CT	TT	U35464	Protein C inhibitor (PCI-B) mRNA

baySNP	GT	GT	GT	Accession	DESCRIPTION of putative CA genes
	11	12	22		
2000	CC	TT	-	P03915	NADH-UBIQUINONE OXIDOREDUCTASE CHAIN 5 (EC 1.6.5.3).
11000	CC	CT	TT	Y00839	GAA mRNA for lysosomal alpha-glucosidase (acid maltase)
5564	GG	GT	TT	M14584	Interleukin 6 mRNA
2297	CC	CT	-	U36478	Fibrinogen gamma chain/fibrinogen alpha chain genes, intergenic region.
10388	AA	AG	GG	AC005021	BAC clone GS1-293C5 from 7q21-q22, PON2
1583	CC	CT	TT	U33317	Defensin 6 (HD-6) gene
11001	CC	CT	TT	Y00839	GAA mRNA for lysosomal alpha-glucosidase (acid maltase)
4856	AG	GG	-	L11669	Tetracycline transporter-like protein
1574	CC	CT	TT	X52889	Gene for cardiac beta myosin heavy chain
2354	CC	CT	TT	M24736	Endothelial leukocyte adhesion molecule 1 (ELAM-1)
608	AA	AG	GG	M94363	Lamin B2 (LAMB2) gene and ppv1 gene sequence.
11456	AA	AG	GG	AF051427	Estrogen receptor beta
6734	AA	AC	-	K03021	Tissue plasminogen activator (PLAT) gene, (elastin, LIM-kinase)
5320	AA	AG	GG	J03799	Colin carcinoma laminin-binding protein
152	AA	AG	GG	M32670	ITGB3 gene, intron 2, fragment C, Integrin beta 3 (GpIIIa)
1755	AA	AG	GG	U35464	Protein C inhibitor (PCI-B)
4838	AA	AG	GG	L08246	Myeloid cell differentiation protein (MCL1)
3843	AA	AT	TT	U12595	Tumor necrosis factor type 1 receptor associated protein (TRAP1)
10749	CC	CG	GG	U39487	Xanthine dehydrogenase/oxidase

baySNP	GT 11	GT 12	GT 22	Accession	DESCRIPTION of putative CA genes
2203	CC	CT	TT	U16752	Cytokine SDF-1-beta
1722	CC	CT	TT	D73409	mRNA for diacylglycerol kinase delta
576	CC	CT	-	D10667	mRNA for smooth muscle myosin heavy chain.
8168	AA	AC	CC	Z18951	mRNA for caveolin
2109	AA	AG	GG	Y09912	AP-2 beta gene (transcription factor)
11637	AA	AC	CC	M19154	transforming growth factor-beta-2
1862	CC	CT	TT	M92357	B94 protein mRNA
11073	CC	CG	GG	S87759	Protein phosphatase 2C alpha
1056	AA	AG	GG	Q16720	CALCIUM-TRANSPORTING ATPASE PLASMA MEMBRANE, (CALCIUM PUMP)
5245	AA	AG	GG	D86425	mRNA for osteonidogen
8241	AA	AG	GG	AF165281	ATP cassette binding transporter 1 (ABC1)
5093	AA	AG	GG	D26362	bromodomain-containing 3, BRD3
8480	CC	CG	GG	D83233	PPAR gamma2
1275	CC	CG	GG	M55913	Tumor necrosis factor-beta (TNFB) gene
118	CC	CT	TT	X64229	dek mRNA (oncogene)
738	AA	AC	CC	X68836	S-adenosylmethionine synthetase
8148	AA	AG	GG	U63721	Elastin (ELN) gene, partial cds, and LIM-kinase (LIMK1) gene
1657	CC	CT	TT	J02846	Tissue factor gene
533	AA	AG	GG	X82895	DLG2 (membrane protein palmitoylated 2, MPP2)



baySNP	GT	GT	GT	Accession	DESCRIPTION of putative CA genes
	11	12	22		
11462	GG	GT	TT	AF051427	Estrogen receptor beta mRNA
5717	AA	AG	GG	M59941	GM-CSF receptor beta chain mRNA
1669	CC	CT	TT	M17262	Prothrombin (F2) gene
2376	CC	CT	-	X54516	lipoprotein lipase
11558	AA	AC	CC	AC006312	chromosome 9, clone hRPK.401_G_18
10785	CC	CT	TT	D50678	Apolipoprotein E receptor 2
2085	GG	GT	TT	X82540	Actinin beta-C chain
614	AA	AG	GG	J04031	Methylenetetrahydrofolate dehydrogenase- cyclohydrofolase-formyltetrahydrofolate synthetas
11248	CC	CT	-	X60435	Gene PACAP for pituitary adenylate cyclase activating polypeptide
6396	CC	CT	TT	X54807	CYP2C8 gene for cytochrome P-450
9940	CC	CT	TT	X54807	CYP2C8 gene for cytochrome P-450
2353	AA	AG	GG	AJ246000	Leucocyte adhesion receptor, L-selectin
52	CC	CG	GG	X69907	Gene for mitochondrial ATP synthase c subunit (P1 form)
1757	AA	AG	GG	J04046	Calmodulin
1524	AA	AC	CC	AF223404	WNT1 inducible signaling pathway protein 1 (WISP1) gene
4912	AA	AG	GG	AF022375	Vascular endothelial growth factor
6957	CC	CT	TT	Y00281	Ribophorin I
8816	CC	CG	GG	U16752	Cytokine SDF-1-beta mRNA
1062	AA	AG	GG	AF073308	Nonsyndromic hearing impairment protein (DFNA5), ICERE-1

baySNP	GT	GT	GT	Accession	DESCRIPTION of putative CA genes
11	12	22			
2463	CC	CT	TT	AF084225	Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) mRNA, partial cds.
4527	AA	AG	GG	X76228	Vacuolar H+ ATPase E subunit
11531	AA	AG	GG	X52773	Retinoic acid receptor-like protein
11536	CC	CG	GG	AL022721	DNA sequence from clone 109F14 on chromosome 6p21.2-21.3. Contains the PPARD
10811	AA	AG	GG	D86425	Osteonidogen
288	CC	CG	GG	X79204	SCA1 mRNA for ataxin
2371	AA	AC	CC	Q92679	BETA-MYOSIN HEAVY CHAIN.
4383	AA	AG	GG	X58141	mRNA for erythrocyte adducin alpha subunit
11654	AA	AG	GG	AJ276180	ZNF202
11655	AA	AC	CC	AJ276180	ZNF202
11450	AA	AT	TT	AF050163	Lipoprotein lipase precursor, gene cds.
11448	AA	AG	GG	AF050163	Lipoprotein lipase precursor, gene
4018	CC	CT	TT	U49260	Mevalonate pyrophosphate decarboxylase (MPD)
2217	GG	GT	TT	M15395	Leukocyte adhesion protein (LFA-1/Mac-1/p150,95 family) beta subunit mRNA.
2321	GG	GT	TT	M29932	Beta-3-adrenergic receptor gene.
4966	AA	AG	GG	AF133298	Cytochrome P450 (CYP4F8) mRNA
2284	AA	AG	GG	AB021744	XIIIa gene for coagulation factor XIII A subunit, promoter sequence.
57	CC	CT	TT	M34175	Beta adaptin mRNA
11614	CC	CT	TT	AF107885	Chromosome 14q24.3 clone BAC270M14 (TGF-beta 3) gene

baySNP	GT	GT	GT	Accession	DESCRIPTION of putative CA genes
	11	12	22		
11645	AA	AG	GG	X05839	Transforming growth factor-beta precursor gene exon 1 and 5' flanking region (and joined CDS)
384	CC	CG	GG	U12595	Tumor necrosis factor type 1 receptor associated protein (TRAP1) mRNA, partial cds.
542	AA	AG	GG	M64082	Flavin-containing monooxygenase (FMO1) mRNA
2290	AA	AG	GG	M35672	Coagulation factor IX mRNA, partial cds.
2093	CC	CT	TT	X83543	APXL mRNA
11585	GG	GT	TT	AC073593	12 BAC RP11-13J12 (Roswell Park Cancer Institute BAC Library) complete sequence.

**Table 4:** Cohorts

Given are names (as used in table 5) and formations of the various cohorts that were used for genotyping

COHORT	Definition
HELD_ALL_GOOD/BAD	Healthy elderly individuals of both genders with good or bad serum lipid profiles (as defined in table 1)
HELD_FEM_GOOD/BAD	Healthy elderly individuals (female) with good or bad serum lipid profiles (as defined in table 1)
HELD_MAL_GOOD/BAD	Healthy elderly individuals (male) with good or bad serum lipid profiles (as defined in table 1)
CVD_ALL_CASE/CTRL	Individuals with diagnosis of cardiovascular disease and healthy controls (both genders)
CVD_FEM_CASE/CTRL	Individuals with diagnosis of cardiovascular disease and healthy controls (female)
CVD_MAL_CASE/CTRL	Individuals with diagnosis of cardiovascular disease and healthy controls (male)

**Table 5: Cohort sizes and p-values of CA SNPs**

The baySNP number refers to an internal numbering of the CA SNPs. GTYPE P and A PVAL provide the p values obtained through chi square tests when comparing COHORTs A and B. For GTYPE P (p value of genotypes) the number of patients in cohort A carrying genotypes 11, 12 or 22 (FQ11 A, FQ 12 A, FQ 22 A) were compared with the respective patients in cohort B (FQ11 B, FQ 12 B, FQ 22 B) resulting in a chi square test with a 3x2 matrix. For A PVAL (p value of alleles) we compared the allele count of alleles 1 and 2 in cohorts A and B, respectively (chi square test with a 2x2 matrix). SIZE A and B: Number of patients in cohorts A and B, respectively. See table 4 for definition of COHORTs A and B.

BAYSNP	GTYP E	A PVAL	COH ORT A	SIZE A	FQ11 A	FQ12 A	FQ22 A	COH ORT B	SIZE B	FQ11 B	FQ12 B	FQ22 B
10948	0,02	0,019	HELD_ALL_BAD	107	23	60	24	HELD_ALL_GOOD	125	48	56	21
7363	0,04	0,0149	HELD_ALL_BAD	107	8	44	55	HELD_ALL_GOOD	125	3	40	82
11377	0,0577	0,1103	HELD_ALL_BAD	107	12	62	33	HELD_ALL_GOOD	124	29	61	34
1837	0,0591	0,3602	HELD_ALL_BAD	106	60	33	13	HELD_ALL_GOOD	125	56	58	11
10830	0,0159	0,0036	HELD_ALL_BAD	105	22	47	36	HELD_ALL_GOOD	124	42	58	24
777	0,0631	0,0154	HELD_ALL_BAD	105	68	31	6	HELD_ALL_GOOD	124	96	26	2
555	0,0316	0,2062	HELD_ALL_BAD	103	48	40	15	HELD_ALL_GOOD	125	40	70	15
11652	0,0407	0,5098	HELD_ALL_BAD	104	24	59	21	HELD_ALL_GOOD	124	43	50	31
8138	0,0458	0,0782	HELD_ALL_BAD	100	21	39	40	HELD_ALL_GOOD	124	31	63	30
1765	0,093	0,5287	HELD_ALL_BAD	106	6	21	79	HELD_ALL_GOOD	118	3	37	78

BAYSNP	GTYPE	A	COHORT A	SIZE	FQ11	FQ12	FQ22	COHORT B	SIZE	FQ11	FQ12	FQ22
	P	PVAL		A	A	A	A		B	B	B	B
5019	0,0205	0,0069	HELD_ALL_BAD	92	31	40	21	HELD_ALL_GOOD	109	27	37	45
2187	0,0113	0,8219	CVD_ALL_CASE	105	50	36	19	CVD_ALL_CTRL	74	29	40	5
2000	0,0425	0,0035	CVD_ALL_CASE	105	101	4	0	CVD_ALL_CTRL	74	65	9	0
11000	0,0041	1	CVD_ALL_CASE	104	3	38	63	CVD_ALL_CTRL	74	9	14	51
5564	0,0048	0,0519	CVD_ALL_CASE	104	14	76	14	CVD_ALL_CTRL	74	25	40	9
2297	0,0211	0,0222	CVD_ALL_CASE	104	103	1	0	CVD_ALL_CTRL	74	68	6	0
10388	0,0263	0,0398	CVD_ALL_CASE	104	11	61	32	CVD_ALL_CTRL	74	19	38	17
1583	0,0343	0,0398	CVD_ALL_CASE	104	3	20	81	CVD_ALL_CTRL	74	2	27	45
11001	0,0116	0,795	CVD_ALL_CASE	103	3	38	62	CVD_ALL_CTRL	74	9	16	49
4856	0,0118	0,0123	CVD_ALL_CASE	103	0	103	0	CVD_ALL_CTRL	74	5	69	0
1574	0,0193	0,224	CVD_ALL_CASE	103	3	20	80	CVD_ALL_CTRL	74	0	26	48
2354	0,0406	0,0436	CVD_ALL_CASE	103	74	28	1	CVD_ALL_CTRL	74	64	9	1
608	0,0094	0,0027	CVD_ALL_CASE	103	2	21	80	CVD_ALL_CTRL	73	9	18	46
11456	0,0016	0,0239	CVD_ALL_CASE	99	81	18	0	CVD_ALL_CTRL	74	71	2	1
6734	0,0404	0,0462	CVD_ALL_CASE	102	87	15	0	CVD_ALL_CTRL	71	68	3	0
5320	0,0405	0,0222	CVD_ALL_CASE	101	35	48	18	CVD_ALL_CTRL	72	19	28	25
152	0,0552	0,0373	CVD_ALL_CASE	101	59	37	5	CVD_ALL_CTRL	71	34	26	11
1755	0,0104	0,8179	CVD_ALL_CASE	100	48	33	19	CVD_ALL_CTRL	71	28	38	5
4838	0,0432	0,7409	CVD_ALL_CASE	102	19	58	25	CVD_ALL_CTRL	69	21	26	22

BAYSNP	GTYPE P	A PVAL	COHORT A	SIZE A	FQ11		FQ12		COHORT B	SIZE B	FQ11		FQ12		FQ22	
					A	A	A	A			B	B	B	B	B	B
3843	0,0167	0,0355	CVD_ALL_CASE	99	44	44	34	21	CVD_ALL_CTRL	71	17	17	37	37	17	17
10749	0,0647	0,0249	HELD_FEM_BAD	86	48	48	33	5	HELD_FEM_GOOD	83	33	33	39	39	11	11
2203	0,0074	0,0097	HELD_FEM_BAD	85	6	6	45	34	HELD_FEM_GOOD	83	4	4	26	26	53	53
1722	0,0308	0,5747	CVD_ALL_CASE	95	22	22	29	44	CVD_ALL_CTRL	73	12	12	37	37	24	24
576	0,0574	0,0585	HELD_FEM_BAD	85	85	85	0	0	HELD_FEM_GOOD	83	79	79	4	4	0	0
8168	0,0201	0,1107	HELD_FEM_BAD	84	4	4	15	65	HELD_FEM_GOOD	83	2	2	30	30	51	51
2109	0,0498	0,0224	HELD_FEM_BAD	85	64	64	20	1	HELD_FEM_GOOD	82	48	48	31	31	3	3
11637	0,0098	0,0208	HELD_FEM_BAD	82	38	38	31	13	HELD_FEM_GOOD	83	47	47	34	34	2	2
1862	0,0553	0,0288	HELD_FEM_BAD	85	48	48	34	3	HELD_FEM_GOOD	80	32	32	40	40	8	8
11073	0,0644	0,0172	HELD_FEM_BAD	83	17	17	39	27	HELD_FEM_GOOD	82	9	9	33	33	40	40
1056	0,0472	0,0613	HELD_FEM_BAD	83	33	33	36	14	HELD_FEM_GOOD	81	39	39	38	38	4	4
5245	0,0698	0,0601	CVD_ALL_CASE	96	2	2	41	53	CVD_ALL_CTRL	68	6	6	33	33	29	29
8241	0,0113	0,0082	HELD_FEM_BAD	81	64	64	17	0	HELD_FEM_GOOD	81	51	51	26	26	4	4
5093	0,0357	0,0667	CVD_ALL_CASE	90	23	23	33	34	CVD_ALL_CTRL	72	7	7	34	34	31	31
8480	0,0014	0	CVD_ALL_CASE	86	71	71	10	5	CVD_ALL_CTRL	74	73	73	1	1	0	0
1275	0,0105	0,0004	CVD_ALL_CASE	81	27	27	23	31	CVD_ALL_CTRL	34	21	21	8	8	5	5
118	0,0462	0,0509	CVD_MAL_CASE	70	51	51	19	0	CVD_MAL_CTRL	34	19	19	13	13	2	2
738	0,0062	0,001	CVD_MAL_CASE	69	17	17	32	20	CVD_MAL_CTRL	34	17	17	15	15	2	2
8148	0,0126	0,182	CVD_MAL_CASE	69	17	17	42	10	CVD_MAL_CTRL	34	9	9	12	12	13	13

BAYSNP	GTYPE	A	COHORT A	SIZE	FQ11	FQ12	FQ22	COHORT B	SIZE	FQ11	FQ12	FQ22
	P	PVAL		A	A	A	A		B	B	B	B
1657	0,0382	0,8798	CVD_MAL_CASE	70	22	39	9	CVD_MAL_CTRL	33	14	10	9
533	0,0095	0,0038	CVD_MAL_CASE	68	3	27	38	CVD_MAL_CTRL	34	0	5	29
11462	0,0488	0,06	CVD_MAL_CASE	68	53	15	0	CVD_MAL_CTRL	34	32	2	0
5717	0,0245	0,0646	CVD_MAL_CASE	67	3	40	24	CVD_MAL_CTRL	33	7	18	8
1669	0,0068	0,236	CVD_MAL_CASE	64	4	11	49	CVD_MAL_CTRL	34	0	15	19
2376	0,0473	0,0511	CVD_MAL_CASE	69	66	3	0	CVD_MAL_CTRL	29	24	5	0
11558	0,0168	0,084	HELD_ALL_CASE	49	42	5	2	HELD_ALL_CTRL	43	28	14	1
10785	0,0344	0,0442	HELD_ALL_CASE	49	0	5	44	HELD_ALL_CTRL	43	0	12	31
2085	0,0518	0,0503	HELD_ALL_CASE	49	19	27	3	HELD_ALL_CTRL	43	11	22	10
614	0,0045	0,0083	HELD_ALL_CASE	48	9	17	22	HELD_ALL_CTRL	43	6	4	33
11248	0,0089	0,0351	HELD_ALL_CASE	48	30	18	0	HELD_ALL_CTRL	43	15	28	0
6396	0,0309	0,0387	HELD_ALL_CASE	49	1	5	43	HELD_ALL_CTRL	42	1	13	28
9940	0,0337	0,0419	HELD_ALL_CASE	48	42	5	1	HELD_ALL_CTRL	43	29	13	1
2353	0,0065	0,1234	HELD_ALL_CASE	49	43	3	3	HELD_ALL_CTRL	41	28	12	1
52	0,0207	0,0039	HELD_ALL_CASE	48	13	22	13	HELD_ALL_CTRL	42	23	14	5
1757	0,0223	0,5028	HELD_ALL_CASE	49	7	16	26	HELD_ALL_CTRL	40	0	20	20
1524	0,0509	0,0235	HELD_ALL_CASE	48	1	15	32	HELD_ALL_CTRL	41	6	15	20
4912	0,0153	0,0285	CVD_MAL_CASE	58	3	25	30	CVD_MAL_CTRL	30	8	10	12
6957	0,0613	0,0218	HELD_ALL_CASE	45	5	20	20	HELD_ALL_CTRL	43	11	22	10

BAYSNP	GTYPE	A	COHORT A	SIZE	FQ11	FQ12	FQ22	COHORT B	SIZE	FQ11	FQ12	FQ22
	P	PVAL		A	A	A	A		B	B	B	B
8816	0,0418	0,0055	CVD_MAL_CASE	60	9	16	35	CVD_MAL_CTRL	27	1	3	23
1062	0,0465	0,0345	CVD_MAL_CASE	56	0	10	46	CVD_MAL_CTRL	31	1	11	19
2463	0,0187	0,0217	HELD_ALL_CASE	49	0	8	41	HELD_ALL_CTRL	37	0	0	37
4527	0,001	0,4255	CVD_MAL_CASE	51	0	23	28	CVD_MAL_CTRL	25	5	5	15
11531	0,0345	0,0622	CVD_FEM_CASE	36	0	18	18	CVD_FEM_CTRL	39	0	10	29
11536	0,0455	0,0272	CVD_FEM_CASE	35	20	13	2	CVD_FEM_CTRL	40	32	8	0
10811	0,0515	0,0354	CVD_FEM_CASE	34	21	11	2	CVD_FEM_CTRL	40	34	5	1
288	0,04	0,0437	CVD_FEM_CASE	33	1	18	14	CVD_FEM_CTRL	39	0	12	27
2371	0,068	0,0432	CVD_FEM_CASE	33	11	19	3	CVD_FEM_CTRL	39	23	15	1
4383	0,0646	0,0594	CVD_FEM_CASE	34	0	9	25	CVD_FEM_CTRL	36	1	17	18
11654	0,009	0,0434	HELD_MAL_BAD	21	1	17	3	HELD_MAL_GOOD	42	2	18	22
11655	0,009	0,0434	HELD_MAL_BAD	21	3	17	1	HELD_MAL_GOOD	42	22	18	2
11450	0,03	0,0046	HELD_MAL_BAD	21	4	9	8	HELD_MAL_GOOD	42	2	10	30
11448	0,0176	0,0076	HELD_MAL_BAD	21	2	9	10	HELD_MAL_GOOD	41	2	5	34
4018	0,0245	0,0071	HELD_MAL_BAD	20	0	6	14	HELD_MAL_GOOD	42	6	21	15
2217	0,0124	0,0211	HELD_MAL_BAD	21	11	10	0	HELD_MAL_GOOD	40	34	6	0
2321	0,0278	0,0335	HELD_MAL_BAD	20	14	6	0	HELD_MAL_GOOD	41	38	3	0
4966	0,0158	0,0114	HELD_MAL_BAD	20	0	11	9	HELD_MAL_GOOD	40	9	24	7
2284	0,0416	0,0114	HELD_MAL_BAD	17	0	2	15	HELD_MAL_GOOD	41	3	16	22



BAYSNP	GTYPE	A	COHORT A	SIZE	FQ11	FQ12	FQ22	COHORT B	SIZE	FQ11	FQ12	FQ22
	P	PVAL		A	A	A	A		B	B	B	B
57	0,0065	0,0063	HELD_FEM_CASE	33	16	16	1	HELD_FEM_CTRL	23	20	3	0
11614	0,0531	0,0634	HELD_FEM_CASE	33	0	10	23	HELD_FEM_CTRL	23	4	6	13
11645	0,0533	0,0623	HELD_FEM_CASE	33	0	2	31	HELD_FEM_CTRL	23	0	6	17
384	0,0618	0,0212	HELD_FEM_CASE	33	13	15	5	HELD_FEM_CTRL	23	3	12	8
542	0,0003	0,0001	HELD_MAL_CASE	16	2	8	6	HELD_MAL_CTRL	20	0	1	19
2290	0,0298	0,0007	HELD_MAL_CASE	16	10	0	6	HELD_MAL_CTRL	20	19	0	1
2093	0,0301	0,0043	HELD_MAL_CASE	16	9	1	6	HELD_MAL_CTRL	20	18	0	2
11585	0,0533	0,0508	HELD_MAL_CASE	16	8	8	0	HELD_MAL_CTRL	20	6	8	6

Table 6: Correlation of genotypes of CA SNPs to relative risk

For diagnostic conclusions to be drawn from genotyping a particular patient we calculated the relative risk RR1, RR2, RR3 for the three possible genotypes of each SNP. Given the genotype frequencies as

	gtype1	gtype2	gtype3
case	N11	N12	N13
control	N21	N22	N23

we calculate

$RR1 = \frac{N11}{N21} / \frac{N12 + N13}{N22 + N23}$
$RR2 = \frac{N12}{N22} / \frac{N11 + N13}{N21 + N23}$
$RR3 = \frac{N13}{N23} / \frac{N11 + N12}{N21 + N22}$

Here, the *case* and *control* populations represent any case-control-group pair, or bad(case)-good(control)-group pair, respectively. A value  $RR1>1$ ,  $RR2>1$ , and  $RR3>1$  indicates an increased risk for individuals carrying genotype 1, genotype 2, and genotype 3, respectively. For example,  $RR1=3$  indicates a 3-fold risk of an individual carrying genotype 1 as compared to individuals carrying genotype 2 or 3 (a detailed description of relative risk calculation and statistics can be found in (Biostatistics, L. D. Fisher and G. van Belle, Wiley Interscience 1993)). The baySNP number refers to an internal numbering of the CA SNPs and can be found in the sequence listing.

BAYSNP	GTYPE1	GTYPE2	GTYPE3	RR1	RR2	RR3	FREQ1_A	FREQ2_A	FREQ3_A	FREQ1_B	FREQ2_B	FREQ3_B
52	CC	CG	GG	0.56	1.27	1.49	13	22	13	23	14	5
57	CC	CT	TT	0.52	1.83	1.72	16	16	1	20	3	0
118	CC	CT	TT	1.3	0.84	0	51	19	0	19	13	2
152	AA	AG	GG	1.19	1	0.51	59	37	5	34	26	11
288	CC	CG	GG	2.22	1.88	0.56	1	18	14	0	12	27
384	CC	CG	GG	1.63	0.9	0.58	13	15	5	3	12	8
533	AA	AG	GG	1.52	1.44	0.66	3	27	38	0	5	29
542	AA	AG	GG	2.43	3	0.26	2	8	6	0	1	19
555	AA	AG	GG	1.39	0.88	1.13	48	40	15	40	70	15
608	AA	AG	GG	0.3	0.9	1.38	2	21	80	9	18	46
614	AA	AG	GG	1.17	1.83	0.55	9	17	22	6	4	33
738	AA	AC	CC	0.66	1.03	1.5	17	32	20	17	15	2
777	CC	CT	TT	0.73	1.26	1.67	68	31	6	96	26	2
1056	AA	AG	GG	0.84	0.93	1.65	33	36	14	39	38	4
1062	AA	AG	GG	0	0.68	1.56	0	10	46	1	11	19
1275	CC	CG	GG	0.7	1.07	1.36	27	23	31	21	8	5
1524	AA	AC	CC	0.25	0.89	1.42	1	15	32	6	15	20
1574	CC	CT	TT	1.74	0.69	1.33	3	20	80	0	26	48
1583	CC	CT	TT	1.03	0.66	1.45	3	20	81	2	27	45
1657	CC	CT	TT	0.85	1.39	0.7	22	39	9	14	10	9
1689	CC	CT	TT	1.57	0.57	1.44	4	11	49	0	15	19
1722	CC	CT	TT	1.19	0.68	1.27	22	29	44	12	37	24
1755	AA	AG	GG	1.15	0.69	1.44	48	33	19	28	38	5
1757	AA	AG	GG	1.95	0.71	1.06	7	16	26	0	20	20
1765	AA	AG	GG	1.43	0.71	1.25	6	21	79	3	37	78

BAYSNP	GTYPE1	GTYPE2	GTYPE3	RR1	RR2	RR3	FREQ1_A	FREQ2_A	FREQ3_A	FREQ1_B	FREQ2_B	FREQ3_B
1837	CC	CT	TT	1.29	0.7	1.21	60	33	13	56	58	11
1862	CC	CT	TT	1.38	0.82	0.51	48	34	3	32	40	8
2000	CC	TT		1.98	0.51	0	101	4	0	65	9	0
2085	GG	GT	TT	1.31	1.08	0.4	19	27	3	11	22	10
2093	CC	CT	TT	0.43	2.33	2.1	9	1	6	18	0	2
2109	AA	AG	GG	1.5	0.7	0.49	64	20	1	48	31	3
2187	CC	CT	TT	1.15	0.71	1.43	50	36	19	29	40	5
2203	CC	CT	TT	1.2	1.54	0.62	6	45	34	4	26	53
2217	GG	GT	TT	0.39	2.56	0	11	10	0	34	6	0
2284	AA	AG	GG	0	0.3	4.26	0	2	15	3	16	22
2290	AA	AG	GG	0.4	0	2.49	10	0	6	19	0	1
2297	CC	CT		4.22	0.24	0	103	1	0	68	6	0
2321	GG	GT	TT	0.4	2.48	0	14	6	0	38	3	0
2353	AA	AG	GG	1.92	0.33	1.4	43	3	3	28	12	1
2354	CC	CT	TT	0.72	1.41	0.86	74	28	1	64	9	1
2371	AA	AC	CC	0.56	1.52	1.7	11	19	3	23	15	1
2376	CC	CT		1.96	0.51	0	66	3	0	24	5	0
2463	CC	CT	TT	0	1.9	0.53	0	8	41	0	0	37
3843	AA	AT	TT	1.43	0.73	0.94	44	34	21	17	37	17
4018	CC	CT	TT	0	0.56	2.66	0	6	14	6	21	15
4383	AA	AG	GG	0	0.61	1.74	0	9	25	1	17	18
4527	AA	AG	GG	0	1.41	0.93	0	23	28	5	5	15
4838	AA	AG	GG	0.75	1.37	0.86	19	58	25	21	26	22
4887	AA	AC	CC	0	0.36	3.1	0	3	13	1	11	8
4912	AA	AG	GG	0.38	1.15	1.17	3	25	30	8	10	12
4966	AA	AG	GG	0	0.87	2.25	0	11	9	9	24	7
5019	AA	AT	TT	1.25	1.24	0.6	31	40	21	27	37	45

BAYSNP	GTPE1	GTPE2	GTPE3	RR1	RR2	RR3	FREQ1_A	FREQ2_A	FREQ3_A	FREQ1_B	FREQ2_B	FREQ3_B
5093	AA	AG	GG	1.51	0.82	0.91	23	33	34	7	34	31
5245	AA	AG	GG	0.41	0.91	1.23	2	41	53	6	33	29
5320	AA	AG	GG	1.17	1.16	0.86	35	48	18	19	28	25
5564	GG	GT	TT	0.55	1.45	1.05	14	76	14	25	40	9
5717	AA	AG	GG	0.42	1.07	1.19	3	40	24	7	18	8
5956	CC	CT	TT	0.93	0.46	2.02	1	5	43	1	13	28
6734	AA	AC		0.67	1.48	0	87	15	0	68	3	0
6957	CC	CT	TT	0.56	0.88	1.55	5	20	20	11	22	10
7363	AA	AG	GG	1.62	1.23	0.73	8	44	55	3	40	82
8138	CC	CT	TT	0.88	0.76	1.47	21	39	40	31	63	30
8148	AA	AG	GG	0.97	1.41	0.59	17	42	10	9	12	13
8168	AA	AC	CC	1.34	0.59	1.5	4	15	65	2	30	51
8241	AA	AG	GG	1.54	0.74	0	64	17	0	51	26	4
8480	CC	CG	GG	0.53	1.78	1.91	71	10	5	73	1	0
8816	CC	CG	GG	1.36	1.3	0.7	9	16	35	1	3	23
8940	CC	CT	TT	1.97	0.47	0.95	42	5	1	29	13	1
10388	AA	AG	GG	0.58	1.13	1.17	11	61	32	19	38	17
10749	CC	CG	GG	1.37	0.84	0.58	48	33	5	33	39	11
10785	CC	CT	TT	0	0.5	1.99	0	5	44	0	12	31
10811	AA	AG	GG	0.56	1.73	1.48	21	11	2	34	5	1
10830	AA	AG	GG	0.68	0.96	1.47	22	47	36	42	58	24
10948	GG	GT	TT	0.62	1.28	1.2	23	60	24	48	56	21
11000	CC	CT	TT	0.41	1.4	0.86	3	38	63	9	14	51
11001	CC	CT	TT	0.41	1.33	0.9	3	38	62	9	16	49
11073	CC	CG	GG	1.38	1.14	0.71	17	39	27	9	33	40
11248	CC	CT		1.7	0.59	0	30	18	0	15	28	0
11377	CC	CT	TT	0.59	1.21	1.09	12	62	33	29	61	34

BAYSNP	GTYPE1	GTYPE2	GTYPE3	RR1	RR2	RR3	FREQ1_A	FREQ2_A	FREQ3_A	FREQ1_B	FREQ2_B	FREQ3_B
11448	AA	AG	GG	1.53	2.57	0.37	2	9	10	2	5	34
11450	AA	AT	TT	2.24	1.74	0.4	4	9	8	2	10	30
11456	AA	AG	GG	0.62	1.7	0	81	18	0	71	2	1
11462	GG	GT	TT	0.74	1.35	0	53	16	0	32	3	0
11531	AA	AG	GG	0	1.68	0.6	0	18	18	0	10	29
11536	CC	CG	GG	0.59	1.52	2.21	20	13	2	32	8	0
11558	AA	AC	CC	1.89	0.44	1.26	42	5	2	28	14	1
11585	GG	GT	TT	1.57	1.25	0	8	8	0	6	8	6
11614	CC	CT	TT	0	1.09	1.28	0	10	23	4	6	13
11637	AA	AC	CC	0.81	0.94	1.88	38	31	13	47	34	2
11645	AA	AG	GG	0	0.39	2.58	0	2	31	0	6	17
11652	CC	CT	TT	0.72	1.43	0.86	24	59	21	43	50	31
11654	AA	AG	GG	1	3.4	0.25	1	17	3	2	18	22
11655	AA	AC	CC	0.25	3.4	1	3	17	1	22	18	2

**Claims**

1. An isolated polynucleotide encoded by a cardiovascular associated (CA) gene; the polynucleotide is selected from the group comprising  
  
SEQ ID 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, 90, 91, 92, 93, 94 with allelic variation as indicated in the sequences section contained in a functional surrounding like full length cDNA for CA gene polypeptide and with or without the CA gene promoter sequence.
2. An expression vector containing one or more of the polynucleotides of claim 1.
3. A host cell containing the expression vector of claim 2.
4. A substantially purified CA gene polypeptide encoded by a polynucleotide of claim 1.
5. A method for producing a CA gene polypeptide, wherein the method comprises the following steps:
  - a) culturing the host cell of claim 3 under conditions suitable for the expression of the CA gene polypeptide; and
  - b) recovering the CA gene polypeptide from the host cell culture.

6. A method for the detection of a polynucleotide of claim 1 or a CA gene polypeptide of claim 4 comprising the steps of:

contacting a biological sample with a reagent which specifically interacts with the polynucleotide or the CA gene polypeptide.

7. A method of screening for agents which regulate the activity of a CA gene comprising the steps of:

contacting a test compound with a CA gene polypeptide encoded by any polynucleotide of claim 1; and detecting CA gene activity of the polypeptide, wherein a test compound which increases the CA gene polypeptide activity is identified as a potential therapeutic agent for increasing the activity of the CA gene polypeptide and wherein a test compound which decreases the CA activity of the polypeptide is identified as a potential therapeutic agent for decreasing the activity of the CA gene polypeptide.

8. A reagent that modulates the activity of a CA polypeptide or a polynucleotide wherein said reagent is identified by the method of the claim 7.

9. A pharmaceutical composition, comprising:  
the expression vector of claim 2 or the reagent of claim 8 and a pharmaceutically acceptable carrier.

10. Use of the reagent according to claim 8 for the preparation of a medicament.

11. A method for determining whether a human subject has, or is at risk of developing a cardiovascular disease, comprising determining the identity of nucleotide variations as indicated in the sequences section of SEQ ID 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, 90, 91, 92, 93, 94 of the CA gene locus of the subject; whereas a “risk” genotype has a risk ratio of greater than 1 as can be seen from table 6.

12. A kit for assessing cardiovascular status, said kit comprising

- a) sequence determination primers and
- b) sequence determination reagents,

wherein said primers are selected from the group comprising primers that hybridize to polymorphic positions in human CA genes according to claim 1; and primers that hybridize immediately adjacent to polymorphic positions in human CA genes according to claim 1.

13. A kit as defined in claims 12 detecting a combination of two or more, up to all, polymorphic sites selected from the groups of sequences as defined in claim 1.

14. A kit for assessing cardiovascular status, said kit comprising one or more antibodies specific for a polymorphic position defined in claim 1 within the human CA gene polypeptides and combinations of any of the foregoing.

【配列表】

## SEQUENCE LISTING

<110> Bayer AG

<120> Single Nucleotide Polymorphisms predicting Cardiovascular Disease and Medication Efficacy

<130> empty

<160> 94

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 623

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (140)..(140)

<223> BaySNP 10948, G140T

<400> 1

gagtccagat cccagcccc ctctccagat tacattcatt caggcacagg aaaggacagg	60
gtcaggaaaag gaggactctg ggaggcagcc tccacattcc ccttccacgc ttggccccca	120
gaatggagga ggggtgtctgk attactgggc gaggtgtcct cccttctctg ggactgtggg	180
gggtggtcaa aagacctcta tgcacctacc ccttctctcc tctgacctgc tgtgcctggg	240
gcagggggag aacagccac ctctgtactg ggggctggcc cagcccgccc tatccctggg	300
ggagggggcg ggacaggggg agccctataa ttggacaagt ctgggatcct tgagtcctac	360
tcagccccag cggaggtgaa ggacgtcctt cccagggagc cggtgagaag cgcagtcggg	420
ggcacgggga tgagctcagg ggcctotaga aagagctggg accctgggaa cccctggcct	480

```

ccaggtagtc tcaggagagc tactcgggggt cgggcttggg gagaggagga gcggggggtga      540
ggcaagcagc aggggactgg acctgggaag ggctgggcag cagagacgac ccgaaccgct      600
agaaggtggg gtggggagag cag                                              623

```

<210> 2

<211> 432

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (94)..(94)

<223> BaySNP7363, A94G

<400> 2

```

gtgcttttag aaaaggcata aatggtgtta ggagaaaaag taggtggccc gggtttttcc      60
cattctggca caggtcaggc tggtttccca caactgcccc attgactttg tttctctccc      120
tcttccctta cacttcataa tgaagactct ttcactactg ggtttcacaa atgagagaaa      180
ttgattagaa caattacott tcagctcatt ccaggcatcc cacttggcct tgccogtgaa      240
gtccaacatc ccggggccgtt cttaaacaag ggaagaaaag gcattagatc tggttcaaat      300
tctaatggag aacttgatca accttcttgc cataaatgcc atcttctatt acaoctgttc      360
cttctaggct ctgtcatggg gttaaataagg tctagtagag tgggttctgc cctaagaaaa      420
ccaatgtatg cc                                                         432

```

<210> 3

<211> 1413

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (146)..(146)

<223> BaySNP 11377, C146T

&lt;400&gt; 3

```

agaagcacca tttcctaggc gaggcagacc ttttgcagac cacagctgct tccacctgaa      60
ctttacagca gaccattgtg cctgccccgg gacacagtcc caccatccc cegctgctg      120
gcaagggcca gcaacacaac gtttaygctc tctcactctc ctggccttgg ccagttcaaa      180
gccttttgtg ccatcacaga gttccgagca acagtccaat cccaaggca ggaagacca      240
ggaacggcca tgacaacgaa ttaacaacat gggaaagcca ggggcaggag ggtgaaccga      300
ccatgtcacc caaggccacg ctgggcacgt ctgggatgcc ctgtaactac ttactgactg      360
acacacacca ccgcctttct gcaagatccg acctcgccac acctgacaaa actcccagga      420
cacctgacat tggctcagtc gtgctggcgc aggtgtaggc accaaatgtc ttgttttgta      480
gctagggcca caaatctctg tctataaaca tgctctgtct ctccacctgg accgccaggg      540
catccagtaa caggataatg tcaaaacctc ctggcattct ggcaccttct gtcacctacc      600
tccacggcct aatccaaggc actacatgct gtgatgcccc acccgtgccc acggcagaca      660
gcactaatcc atctcagaat tctgcatcg agtctcaaat ccttgccagc acagggctcc      720
aggcagccac tactgatoga tgggagatga cactcaaagt aaaactaatc tgcaatgctt      780
agtccagtag ttcttaactg ggaataatct tgccccccac ggaaacttga tggcaatgtc      840
tgagaatatt tttggttgtc acaactggag aggggaagggtg tagctggcac caagtgaata      900
gaggccacga tgctgctaaa aatcctacag tgctcaggaa gatccccccac cccaacaga      960
gaatcatcca gcctcaaata tcaactagtgc caagagttag aatccctggc ttagtctgac     1020
aataggtgag tgacatataa tttatcctcc aaactgggat gcttctgaaa gtgaaagaga     1080
gtgctattaa taataactgt ggaacaacag gcataaatca ggactgtaca ggcaaaccag     1140
tcaactgaac agataaaggc agatggaggt cccaggaag ggtcaaagag ctctctctct     1200
acaagtcccc agacagagcc accaactgcc ccgtttggca gaataaatgc tagtatgtca     1260
taaggcacag ccagctcagg aaggaaatct ttgtctagtt cttgtttaaa gaaaaagcac     1320
aaaagggaact ttccggctgt gccttttaag atgtaagtgg cagagaacaa atctgtttcc     1380
ctcaaagcca ggggggcagc atgcactaag act                                     1413

```

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 527

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (413)..(413)

&lt;223&gt; BaySNP 1837, C413T

&lt;400&gt; 4

```

ctcaccagtc ccccttctga gagcccgat gagcagggag ccggccccta ctccttctgg      60
cagaccagtc taagggttcta ccttaggggc cagccaccc cccagggag ggtccacag      120
gcatggggac ctgggggtgcc cctcacagga cacttcttg caggaacaga ggtgccatgc      180
agccccgggt actccttggt gttgcccctc tggcgctcct ggcctctgcc cgtaagcact      240
tggtgggact gggctggggg caggggtggag gcaacttggg gatcccagtc ccaatgggtg      300
gtcaagcagg agcccagggc tcgtccagag gccgatccac cccactcagc cctgctcttt      360
cctcaggagc ttcagaggcc gaggatgcct ccttctcag cttcatgcag ggytacatga      420
agcacgccac caagaccgcc aaggatgcac tgagcagcgt gcaggagtcc caggtggccc      480
agcaggccag gtacaccgcg tggcctccct ccccatcccc cctgcca                    527

```

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 607

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (194)..(194)

&lt;223&gt; BaySNP 10830, A194G

&lt;400&gt; 5

```

aaatccaaag gcagtgaggg tagttttcag catgctttct ttaggaaggt agttatttgg      60
atcaaatata agattccctt ctattttggc tgaggctggg tcaagtgatg gaagagaaac      120
agattttagt agttgatagt tccgagagaa ttttctgaag tccatgacag ttggaagttg      180
agattctttc agartttctt tcactaactt tttcagacta gataagaaga agtatatttt      240
gagctgacac accatgttat tatcctttga ctcttgccac ccaagtaa atggatttcc      300

```

```

aatcactacc aaaatgtctg gatttcattg accctaagtc tttgggtcta gatctgctac 360
acatttgcac aagtgtttgt ttcagaagca agggcagaca gtggctatgc caaacctag 420
ggttggaatt ccagctcagg gcctcagtg gtatatgggg tgaatagctc ttacttactc 480
ttggatatcc aattctttctg agttcaagat attggcaata tgggaagcca caaagttctt 540
cacttgctca ttctgttccc atggtagaat ttggacaatt ttgttaatat ctgcctgtga 600
aggactc 607

```

<210> 6

<211> 587

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (202)..(202)

<223> BaySNP 555, A202G

<400> 6

```

tggagcctcc ccataggcac tcggggcctc ccttgggatg agactccagc ttgtctccct 60
gccttcctcc ccagggcatg gctggggact ggaagaccac cttcaccgtg gcgcagaatg 120
agcgcttoga tgcggactat gcggagaaga tggcaggctg cagcctcagc ttccgctctg 180
agctgtgaga ggggttcctg grgtcaactgc agagggagtg tgcgaatcaa gcctgaccaa 240
gaggctccag aataaagtat gatttgtgtt caatgcagag tctctattcc aagccaagag 300
aaaccctgag ctgaaagagt gatcgcccac tggggccaaa tacggccacc tccccgctcc 360
agctcctcaa cttgccctgt ttggagaggg gagagggtct ggagaagtaa aaccaggag 420
acgagtagag ggggaatgtg tttaatocca gcacgtcctc tgctgtcctg ccctgtgtcg 480
ttgggggatg gcgagtctgc caggcggcat cactttttct tgggttcctt acaagccacc 540
acgtatctct gagccacatt gaggggaggg gaatagccat ctgcata 587

```

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 2090

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (1429)..(1429)

&lt;223&gt; BaySNP 11652, C1429T

&lt;400&gt; 7

```

cgacacctgc agccagctct gcgtgaacct ggaggggtggc tacaagtgcc agtgtgagga      60
aggcttccag ctggaccccc acacgaaggc ctgcaaggct gtgggtgagc acgggaaggc      120
ggcgggtggg ggcggcctca ccccttgacg gcagcagtggt tgggggagtt tcatcctctg      180
aactttgcac agactcatat cccctgaccg ggaggctggt tgcctctgag ggctctggca      240
ggggagttctg ccgccctggt aggacttggg cttgccaggg ggatgcctgc atatgtccta      300
gtttttggga atatccagtt aacggaaccc tcagccctac tgggtggaaca ggaacoggct      360
ttcctttcag ggacaacctg gggagtgact tcaagggggt aaagaaaaaa aattagctgg      420
gcatggtgcc acacacctgt ggtcccagct actcagaagg ctgaggcggg aggattgctt      480
gagggcagga ggattggttg atcctccac ctcagcctcc ggagtagctg ggacctcagg      540
tgcattgccac tatgcctggc taattttctt tttccttttt tttttttttt cgagacggag      600
tctcgctctg ttgccagggc tggagtgcag tggcaggatc tcggctcact gcaagctccg      660
cctcccgggg tcaogccatt ctccctgcctc agcctcccca gtagctggga ctacaggagc      720
ccgccactgc accaggccaa tttttttgta ttttttagtag agacgggggt tccactgtgtt      780
agccaggatg gtctcgatct cctgacttog tgatccgcc acctcggcct tccaaagtgc      840
tcggattaca ggcgtgagcc actgcgcca gcogctaatt ttcataattt tagtaaaaac      900
agggtttcac catgttggcc aggctagtct tgaactcctg aaccaagtg atcctcctgc      960
cttggccctcc caaagtgctg ggattacaga caccacacct ggctattatt attttttaga     1020
gacaggggtg tgcctctatct tccagcctgt agtgcagtgc agcctccatc atagctcgct     1080
gcagccttga cctcctgggt tcacgtgate gtcccgccca agcctctgga ggagctggga     1140
gtaactggcat gtgccaccat gcctgggttaa tttttttttt tttttttttt gagacagagt     1200
ctcattctgt caccagggct ggagtgcggg ggtgcgatct tggcttactg aaacctccac     1260

```

```

ctcccaggtt ccagcaattc tcctgcctca cccttctgag tagctgggat tacaggttcc 1320
ggctaccaaa cctggctagt ttttgtatgt ttagtagaga cagggtttca ccatgttggt 1380
gaggctggtc tcgattctcc cgcctcagcc tcccaaagtg ctgggattac aggcttgagc 1440
caccgtgcct ggcttttttt tttttttttt ttttttgtgg caataaggto tcattgtctt 1500
gccaggcta gccttatgct cctagcctca agtgatcctc ctccctcagc ctcccaaagt 1560
gctgggatta caggtgggog ccactgtgcc tgttcccggt gggagggtctt ttccaccctc 1620
tttttctggg tgctctctct ggctcagccg caccctgcag gatgacacaa ggggatgggg 1680
aggcactctt ggttccatcg acgggtcccc tctgaccccc tgacctcgct ccccgacccc 1740
ccaggctcca tcgctacct cttcttcacc aaccggcacg aggtcaggaa gatgacgctg 1800
gaccggagcg agtacaccag cctcatcccc aacctgagga acgtgggtcg tctggacacg 1860
gaggtggcca gcaatagaat ctactggtct gacctgtccc agagaatgat ctgcagggtga 1920
gcgtcgcccc tgctgcagc cttggcccgc aggtgagatg agggctcttg gygctgatgc 1980
ccttctctcc tcctgctca gcaccagct tgacagagcc caccggctct cttcctatga 2040
cacgtcatc agcagggaca tccaggcccc cgacgggctg gctgtggact 2090

```

<210> 8

<211> 628

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (487)..(487)

<223> BaySNP 8138, C487T

<400> 8

```

aatcataaaa acctacctgt gtctgaatct gtttctctct ccttctttcc agttatgaca 60
gagtttttagt cttaagacta atcattcata ctttggctcc tatctctctt gccttctcag 120
ggaccttaca tcattattac cactcattct cttctgtatc ttccatcttt ccctctcaac 180
tggatctgtc ccattggcat tgacacatca aggcactgat gcccttcctg gagccacccc 240
tgccagctcc cttcacacac aaaagtggcc tttgcgttct gtcttgattt cgccattgac 300
ttagttctca acctattgaa gtttggctcc tgttctgtc tctctctaca ttcagtggac 360

```



```

attttaaaat tctatcttga tctctcagca gcacttagac tttctcctat attttttgta      420
tttgcttctg ttatgtcacg gtttgctgat tttcctccag ctctttggct tttctctgtg      480
ctgcccygcg ctgtaaagtt aagttcctca accccttato acaggagtca gagatgatgt      540
ggacattcct atagttccac aaagccattt tcaaattttt tttattctca tgcaaaactcc      600
tttgtcattt gagtttcatt ctgcataa                                          628

```

<210> 9

<211> 1279

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (240) .. (240)

<223> BaySNP 1765, A240G

<400> 9

```

gtatctgtgt gtctgtgtct gtgtgtgtgt gagtgtgtgt ccttgaccac gtgtttotcca      60
taggcgggga gtcctgcagt tactcatgga tgagtacctg tgtttgtgtc tcagcaggca      120
aatTTgtaaa tgtacaagcc ttcaagcctg cacaagcata aatgtcactg tgtgggggtg      180
cttgagagtc tgtgagcctg cccttaggag ctgtgaggta tgggcttcac ggaggaagar      240
gtcatagctg caggaagata tactgtcttg ggaccttcag ctgcatcttg acatctctgg      300
ctccocatgg aaagggcatc cctagctgag atgcaggacc tctgagaaga ggcaggggtt      360
aaaggatcag ataagccctc catttcccc atocaagtga agagagaagg aggggaggta      420
gccccctacc ctgctccatc ttagagcaag gtagaccag ctcaggaggt cttgcttggg      480
aagtgatgag accttgactt ttccagtctg tctttttccc ctagcaccoc caaactcccc      540
ttaatcacca tctaagttg ctgtgggtga tgcaatagca agatgaggag cagatctggg      600
ctgtttaaac taagaggctg ggtgagggtg gggatatttag ggcctggagc ttagagttca      660
acctaccaac gaccctgaa gaggaaggc atctgacacc cacaacctgt tctagggatg      720
atttttcctc caatcccttc tcccctgcat ctccactgca gaggcaggct tcaactgtccc      780
cccattaccc agtggctgtg aagggcagcg tgggagtttg gggaaggagc gacactgggtg      840
ggagggagcc cagcctgctc cagctaccac ggagaggctg agatgggggg agcgttggcg      900

```

```

gattcccagc tgccccact ctgtcccagc ctctggcttt ctcaaaaagg actctctgtt    960
ctccttcagc attcaagacc cagagagggg gacttgtggt tgggggaggg aggagtggag    1020
ggaggttggg ggggtccttg cttctctctt ttctttcttg cctgggcagc cgctggcccc    1080
aaatctctgc aggtctcttg ctgcagagcc tgagatcttt gccaggacag gaggaggggg    1140
aaggggcagt gtgtctcaag ctctaagcct gctggagagc agggcgggag cttgggaaaa    1200
ggaggcactg cgtggagctg cttagctcag ccacaatoca gcatgccaaa gtgcatggac    1260
cagcaagttt ttaaaaagc                                     1279

```

<210> 10

<211> 1127

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (210)..(210)

<223> BaySNP 5019, A210T

<400> 10

```

oggacatatg aatgaatcag gccactcctt ctcaactctc ggcttttcta taggtgattt    60
cctcacacca aacactgtcc ccagaccctc ttcaactggc tcttcccctt cctccttggg    120
tctcaacgtg tatctccaaa gagtctcccc ttggtctggg ctagggcatc tctgtgtgct    180
tttatatatg ctttctatgt ggcacagccw gttctcccca gcacaggact gtcctctctt    240
ggaaactggg ctataccctt ctgcgctgtg gccttcacac ggggcttctt cacagggtct    300
gcacccagaa ggcacttaac acaaatatgc tgcataaatg agtaggcaga gcaggaaatg    360
gtccttttcc catttaacag gtgatgaaac cgagaaatgg ctatgaaata gcagggattg    420
gatgctoata ttctggttcc tagtccacaa cccagacttg actttccaag ttcacaagag    480
cagacatctc catatacagg agaccacgct cacgttcaga ccccccact ctcagacaca    540
cagaccacac agcacagcag ctaccagcaa aagccgcctt tcacttgtgc gacgtcctg    600
gtcaggggga atccccagct catccaatcc acccatcagg atgcgagcca ggagagtccc    660
cgctggcac cccaaggcca tgccctccag ccaggggcca agaagccact tactcatcat    720
ctccccaga cagcttcagc agagtctctt tgtactcgcc agaggtgtca ttctgaagag    780

```

```

aaagaaagaa aggttacctc tcacccagcc ctgggctcct ctcagacaag gaggtgaagg      840
ttctgcacag cctgaaagag gggaaggctg aatgaacact tattcatagc agccctggcc      900
ctcctgtgct ggттаатatt gaataactgg ttctcagcgg gcaggttgga ggaagcccta      960
atttatagca ttgcoctatt tctgtggtgt aaatacttct agcaatggac aatttcaagt     1020
taccaatatg actttgctac caatatgcgg agttgagaag agatgctcgc tgccttttca     1080
agccagtgcc ccagcacagc actgccacca gacagtcccc agcccag                      1127

```

<210> 11

<211> 814

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (99) .. (99)

<223> BaySNP 2187, C99T

<400> 11

```

ctgagcctcg gcaatgccct ttccaccgac ctggtggtag acctgcagga caccttcgta      60
agtgccatga agacgctgta cctggcagac actttccoya ccaactttag ggactctgca     120
ggggccatga agcagatcaa tgattatgtg gcaaagcaaa cgaagggcaa gattgtggac     180
ttgcttaaga acctcgatag caatgcggtc gtgatcatgg tgaattacat cttctttaa     240
ggtaaggccc ttgggcccac acctgcactt tctttggctt ttctgctgct tttatctaaa     300
gaatacccaa ttccctcaca tacataaaaag acggggagta cgttaagtgc ttttgggtgc     360
ctgttgagaa aaattaagta aacaagcagc cagagaaggt aagatgaatg ccttcttgct     420
gtggatggga ttagtgaggc tgagatgctg ttccctccac ggaggaagag ctggttgctg     480
tcttcggggc cctggggaca tctgaagccc cagctttota caggctctga agtatgaacc     540
cattgtggcc accatggcaa agacaccaac accttagoca ctcagggcag gacacagacc     600
ccaaagggct taaagggcat ttcccagtc cccgtatccc tcaaatcttg gccctctgc      660
cctcatagag ccaaaattcc ctcagacaaa tgcttggtcc cctgaatgcc tccccctgac     720
tcctcaaaaag aagctgacct ctgtttattc cccgacaact cttgtaaaaa ttctgctcgc     780
ctttgcaact cccgccattt gctacccttg ggaa                                814

```

<210> 12  
 <211> 555  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (31)..(31)  
 <223> BaySNP 11000, C31T

<400> 12  
 gggccaagcc tgcaaacttc ttgatattcc ytcgatatca caaagaccct cagaaaacat 60  
 cctcggcgac cacacaggca cgaggatgac gctgcacaga gaaggagcca ctgggcaccg 120  
 ggcggccccc ttcccaaaga cccacagtgt gggggcacac accacgatca tcatgtagcg 180  
 ccggccgccc tgggtgcagct cctgcaccat ggccgggaag tcccggaagc catccttggt 240  
 gaacgtgaag tocctccggg agtccatgta gtccaggctg ttccactgga cgtcctgcag 300  
 ccacaacacg ggacogtotg ctggggcctg aggagacgcy tcccggccag ccccttgcc 360  
 cccctgccac caccocaaact caccaggggg aagtggggcc tggtcatggt ctccaccaac 420  
 tggcgggtga tagcgggtgga ggagtagccc cagcggcaca ggtggaagcc caggccccag 480  
 tatggcggca tgaacgggta tcctgcaggc caacgcgcac ttcatgaggg agggaggagg 540  
 gagccttggg gcggg 555

<210> 13  
 <211> 1240  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (1050)..(1050)  
 <223> BaySNP 5564, G1050T

&lt;400&gt; 13

tcaatggcta ggattcctca aagccattcc agctaagatt catacctcag agccaccaaaa	60
gtggcaaatc ataaataggt taaagcatct cccactttc aatgcaaggt attttgggtcc	120
tgtttggtag aaagaaaaga acacaggagg ggagattggg agcccacact cgaattctgg	180
ttctgccaaa ccagccttgt gatcttgggt aaattcccta ccacctctgg actccatcag	240
taaaattggg ogtggactag gtgatctcat agatccttcc tgctggaaca ttctatggct	300
tgaattatat totcctaatt attgtcaaaa ttgctgttat taagtatcta ctgtgtgcca	360
ggcactttaa ataaatattg tgtctaattc tcaaaacaaa ttgcaagga aggttttttg	420
agataaggaa actgagactc aggattaagt aacacaccta aagtcacagg tgagcttgga	480
actgaaccca agtgtgcccc cactccactg gaatttgctt gccaggatgc caatgagttg	540
tagcttcatt tttcttagag actttcctgg ctgtggttga acaatgaaaa ggccctctag	600
tggtgtttgt tttagggaca cttaggtgat aacaattctg gtattctttc ccagacatgt	660
aacaagagta acatgtgtga aagcagcaaa gaggcactgg cagaaaacaa cctgaacctt	720
ccaaagatgg ctgaaaaaga tggatgcttc caatctggat tcaatgaggt accaacttgt	780
cgactcact tttcactatt cottaggcaa aacttctccc tcttgcatgc agtgctgta	840
tacatataga tccaggcagc aacaaaaagt gggtaaattg aaagaatgtt atgtaaattt	900
catgaggagg ccaacttcaa gcttttttaa aggcagttta ttcttggaaca ggtatggcca	960
gagatgggtc cactgtggtg agatttttaac aactgtcaaa tgtttaaaac tcccacaggt	1020
ttaattagtt catcctggga aaggtaactc cagggccttt tccctctctg gctgcccctg	1080
gcaggggtcca ggtctgcctt ccctccctgc ccagctcatt ctccacagtg agataacctg	1140
cactgtcttc tgattattta toaaaggag tttccagctc agcatacaca aggcagagag	1200
tgacagacaga acatcaaggg gacaattcag agaaggatcc	1240

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 1405

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (1207) .. (1207)

&lt;223&gt; BaySNP 10388, A1207G

&lt;400&gt; 14

```

agaaaaacaaa ttggaagaaa gtotcatatg ctagtcagag aggatgacaa cctaaattag      60
gcaggctctca ctcaaaggga aaggagtttg ggggtagagg aaggaggcac aggtagaacc      120
aacaggacct gcctacaggc tggataggaa tggtgaaaga ggagtaaaag ctgattctcc      180
cttttcatta ttgttatitt tttgttagct tgggtgattg gaaagtttga ctotcataat      240
ggaaatataa gagtgaaaaa cagatttggc tgcagagggt ggatcaggtc agttagagac      300
aattttaaatt aaatgattct acattctttt tctatagtca acaagaaagg aggagaaatt      360
ggattacaaa aataagggca tttagttgtc aaggagtgcc aaattttatt tatgttgtat      420
ttgtagtagt ttaaattttt cagtgtgctg aggcagtaga taagaaagct atcaagaatt      480
taatattctt tottataggt tgtggttgtg catataaaaa taatgagata attctggagg      540
acaatttggc aatatctatt aaagttaaca tttaaaagaa tcacactgtt tgagcaaata      600
gttctatttc taggggtctg ttotacagaa aagtagctca tagaaccatt tagccagtgc      660
cctgggtggg atttgaaccc aggcctgtat gagtccaaaa tctgcaagtt taaccattat      720
gttataatac tctcttagag ccagggtgtg tggcatatgc ctgtaatccc agcacttcgg      780
gaggctgagg tgggcggatc acctgagggt ggaggttcaa gactagcctg accaacaatgg      840
agaaacctca tctctactaa aaatacaaaa ttagccaagc atggtggcgc atgcctataa      900
tcccagctac ttgggagggt gaggcaggag aatcacttga acccaggagg cggagggttga      960
ggtgagctga gatcatgcca ttgcactcca gcctgggcga cggagtgaga ctccatctcc     1020
aaaaaacaaa acaaaaaaaaa aacactctcc tagggacttt ttctttaaaa aaaatacttg     1080
tttaaaattc catggtaaatt aagaagtata aaatattttt tatgtagaac tocccacccc     1140
tatacacata tccatcaata gagaattggt taaattagtt taagatcatc cttataatgg     1200
aataatrtat agccaataaa aataatacat ttatttaaaa ggaaatacct gataactcoa     1260
tatgtatgca tcagtatgat cacactttaa aatttatatt tataaaatta aatttgacaa     1320
tgatgtattc caaactttat atattatata taaatacata tatattactg tatttatatag     1380
tttacttaaa tatggtattg ttttt                                     1405

```

<210> 15  
 <211> 555  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (286) .. (286)  
 <223> BaySNP 11001, C286T

<400> 15  
 gggccaagcc tgcaaaacttc ttgatattcc ctcgatatca caaagaccct cagaaaacat 60  
 cctcggogac cacacaggca cgaggatgac gctgcacaga gaaggagcca ctgggcaccg 120  
 ggcggccccc ttcccaaaga cccacagtgt gggggcacac accacgatca tcatgtagcg 180  
 cgggcggccc tgggtgcagct cctgcaccat ggccgggaag tcccgggaag catccttggt 240  
 gaacgtgaag tcoctcggg agtccatgta gtccaggctg ttccaytgga cgtcctgcag 300  
 ccacaacacg ggaccgtctg ctggggcctg aggagacgag tcccggccag ccccttgctt 360  
 cccctgccac caccccaact caccaggggg aagtgggccc tgggtcatgtt ctccaccacc 420  
 tggcgggtga tagcgggtgga ggagtagccc cagcggcaca ggtggaagcc caggccccag 480  
 tatggoggca tgaacgggta tctgcaggc caacgccgac ttcatgaggg agggaggagg 540  
 gagccttggg ggggg 555

<210> 16  
 <211> 555  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (321) .. (321)  
 <223> BaySNP 4856, A321G

<400> 16  
 gggccaagcc tgcaaaacttc ttgatattcc ctcgatatca caaagaccct cagaaaacat 60  
 cctcggcgac cacacaggca cgaggatgac gctgcacaga gaaggagcca ctgggcaccg 120  
 ggcggccccc ttoccaaaga occacagtgt gggggcacac accacgatca tcatgtagcg 180  
 ccggccgccc tgggtgcagct cctgcaccat ggccgggaag tcccggaagc catccttggt 240  
 gaacgtgaag tccctccggg agtccatgta gtccaggteg ttccaytga cgtcctgcag 300  
 ccacaacacg ggaccgtctg ctggggcctg aggagacgag tcccggccag ccccttgct 360  
 cccctgccac caccocaaact caccaggggg aagtggggccc tggtcattgt ctccaccacc 420  
 tggcgggtga tagcgggtga ggagtagccc cagcggcaca ggtggaagcc caggccccag 480  
 tatggcggca tgaacgggta tccctgcaggc caacgccgac ttcatgaggg agggaggagg 540  
 gagccttggg ggggg 555

<210> 17

<211> 492

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (412)..(412)

<223> BaySNP 1574, C412T

<400> 17  
 tgaattotcc ttataatttc ttaccaaata tgtgtaaata ttttaaata tctgtaccag 60  
 gaaagagtcc aaagaactag tgggactcct gaaattatgc acaaaattgt gtgtgtgcag 120  
 tgctocaggg agcaggtttt tcagggtccg gggaccccat gcgggatgaa gtcccctgct 180  
 ctggacctcg gcacatgctg ggagtgactt tggggctatg agtgtgatgg aatttcctgg 240  
 gctgcaatgc aggccaggaa aacactgact taatctaagt taaggacaaa gtgtgcttag 300  
 agagatagtg acatcctgga ttggaaaaga aacaaattct aattcagagt ctgattctag 360  
 aaaacacctc agaaagctag agtccacact gccttgggca atgaaaaagt tyttatgctt 420  
 gtttgaatgg gatgggtgtg tttttggtgt cttttggggg tgaccctggc tacatatttg 480  
 cttttctggtg ag 492



<210> 18  
 <211> 927  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (194)..(194)  
 <223> BaySNP 2353, A194G

<400> 18  
 tggtagcccat aacggaaact gccagaagca ctaggaagac aattcatgta gcctogctcg 60  
 gggttggaac aggctgtgca ctggaaagct gagacatcaa aatgatggtc agaaaatatt 120  
 gcagtgggaac tagagagtac ttggygtttg ttgagtgaac ccagttcatt caagcaaacac 180  
 ttggagaact gaagattcct tataattccc tggacaaatg ggaagatggc tgtgttttct 240  
 ttgaatttca gccccctcac tgatcatggc actaattaaa agactaatta aycagaacat 300  
 tagttcctga gcactgttct tctaacacac aaaataaatt atggtccaag gaaagatttc 360  
 acgcagtttg aggacaacat atgggtcatg gatgtttata gatggtgcca aaaagaaaga 420  
 aaagaaagca cccctataaa atttgtctgt ttgacagttt ggtttttgtg ttatgttttg 480  
 ctactggaaa tcattctgtg ctggctttgg ctaggacaag gccagtgccg gatagtaaaa 540  
 actgcttggt ttcaatatcc ttgctctcac tttaaagtga attaaaattt actgcttata 600  
 tatgcatcaa tactatcttt gtagctgaca ccatgcttga aacagttcca tcaactgctaa 660  
 ttatgatcct ttgcagaaga caggtgtgat gagagtttac actcaatcat gttctcatat 720  
 tctgctttcg aatttctaatt atgaccttta gataagaaat tgtctattca tgctaattgc 780  
 tacaagttta tcagccatcc agtttaaaaa aacagcaaga ttcattotta cacatatgaa 840  
 cctttcctgg ccaaacatta atcctttaat gaattctcaag acgaggggtgc tcatcacctg 900  
 attcttagta agggogattg gttttttt 927

<210> 19  
 <211> 652  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (182) .. (182)

&lt;223&gt; BaySNP 608, A182G

&lt;400&gt; 19

```

ctgcccacac ctgagaccca ataacaatgg ccccatcagg gtcacctctg gttccaggga      60
cgtggggccag ccagtggccc ctaccacaaa gcccccttca atgccctggg cgttcagtc      120
ttccagcccg acgcaggctt atccagggtg atgggtccca ggatacacia gaagagacca      180
grgttcacag aggccaaggg ctcttggcaa gcaggggctg aactgggatc tgacacccac      240
caggctccat ggcccatgog cctgactgtt aacacttcac ggggaygcct gccagcccca      300
gcagcctgga ctacagacca gggcacacca ctacaggctcc agggaggccc agtgggggtga      360
caccagcaca tggaggttct atgaactggg cagccgctct gagacgggtg ctggtgccac      420
catcatcccc acccaccccc gccaaagtct gtgcctccag tccctgacc ccactcacac      480
cccatccgtg gccaccctcg cctcctctgc ccaccaccta ccgtgaccat ctggccggcg      540
cgcaggatgt acttggggcg gaacttggag gcgatctcct cccctccag acctggctct      600
tgattttcca gttcccaaag actgatctg gagaaacgga cacactgacc tt              652

```

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 641

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (348) .. (348)

&lt;223&gt; baySNP: 11456, A348G

&lt;400&gt; 20

```

tggccagagg cttgcaggaa cctaaccctg tatttccct atgagtgagg attcagtgtt      60
cacagtgact ttaagggaaca taattacgcg aaacaatgag gattgattgt cctatgtgtc      120
aggccattgt aggtgtgtgg tgggacacag aggctgacaa gacatcgtcc ttgcccttga      180

```

```

goctaaatta tcagggggag ctggatgcac gagccatgga taaatgggct gggggaagag      240
tggttttagg ggtggggtag actggctctg agcaaagaga gccggggaag gcttcgggggt      300
tcctgtggct gcctcggagg agggaatctc agcacctttt tgtcccrta gtaacaaggg      360
catggaacat ctgotcaaca tgaagtgcaa aaatgtggtc ccagtgtatg acctgctgct      420
ggagatgctg aatgcccacg tgcttcgogg gtgcaagtcc tccatcacgg ggtccgagtg      480
cagcccgga gaggaacagta aaagcaaaga gggctcccag aaccacagct ctcaagtacg      540
cctggccctg aggtgaactg gccacagag gtcacaggct gaagcgtgaa ctccagtgtg      600
tcaggagcct gggcttcato tttctgctgt gtggtccttc a                      641

```

<210> 21

<211> 3350

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (274) .. (274)

<223> BaySNP: 6734, A274C

<400> 21

```

ggctccttac atggtaagaa tcaggatgtt gtaacttggg gaaaaataac tttattttat      60
tatttttcat gttgtatctg aatcttattg tgcagtcctt tatagattgg taaatatttg      120
agcagttata tattgatacc ttttaattat agattgcctt tgtttttatt cactagtgtgta      180
attaaggaat gttgtagagg gaacagataa tagtagtaca tgtatgtgat tcagggtgctt      240
tcaaagtgtc agattacttc ccagtagtaa atamagcttg aagatagtaa aacaggattg      300
caaattcagt aaataaagct ttaagatagt aaaataagat tgcaaattct ttcagatcca      360
ctttataaga gaggctatgt atgagatctt tatttatttc tagttgacct ctttttcttt      420
tctttttctt ttttttaage gatgaggtct cgctgtgttg ccagggtgg tctcaatttt      480
gctgggctca ggcaatcctc tgactttggc ctcttgaag tgctggcatt acaggcatga      540
gccactgtgc ttagecctgt agttgatctc tttttgaaag gaacagactc acttatgcta      600
cttctagata aataagattt agtgaaaacg tatacattgc tgaagactgc agataagaag      660
ccattagga cagggacttt ggctctacga gctggcgtct tgctttactt ctcccagagg      720

```

tcatacagtc	ttttcttttac	ttctaacttt	ttcctatggc	catgacaagc	ataactcttt	780
atgtcaattt	acccctgtgt	attaagaggc	tcagctgggc	atggtggctc	ttgcctgtaa	840
tcctagcatt	tttgagggcc	aaggcaggat	tgttgagcc	caggagttca	agaccagcct	900
ggacaagaga	gtgagaccca	gtctcaacaa	aaaattaaaa	atttagacag	gtgtggtggt	960
gtgtgcctgt	agtcttagct	actcgagagg	ctgatgtggg	cagatcgttt	gagcctggga	1020
ggttgaggct	gcattgagcc	atgattgcgc	cactgcactt	ccgttcgggt	gatggagtga	1080
gaccctgttg	caaaaaaaaa	agtctcagtg	cttggaatca	gattggtgca	gtagggaaat	1140
tggccccatg	tgtctgtttt	gttaactgtt	tcataaggtt	ctgaacgact	gtatgagttt	1200
cctgttgctg	ttttgacata	gtactgtaaa	cttagtggct	tttttttttt	tgggacggag	1260
tctcactctg	ttgcctaggg	tggagtgcag	tggcactatc	ttggctcact	gcaacctctg	1320
cctcctgggt	tcaagtgatt	ctcctggctc	agcttcccg	gtagctggga	ttgcagtcgt	1380
acaccaccac	accagctaa	ttttttgtat	ttttagtaga	gatgggggtc	caccagactg	1440
gccagcctgg	tgtcaaaactg	ttcttttttt	tttgttatgt	agaggtgat	tatctttttc	1500
attattgaag	acatttttaa	aaaatgagca	actttattat	ttttattaac	ttttgttgtt	1560
gttgtttgtt	tgtttgtttt	tgagacagag	tcttgctctg	tcgccaggc	tggagtgcag	1620
tggcgcgatc	tcggctcact	gcaagctccg	cctcccggtt	tcacgccatt	ctcctgcctc	1680
agccaccoga	gcagccagga	ctacaggcaa	ccgccaccac	gcccggttaa	ttttttgtat	1740
ttttagtaga	gatgggggtt	cactgtgtta	gccaggatgg	tcttgatctc	ctgacctcgt	1800
gatccacccg	cctcggcctc	ccaaagtgtt	gggattacag	gcgtgagcca	ctgcgcctgg	1860
cctattttta	tcaacattct	aaatagttga	aacagaagta	tataaagtag	gaagtgaag	1920
agtgcccgta	caaaggatcg	cttattgata	tgtgtcttag	gtaacagcaa	tgtaccaatg	1980
ttaatgtcct	gcttttgata	ttatattgca	gctattaaag	acgtcactac	tgccgcaagc	2040
tgagtgaagg	actgtggact	tcattttatt	aatttttaac	ttttttgaaa	tgagatctct	2100
attgctgagg	ctgagtgcag	tgggtgtgaat	acagctcact	gcagcctcga	cctcctgggc	2160
tcaagcagtc	ctcccatctc	agcttcccaa	ctagcaggga	ccacaggtat	gcaccaccac	2220
accoggctaa	tttttttggt	ttttgtagag	atggggctct	gccatgttgc	ccaggttggt	2280
cttgaactoc	tggactcaag	caatactott	atcttggcct	ccaaagtgtt	gagatttcag	2340
gtgtgagcca	ctacatctgt	ctocatatac	ttaaaaaatt	taacagtttt	attatatcca	2400
cacactatac	aatttaactca	cttaaagagt	acaactaaat	tatttttagt	atattcacgg	2460
aattctgcaa	ctgtcattac	aatcagtttt	acaacatttt	catccccaga	agaaaccctg	2520
aacctatggt	ataattagca	atcattcccc	atttcccctc	ctcaccaccac	cctctgctgt	2580

```

atacaaccag taatctactt ttgttctcta tagatttgcc tattctggcc atttcatata 2640
aataaaaaaca tacaatatgt tattcttttt tggtgttttt aagagacaga gtcttgcaact 2700
gttgcccagg ctggaatgca gtggggcaat catagctcac ggctgccttg accttctggg 2760
ctcaagcaat cctctcacct cagctgagag ctcttgagta gctgagacca taggtgtgtg 2820
ccaccatgcc eggctaatta aaatTTTTTA aaaaaacatt ttaaaattgt ttatttatga 2880
atcattgcaa agaataaact gttattttatt tattttatTTA gagatgagtt ctgttttatc 2940
ttttgtcatt tatactotca tactttcagg ctctcttttt ttttttttgg cagacagttt 3000
cacttatcc cccaggctgg agtgcagggg ctcaatctca gctcattgca aoctocacct 3060
cctggattca agagattctc atgcctcaac ctcccagta gctgggatta acaggygtgc 3120
accaccacac ccagctaatt ttgtatttt tagtagagat ggggtttcac catgttggcc 3180
aggctggtct caagctcctg acctcaggtg atccaccgc atcagcctct caaagtgcta 3240
ggattacagg tgtgagccat cacacctggc cgactcatat ctaagaaggc ttttccccac 3300
ccaaggtcac ctcttgcctat gagacagccc aagctggtct tgaattccag 3350

```

<210> 22

<211> 458

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (101)..(101)

<223> BaySNP:5320, A101G

<400> 22

```

tggtgctagg tgctcgggat atatagtaga aaaacaagcc tgtctttttt aatgtatgca 60
ggaaatctct ggagaagtaa gagaggtaa ggaaagctgg rtatgtgcct gctttacatg 120
gagtagtagt gattaagttg gccagtgcc agaagtgctt actgggtgcc aggattgttg 180
ctgtggaata togagtacca ctaactttta aattcttcaa agagggtgt gctgaagttt 240

```

```

gctgctgcca ctggagccac tccaattgct ggccgcttca ctcttggaac cttcactaac    300
cagatccagg cagoccttcg ggagccaagg cttcttgtgg ttactgaccc agggctgacc    360
accagcctct cacggaggca tottatgtta acctacctac cattgcgctg tgtaacacag    420
attctcctct gcgctatgtg gacattgcca tcccatgc                                458

```

<210> 23

<211> 968

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (152)..(152)

<223> BaySNP:152, A587G

<400> 23

```

tttccaggac ccaagacaga tgctgaagaa gacagcaggg accggagccc agcaaaactgg    60
atgagagcag caaggccttc atgcattctc aggcctccatc agcagagggga gagaatgcat    120
tagacgggag tttcctgact cctatcttct aatgtggcag tcctaatgag aagaggggttt    180
gaagcgctaa gatgtgctga cagtcctaata ggtttgttat gagtttcctt agaaaaatta    240
aacactgaaa aacaaaaactg cctccctccc tccctttgtg gttgctgaca tcagaggtca    300
ggaatataac aggocctgctc gtcagccaag ctctccacga gagccctctg ttccagaaga    360
gcaccaaggc agtgacctca acatacttgg gcaacattcc ctttcttggg aaccaggct    420
gagaaggtag aaagaatgtc tccaggttat gcaggaagaa agctagaagg gggaggggtg    480
gatattaaag tttcagttcc cagggaacc ggatgttaca caaaaagggc aaaaatagcc    540
aagaccagg ggaagggcct gagcacagag gtgggaggtt ccagccrgcg cctgcgagc    600
tggtgaatt acctocctct cctgggaggg tgacacacgc tcttggtacc attotccatt    660
aatcccattt tggaaattgg gaaagtacaa catgaatagt tgtcattatc ctgcctattt    720
cacagggttg gtcaggaagt aaaagaagac tgtgaatgtg aaatgctttc aaaatataaa    780
aatctcaaca taagttaact atactgaaat ccattaggac agaggttccc aaccttttag    840
gcaccaggga ctggtttcag ggaagacaat tttccatgg acaggagggt ggggatggtt    900

```

tcagaatgaa actgttccac cccagatcat caggcattag ttgatcctc ataaggagtg 960  
aacaacct 968

<210> 24

<211> 574

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (390) .. (390)

<223> BaySNP:1755, A390G

<400> 24

cttgctctcg agccactgcc accctgtgta aaccctcatg cccagtcttg cgggtgccat 60  
cccttctott tgaagctgaa tggaccaaac ataccattg agtggtgggt ggggacatct 120  
ctggaaagtc agcacctgga ccagctccac ccctctctga ggacaccttc ttccctttc 180  
agaacaaaga acagccacca tgcagctctt cctcctcttg tgcctggtgc ttctcagccc 240  
tcaggggggc tcccttcacc gccaccaccc ccgggagatg aagaagagag tcgaggacct 300  
ccatgtaggt gccacggtgg ccccagcag cagaaggagac ttacctttg acctctacag 360  
ggccttggtt tccgctgccc ccagccagar catcttcttc tcccctgtga gcctctccat 420  
gagcctggcc atgctctccc tgggggctgg gtccagcaca aagatgcaga tcctggaggg 480  
cctgggcctc aacctccaga aaagctcaga gaaggagctg cacagaggct ttcagcagct 540  
ccttcaggaa ctaaacccagc ccagagatgg ctto 574

<210> 25

<211> 801

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (583) .. (583)

<223> BaySNP:4838, A583G

<400> 25

tttaaccaga accaagtgtt cccccccac agaatgtaca tgaaacacta gaggactgca	60
tgtttttccc tgagagaagc gtaagacaaa cagaagtcaa aaagtagtca ctgggagcgc	120
catccttcta agcaaactct ccttttccct ttggaggat ttgccgaac tacgtagcca	180
gtcagcactt agaccacctg cctcctcctc cccctataaa cccaccactc cctcctcct	240
ttcccaaacc acttgggggtg tcctaagccc tcaactgccc aagcccaaaa tatcaactaa	300
gatccttgtc tgtattttcca cagtcatacc taatgaattg ggaagtgggg cccctaaaaa	360
ccaattcaca totatgcact tgtttccact ggatttggca gacaggcttt tttagttacc	420
gtaaccagat cttaagatta attaaaaact acataaagtg cttttaggtc cttagagata	480
catgatataa ataagcggct tatgatcaag aacgataaat acataggtaa aaatagctct	540
agcaaagatg accttatggc tctgagatgg gcaggcaggg carttcttcc ccattacatt	600
cttagtcato ttattcatac ctatttttaa atggagtcca cagactaaag gtcatgttcc	660
gagactgaag ctttcaaagt accctagtgc caatatagac actttcttca gtttatcagt	720
agcttttaaa ctctgagggt aacacagctc actctttctg taatttagtg agcatactcc	780
tatacaaggg aaacttagag a	801

<210> 26

<211> 1746

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (319) .. (319)

<223> BaySNP3843. A319T

<400> 26

cagtataatt ttaaaagtta tggttgtaaa atgacaaaag aaaaaaacta gacatgtact	60
aaagaacaaa acaaaaactg gctgggggtg gtagccca cttgtaatcc cagcacttgc	120



ggaggctaag gcaggtggat tgtttgaggc caggaggtag aagttgcagt gagctgagat 180  
 tgccccactg cactccaacc tgggggacag agtgagaccc tgtotcaaaa attaaaatac 240  
 tacttaggct acattgtggg ggggggtgga agtctatgga ttttgatttc ctttttgctg 300  
 ttttctatct ttggtaacwt gtttatgtaa cttcattttt taaaaaattg ctacattcaa 360  
 aatttcccc aaaaaagaaa cttcatatac aagttagtgc atatacaagt tagaaaatga 420  
 aattttaaaa taccataa gacacatcaa agaataattc tttaaaaatg gtaccagaac 480  
 cctacagaga atgtaaggta ccaaaggatg ttaaagacct aaatagatca cattcatggg 540  
 tgcaaagaag tgatactgta aaaagaaaga aactcaaaag atacctaaag gcaggtgaaa 600  
 agacatttac aacagataaa gggcatataa agaacaacag gaagaaacga gggaaatott 660  
 acggctcagc cactgtcagg gctggggggg tctcggtgca ccctggaagc agctcccacc 720  
 accggggcca cagagaaacc cacacaagcc ccagacacgt ggacaagaat actcagagca 780  
 gcctggctct ccacaacttc tgaccaagaa ccaccggagg cccagcagag cagaacggag 840  
 cagtctgctg tgccgaggtg ggtttctgca gggacatta ttoggctatg aaaatgaact 900  
 tgtggcagcc cctctgcatg ggcaaccctc atgccaagtg agcaacgtga gaattcagca 960  
 aacaccaaga tccagctaca aagctcaaaa caggcaaaac tgagcatgtc caggacacgc 1020  
 acaggtggca aagccataaa gcaaaacgag gacatggtca caggctggga tgtgggtaac 1080  
 ctoccaggtg acacctgggg atggttaagg gctggccagg ttccatttca catgggtgca 1140  
 gcctaaactg catacagctc cttatagtta cccacatgtc cacaggcctc acgcactttt 1200  
 cttctgtgtc acattccaca acaaaagaac accacacaca ggattctggg gaatcccaca 1260  
 ggctggaaga gccaggagcg tggcctcacc tggggttgat ctccagcgtg ggctgcagga 1320  
 gctgtgogcg ctctcctgg gtcttgcca gctgctgcat gcgcaggaag tggcgggcag 1380  
 ccccatctc cagcaggtg accatggcag ggtgggtgtc cagtcggagg gtcacctgtg 1440  
 agcaaagccc ggggttgagg gtgatagagg ttccaatgt gagagggtg gcaggatott 1500  
 accaggggtg aaggtcacc agaccacgag gtagcaggcg gggctcgaag gactcccctg 1560  
 gaccagcgt gctccctccc cattaccac taactgtgg gccctgagct gatgcccac 1620  
 gcaaagatac tgtgcccgag gggctccacc acctggtgc cccgtgctg cctcaggag 1680  
 ctgccgaat ccctgtct ctgctccatg ccagcccacc ctgcatgagg ccccttctc 1740  
 caagtg 1746

&lt;210&gt; 27

&lt;211&gt; 615

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (288)..(288)

<223> BaySNP10749, C288G

<400> 27

tgagaattta tgoggttaga ggcctggcag acctaaggct gtcaggcata tgtggctggt	60
atcatcocta gttggtotto cggatcagaa tactctagaa tctctctaga atcattaggt	120
ccagcoctaga gacaggagag tagagattaa gataactgaa gctctttccc atccaactgt	180
ctctattttt gctacaaaag taagagggaa tcttctgtca ggaaatgtcc agaaatcact	240
tccctgcttc agggttcaat gcatatctct tgaatttaat ttgcaaasca gggccacccc	300
attcccactg cggcatggaa cagctctacc tgacacaaca ttatctgctt cggaaaaccc	360
cttcttttagg tcccctttct cgatcttcag ctccaggtcca taaaaggagt tgttctttat	420
agcatcctga ggatcacaaa gaagtttcag aaatgtggct tttagcaggg agggaaagat	480
aggttctgat tagggaaaga gaagctctct gaattgttga ctctctcttt ccataaatga	540
atctctatat gcttcacata cagacttgaa gtaagctcta ctatagccca gagaatcata	600
ttcctccatt tctc	615

<210> 28

<211> 1302

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (745)..(745)

<223> BaySNP 2203, C745T

&lt;400&gt; 28

```

ccccgtgtgca gccgctgagc gaggagatgc tccttggggc ctttgagtgc agtcctgac 60
agagccgtgg tcctttgggg tgaactacct tggttccccc actgatcaca aaaacatggt 120
gggtccatgg gcagagccca agggaaattcg gtgtgcacca gggttgaccc cagaggattg 180
ctgccccatc agtgctccct cacatgtcag taccttcaaa ctagggccaa gccagcact 240
gcttgaggaa aacaagcatt cacaacttgt ttttggtttt taaaaccag tocacaaaat 300
aaccaatcct ggacatgaag attctttccc aattcacatc taacctcatc ttcttcacca 360
tttgccaatg ccatcatctc ctgccttcc cctgggccct ctctgtcttg cgtgtcacct 420
gtgcttcggg cccttccac aggacatttc tctaagagaa caatgtgcta tgtgaagagt 480
aagtcaacct gcctgacatt tggagtgttc cccttccact gagggcagtc gatagagctg 540
tattaagcca cttaaaatgt tcacttttga caaaggcaag cacttgtggg tttttgtttt 600
gtttttcatt cagtcttacg aatacttttg ccctttgatt aaagactoca gttaaaaaaa 660
attttaatga agaaagtga aaacaaggaa gtcaaagcaa ggaaactatg taacatgtag 720
gaagtaggaa gtaaattata gtgaygtaat cttgaattgt aactgttctt gaatttaata 780
atctgtaggg taattagtaa catgtgttaa gtattttcat aagtatttca aattggagct 840
tcatggcaga aggcaaaccc atcaacaaaa attgtccctt aaacaaaaat taaaatcctc 900
aatccagcta tgttatattg aaaaaataga gcctgagggg tctttactag ttataaagat 960
acagaactct ttcaaaacct ttgaaatta acctctcact ataccagtat aattgagttt 1020
tcagtggggc agtcattatc caggtaatcc aagatatttt aaaatctgtc acgtagaact 1080
tggatgtacc tgcccccaat ccatgaacca agaccattga attcttggtt gaggaacaa 1140
acatgacctt aaatcttgac tacagtcagg aaaggaatca tttctatttc tcctccatgg 1200
gagaaaatag ataagagtag aaactgcagg gaaaattatt tgcataacaa ttctctact 1260
aacaatcagc tccttccctg agactgccca gctaaagcaa ta 1302

```

&lt;210&gt; 29

&lt;211&gt; 813

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (89) .. (89)

&lt;223&gt; BaySNP 1722, C89T

&lt;400&gt; 29

tgttttatcct cctcatgtcc cctccccacc caagttccag cttgcctggg gcttgttctg	60
ggaccctaag aaccccagga tgcccaacayc gccaggccag cagggccaat ggtcatgcag	120
ggactgoggg acaggttccc atcatctcct gtgttagccc attccacctg ggaaaccaag	180
cgactgccgt ggctggctta tttctccctc tgccaacccc catctacaat gttctgggga	240
aaacaatgag aggtggaaaa ggtaacatac aaccacctc caccacatc acttccagt	300
aggcagctaa gtccaccaac agagcgtggg agagtcttcc atccaaaaat cccaacacgt	360
cgcattgcagc gacaggaggc tgtgctgggg aaaccaagg cctggctcag cctccatact	420
ctaagggcct cgggccagaa cgaccacgag aggggagcac ccaaaggcac gcagaggggc	480
ccacctgggt gcactgcaga ggggacagag gggctgtgag tgggaggtgg gccagtgtg	540
ttcaactgcc cctgctcagg accaggggct gctgcagacc cagcccggc tatgcccacc	600
cccgcagggt cagcccagct tctgcacatc agatggagt acgctgacta aaggacctgg	660
acagcgccgg cagatactcc caaactgtc cttctctttg ggagccaaag agaagccacg	720
cagatactcc caaactgtc cttttttttg ggagccaaaa gaaaaccccg gccaggcagc	780
caggcgagcc atttctccta caccaggcag ggg	813

&lt;210&gt; 30

&lt;211&gt; 688

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (639) .. (639)

&lt;223&gt; BaySNP:576, C639T

<400> 30  
 atgggacagc atccctggga cgttcaagta ccacctcgtt ctcccttctc cagccttaga 60  
 gaggggacca gccagagcac ctctgtctgga ctctcagacc tgcctgcttg tctctaccaa 120  
 ccttggcagg gatctaggat ccatttagtg ggatcaggtc ccagtcaata ccattggggc 180  
 tcaaataagt tcttagaacc acagagtota gggccagggt cccaactcat aggtgacgga 240  
 gttcccttca agccacagat tctgtttttt ttgtgtgtgt gtgtgttttt tttttttttt 300  
 atcagagtc cctacctcac gggatatttt tcaatcagtg aacacctcaa gtactagccc 360  
 atgtgttttg agtaaaaagg gctcctttca acgaggatcc ccttctagag gctttgacta 420  
 accagtctct tggcaccctt agaatgaagt tgagagcgtc acagggatgc ttaacgaggc 480  
 cgaggggaag gccattaagc tggccaagga cgtggcgctc ctcaattccc agctccagga 540  
 cccccagggt agtgtcctgc cacatcatcc aggggacctg gggggtggcc ttctcgggg 600  
 cagggtccctg ggacctcttt gcatcccttt tgcaggagyt gcttcaagaa gaaaccgggc 660  
 agaagctcaa cgtgtctacg aagctgag 688

<210> 31

<211> 455

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (337) .. (337)

<223> baySNP: 8168, A337C

<400> 31  
 cccccatac aatacaagat cttccttctt cagttccctt aaagcacagc ccagggaaac 60  
 ctcttcacag ttttcatcca gccacgggac agcatgtctg ggggcaaata cgtagactcg 120  
 gaggtaggca tccgtggggg ggcgcgggct cgggcgtgag gggagtgtcc gcttctgcta 180  
 tctgcctctc caaatatccc gactgctgcc ctggccccag ccctctctcc acttoggagc 240  
 actcctcttg cgttggcacc gctgaggaat gggcctgggc ggggaggtga agagaagcca 300  
 ggaatgtttt atgttttctt aatggagagg gggcctmagg agccctgag ctaggaggac 360  
 acggaaaagg ggattggggg cctgagattg ggtotgttgg gccagggacg cgttttcttg 420  
 atgggtctag gatgctccc tgctcgaggga ccccc 455

<210> 32  
 <211> 650  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (85)..(85)  
 <223> n=Unsure

<220>  
 <221> variation  
 <222> (543)..(543)  
 <223> BaySNP:2109, A543G

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> n=Unsure

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (97)..(97)  
 <223> n=Unsure

<400> 32  
 atgcatgttt ccatagattt tntggactgg tgatcgacaa ataccatgaa gatttggagg 60  
 cctcatatcc cagtggaaga agcanagtta caggganagt caggaggtat agccacctgt 120  
 ttaggggcct gtaaaacctata cataaagaaa atgggcttaa gcagtgaagt ccaagggaaa 180  
 atactgccag ggaactggga gatkgactgt tcttcattcc cagccttctg gttccactga 240  
 gcctagcctc tttctgacat gcagatgaca ctgaaacaca attaagcaga aatacaggct 300

```

ggagaggctg aatgcaccag ggtagcagtg gcaaccagct gtcaactctt attaaacttct 360
gcataaaaaca taccttgagt gcggtttggt atcaattact tgccgaaaag aaacaactgg 420
ggcaaggcaa gaccgcogct catatgaatt agagtgattg gttgattgat cagggcacct 480
gttgtaaatac ataactgttc caaacaatca ctagccggtg ctttaatttg taaacaaaat 540
tctgttcaact gcagaattgc tttaactgaa gatgagcatt tgggttcctt totaaatgaa 600
tctgttggtta ttatgtaggg aagaatgggg cacactttaa agagatgagc 650

```

<210> 33

<211> 600

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (162)..(162)

<223> baySNP: 11637, A162C

<400> 33

```

actcaaacga gccagaaaaa aagaggatcat attaatggga tgaaaaccca agtgagttat 60
tatatgaccg agaaagtctg cattaagata aagaccctga aaacacatgt tatgtatcag 120
ctgcctaagg aagcttcttg taagggtcaa aaactaaaaa gmctgttaat aaaagaaact 180
ttcagtcaga ataagtctgt aagttttttt ttttcttttt aattgtaaat gggtctttgt 240
cagtttagta aaccagtga aatgttgaaat gttttgacat gtactggtca aacttcagac 300
cttaaaatat tgctgtatag ctatgtatata ggttttttcc tttgttttgg tatatgtaac 360
catacctata ttattaaaaat agatggatat agaagccagc ataattgaaa acacatctgc 420
agatctcttt tgcaaaactat taaatcaaaa cattaactac tttatgtgta atgtgtaaat 480
ttttaccata ttttttatat totgtataaa tgtcaactat gatttagatt gacttaaaat 540
tgggctcttt ttaatgatca ctcacaaatg tatgtttctt ttagctggcc agtacttttg 600

```

<210> 34  
 <211> 518  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (109) .. (109)  
 <223> BaySNP:1862, C109T

<400> 34  
 ggggaccacc ctctagttga ggccttgggg gatgaagagg gagggctcag ggccccattg 60  
 cagggccagc ctgtaggggc cgtggggcca cctggatgtg acgtctaayg ctggcgggtgc 120  
 tcacagctcg ccacaggacc ctaaaagccc ctgccagacg agagctcatc ttttccttct 180  
 ttctcttcca gttctgtctt ccattccacc attgctgaat cccgctcacg gcggccctgg 240  
 gctgcagagg gcagatgggt gaggctcggc ccctgtctcc agagagctga agagggccct 300  
 cgccccacc cagcaggagg acagtcatga ggccgactgt ggaggggctc tggacagagg 360  
 tgtccgggga tccctgagcc tggetgcact ctccctcctg gttctttcct tgcgtgcaca 420  
 cgatcagcta togtttacaa agagtccttg gtgttgctg gttggctgcc caggatggga 480  
 gctcctgccc ccacgggaca tgtaaacaaa ccaaggctc 518

<210> 35  
 <211> 1051  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (215) .. (215)  
 <223> BaySNP:11073, C215G



<400> 35  
 gctgcgtccg ggcccccggc tgcggcgcc ctcggcgctc agatcatccg ggcgttggag 60  
 agggaggcag agagcgggtc ccggagaagg aggaggaaga gccgaggact catcgcttcc 120  
 ggcgcctcagc tgtctagagt ccccccaccc cccctcccc aaccaaccgt tccggagcaa 180  
 cagccgcctg aggacccgaa gctgcggggc ggacsagcgc cgagaccact gctctctagc 240  
 tcccgcgggc gctcccgctc ctagcgccgc caccgcgcgc gccgcgcct ctagcgcggc 300  
 cccgcgcagg cgcgctcacg accgcgtgc cccctcccca cccctccgct cgcgccgcc 360  
 cgttggtcc gccgcgcta cagctcggc gggcgcgca gctacagaga cccggatgtc 420  
 gttgggcagg aactgcggtg agggctggcg ggcgggggag ggcgcgccac agatgacgtc 480  
 actgccttac ccagcttctt tctctgcgc tgcgtgtgc gccgccttg ccttacggcc 540  
 tggagacca ggccgaagcc gaaggagcg tccggatccc ggatagcagc caggaccgg 600  
 gccttcacgt tccggcgcca gggactggac agaattgtgc gctattaggt gccagtaga 660  
 tcgacagccc ctcgtgccg gcccttgcc aagtagggac tcggaagcta cccctacggc 720  
 gtcgcgccc ggagccctgg ctctctacc tgctgcaga taaaaacccc actccctgcg 780  
 aagatggtgt aacgcagcc ccgagcacag acccgaagct gtccaccctt cttgggcgcc 840  
 gtcgcggtct ggccgctgc cttcgaaccc atggtgggtc ccaggcagct gccagacccc 900  
 cctaccccag agtccactc ctccagagcc ttctctccc agtgaccca ggaagoccaa 960  
 gcaggtgcca cggccacaca cctcgcgacc caaagggcag agacacaagc acgctaacc 1020  
 cgcccaccaa tgtgcgagtg caactgattc a 1051

<210> 36

<211> 668

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (354) .. (354)

<223> BaySNP:1056, A354G

<400> 36  
 agcctgtctg tctgtctga atgtgggaaa ggacaaggga ccacctaggg taggactcac 60  
 aggcttgctc aggcgcagag ggggatccag ggtaacagca tcagtccctg ctgtgtccca 120

```

gattccaggt ctgaggcagc gaggaccact gggatccata gctccggctg gaagaggcag 180
gcccccatca caggacttct gcaccagcca tgcggggctc agtccaggca gtcagcacct 240
accttgggca ggcaggggtg ggtgccagcg tctccacctt gtgggctgac ctgcatgtgt 300
gtctatgtgt ctgtgtgtat gcacgtgctt gatctgcccc ctgcagccaa acarcaggac 360
ggggcagccg ccatggagat gcagcccttc aagagtgcctg agggcggcga cgctgacgac 420
aggaagaagg ccagcatgca caagaaggag aagtcogtgc tgcagggcaa gctcaccaag 480
ctggctgtgc agatcgggaa ggcgggtgag tgcagcatgt gggaggcagg ggacagggct 540
cacaggggga ccccaggcag agccctgccc catgctoggc ctcagttacc tcctctgcaa 600
agtggggggc ttgaatgagt gcctgaagcc cacctttttt taccacagca cccagtctga 660
gtcctgtg 668

```

&lt;210&gt; 37

&lt;211&gt; 555

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (173) .. (173)

&lt;223&gt; BaySNP:5245, A173G

&lt;400&gt; 37

```

tgagaccgaa tatcggcagt gatagcctat cacttctgct atactctatg cactagaaga 60
agcaagacac tactaatgca gcccaaactc aaggggattg cttaaggcta taatacatga 120
ggagatggag atcactgggg gctgcttaga tgctgcctac cacaggctac atrgctattc 180
ttttacaatc ttgattttta acttacagca acttgctactg gacagactgg aatagagaag 240
ctcctaaaat tgaaacgtca tcttttagatg gagaaaacag aagaattctg atcaatacag 300
acattggatt gcccaatggc ttaacctttg accctttctc taaactgctc tgctgggcag 360
atgcaggtaa tactactgat ggaatgcaaa tagataacct ctcatcacag tgaatgtgag 420
cactaacaga ttttactaca aatatgaaatc ccatcaacta gatctccttt ctttgggtctg 480
taaactttta agtactagta aatttaagta ctagtaaatg agtcttaaaa tgaactttct 540
ggggtttggg tggag 555

```

<210> 38  
 <211> 549  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (464)..(464)  
 <223> baySNP: 8241, A464G

<400> 38  
 aacaataactg ggcagccttt tttttttttt ttttaattgc aacaatgcaa aagccaagaa 60  
 agtataaggg tcacaagtct aaacaatgaa ttottcaaca gggaaaacag ctagcttgaa 120  
 aacttgctga aaaacacaac ttgtgtttat ggcatttagt accttcaa attggtctt 180  
 gcagatattg gataccccc ataatctgac agtctcaa tttcatctc ttcaatcact 240  
 agtcaagaaa aatataaaaa caacaaatac ttccatattg agcatttttc agagttttct 300  
 aaccagctct tattttttcta gtcagtaa acattgtaaa atactgtttc actaatactt 360  
 actgttaact gtcttgagag aaaagaaaaa tatgagagaa ctattgtttg gggaagttca 420  
 agtgatcttt caatatcatt actaacttct tccacttttt ccaraatttg aatattaacg 480  
 ctaaagggtgt aagaactcag atttcaaatt aatctttcta ttttttttaa atttacagaa 540  
 tatttatata 549

<210> 39  
 <211> 757  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (71)..(71)  
 <223> BaySNP:8480, C71G

<400> 39  
gatcctaataa gaggggtgata ggctcagggg gcttaagttc attcattaata gttaggatga 60  
ccaatacatt sttacactat tctcaaaaac tttatggact tttctccctt ttcaaaataa 120  
tgttgacttg tgctatctga aaacacttcc tgcgtttcag actcagcctg caatatgtta 180  
acagccaaca gttgaacaat attctgtgtg tgcatttgta ggcagtaaa ccatttactc 240  
aaagaaacaa aaacccaaaa caacttcccg cctcccccaa tgaagacagc agaagagaac 300  
taactgattt gtctgttgtc tttcctgtca agatcgccct cgcctttgct ttggtcagcg 360  
ggaaggactt tatgtatgag tcatacaaat gttttgccag ggcccgaggg tcagcggact 420  
ctggattcag ctggctgata tcaactggaga tctccgcaa cagcttctcc ttctcggcct 480  
gtggcatccg cccaaacctg atggctatag aggaagagga atgacaggat gaatcattgg 540  
attactactg ctctgaacac aactgtgct ctccagccc tcgttccac acagtagaag 600  
cctcctcct ccactgctct tgagtccctg tttctgtcta ccactttgct catgttttta 660  
tttcacaaaa gtagcacaga ccatcagtaa aaattaaacc gtttaactttc atttttaaaa 720  
gttaatgcat actcctgctg agaaagtga agaatto 757

<210> 40

<211> 1014

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (675)..(675)

<223> BaySNP:118 , C675T

<400> 40  
acaaatttta gtcaatttga aaaatcaaaa actataaaaa actggtatac aggttaggca 60  
tcctaatacc aaaaatccaa aaactgaaat gttccaaaat ccagottttc agagcaccaa 120  
catgacacca ccaggaggta attccatacc cgacctcgtg tgaagggtog cagtcaaaac 180  
ttggtttcag gccaaaggga gtggtccaag cctgtaaacc cagtgccttg gggggccaag 240  
ataggagact cgcttgagtc cagcagttca aggctacagt gagctgtaac ggcaccactg 300  
caataaataa tttatttagt taaaatatta aactaccttc aggctattta agatgaatat 360

```

gaaacatgaa tgaatttcat gtttagactg ggtcccatcc ccaagatata tctctctctg      420
tctctctctc tatatatata tattgcaaaa tctgaatcac ttctgtccc aagcatttca      480
gataagggat attcaacctg tattacttct ccccgcaatg ttctctgcag ttacctgtt      540
tctcccacac acttaaatac tatgtacaac atattaatat atgctatata tttaaagttg      600
ctgattaatg ttattttctaa catacctttt ttggaactgt tttgattctt cttggtggtg      660
ctgctatctg ctttyttaac attggcactt ttcacagatt ttttactttt agaagtagct      720
ttctgtttag gtttttctct tttggtgtc ttttttggtg gctgttaca aagaaagtaa      780
aagtacacat attgatgaga ttcaatgcta tcccatocca tccctctact tcccctatgc      840
cccttaataa tattagagaa aaccaatata tttggtatca gcaattaaaa attctttttg      900
agagatgact aatatacaac aattttatcc caacacaagt ctaagcatga caaatcacia      960
tcacacacac acaagagttg cccatattta ttcaacacta tggataaact acat          1014

```

<210> 41

<211> 739

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (120) .. (120)

<223> BaySNP:738, A120C

<400> 41

```

togagctcgg tacctgccat cttgcogctg ctccttctca acgcacttc cactcactgc      60
caccaacacc aacatgaacg ggagctcaac agcttccact aggtgttcat tgagaagggm      120
acattcctct tcacctcaga gttggtgggg gaaggccac ccagataaga tctgtgacca      180
gatcagtgag gctgtccttg atgcccacct tcaacaaaat cctgatgcca aagtagcttg      240
tgaaactgtt gctaaaactg gaatgatcct tottgcaagt gaaattacat ccagagctgc      300
tgttgactaa cagaaaatgc ttogtgaagc tattaaacac attggatatg atgattcttc      360
caaagggttt gactacaaga cttgtaatgt gctggtagcc ttggagcaac agtcaccaga      420
tatttctgaa ggtgttcata ttgacagaaa tgaagaagac attggtgttg gagaccaggg      480
cttgatgttt ggctacgcca ctgatgaaac tgaggagtgt atgtaggcct ttaaccattg      540

```

totttagcata caagcttaaa gccaaactgg cagaactacg ccataatggc actttgcoct	600
ggttatgccc tgattctaca actcaagtta ctgtgacta tatgcaggat tgaggtgcta	660
tgcttcccat cagagtccac acaattgtat atctgtttgg catgattaaa aggtcgtctt	720
ggtgagatga gggatgccc	739

&lt;210&gt; 42

&lt;211&gt; 3350

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (3116)..(3116)

&lt;223&gt; BaySNP:8148, C3116T

&lt;400&gt; 42

ggctccttac atggtaagaa tcaggatggt gtaacttggg gaaaaataac tttattttat	60
tatttttcat gttgtatctg aatottattg tgcagtcctt tatagattgg taaatatttg	120
agcagttata tattgatacc ttttaattat agattgcctt tgtttttatt cactagtgtg	180
attaaggaat gttgtagagg gaacagataa tagtagtaca tgtatgtgat tcagggtgctt	240
tcaaagtgtc agattacttc ccagtagtaa atamagcttg aagatagtaa aacaggattg	300
caaattcagt aaataaagct ttaagatagt aaaataagat tgcaaattct ttcagatoca	360
ctttataaga gaggctatgt atgagatctt tttttatttc tagttgacct ctttttcttt	420
tctttttctt ttttttaagc gatgaggtct cgtgtgttg cccaggctgg totcaatttt	480
gctggggtca ggcaatcctc tgactttggc ctcttgaag tgctggcatt acaggcatga	540
gccactgtgc ttagccctgt agttgatctc tttttgaaag gaacagactc acttatgcta	600
cttctagata aataagattt agtgaaaacg tatacattgc tgaagactgc agataagaag	660
ccattaggca cagggacttt ggctctaaga gctggcgtct tgetttactt ctcccagagg	720
tcatacagtc ttttctttac ttctaacttt ttcttatggc catgacaagc ataactottt	780
atgtcaattt acccctgtct attaaagggc tcagctgggc atgggtggctc ttgctgttaa	840
tcctagcatt tttggaggcc aaggcaggat tgcttgagcc caggagttca agaccagcct	900
ggacaagaga gtgagaccca gtctcaacaa aaaattaaaa atttagacag gtgtggtggt	960

gtgtgcctgt agtcctagct actcgagagg ctgatgtggg cagatcgttt gagcctggga	1020
ggttgaggct gcattgagcc atgattgccc cactgcactt ccgttcgggt gatggagtga	1080
gaccctgttg caaaaaaaaa agtctcagtg cttggaatca gattggtgca gtagggaaat	1140
tggcccatg tgtctgtttt gttaactgtt tcatagggtg ctgaacgact gtatgagttt	1200
cctgttgctg ttttgacata gtactgtaaa cttagtggct tttttttttt tgggacggag	1260
tctcaotctg ttgcctagggc tggagtgcag tggcactatc ttggctcact gcaacctctg	1320
cctcctgggt tcaagtgatt ctccctggctc agcttccoga gtagctggga ttgcagtcgt	1380
acaccaccac acccagctaa ttttttgtat ttttagtaga gatgggggtcc caccagactg	1440
gccagcctgg tgtcaaaactg ttcttttttt tttgttatgt agaggctgat tatctttttc	1500
attattgaag acatttttaa aaaatgagca actttattat ttttattaac tttgtttgtt	1560
gttgtttgtt tgtttgtttt tgagacagag tottgctctg tggcccaggc tggagtgcag	1620
tggcgcgctc toggctcact gcaagctccg cctccgggt tcacgccatt ctccctgcctc	1680
agccaccoga gcagccagga ctacaggcaa ccgccaccac gcccggttaa ttttttgtat	1740
ttttagtaga gatgggggtt cactgtgtta gccaggatgg tottgatctc ctgacctcgt	1800
gatccaccog cctcggcctc ccaaagtgt gggattacag gcgtgagcca ctgogcctgg	1860
cctattttta tcaacattct aaatagttga aacagaagta tataaagtag gaagtgaag	1920
agtgcocgta caaaggatcg cttattgatc tgctgtctag gtaacagcaa tgtaccaatg	1980
ttaatgtcct gcttttgata ttatattgca gctattaaag acgtcactac tgcggcaagc	2040
tgagtgaagg actgtggaact tcattttatt aatttttaac ttttttgaaa tgagatctct	2100
attgctgagg ctgagtgcag tgggtgtgaat acagctcact gcagcctcga cctcctgggc	2160
tcaagcagtc ctccatctc agcttcccaa ctagcaggga ccacaggtat gcaccaccac	2220
acccggctaa ttttttgtt tttgttagag atggggctct gccatgttgc ccaggttgg	2280
cttgaaactcc tggactcaag caatactctt atcttggcct ccaaagtgt gagatttcag	2340
gtgtgagcca ctacatctgt ctccatatac ttaaaaaatt taacagtttt atttatattca	2400
cacactatac aatttactca cttaaagagt acaactaaat tatttttagt atattcacgg	2460
aattctgcaa ctgtcattac aatcagtttt acaacatttt catccccaga agaaaccctg	2520
aacctatggg ataattagca atcattcccc atttccoctc ctcacccac cctctgctgt	2580
atacaaccag taatctactt tttgttcta tagatttgcc tattctggcc atttcatata	2640
aataaaaaa tacaatatgt tattcttttt tgttgttttt aagagacaga gtcttgact	2700
gttgocagg ctggaatgca gtggggcaat catagctcac ggotgccttg accttctggg	2760
ctcaagcaat cctctcacct cagctgagag ctcttgagta gotgagacca taggtgtgtg	2820

ccaccatgcc cggctaatta aaatTTTTTTT aaaaaacatt ttaaaattgt ttatttatga 2880  
 atcattgcaa agaataaaact gttattttatt tattttattta gagatgagtt ctgttttatc 2940  
 ttttgtcatt tatactctca taotttcagg ctctctTTTTT ttttttttgg cagacagttt 3000  
 cactctatcc cccaggctgg agtgcagggg ctcaatctca gctcattgca acctccacct 3060  
 cctggattca agagattctc atgctctaac ctcccgagta gctgggatta acaggygtgc 3120  
 accaccacac ccagctaatt tttgtatttt tagtagagat ggggtttcac catgttggcc 3180  
 aggtggtct caagctoctg acctcaggtg atccaccgc atcagcctct caaagtgeta 3240  
 ggattacagg tgtgagccat cacacctggc cgactcatat ctaagaaggc tttcccccac 3300  
 ccaaggtcac ctcttgctat gagacagccc aagctggtct tgaattccag 3350

<210> 43

<211> 479

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (263) .. (263)

<223> BaySNP:1657, A263G

<400> 43

ctggcacaag ctaaaacaaa acagaacagc aaaatacctt ttgttttagc tagtgctact 60  
 tttgtacttt tatgtaatta gcattaaaat aatttccaca gcagctatto totatttcat 120  
 aagatctcta ccaagcctcc tagaacattt caaaaaccaa aaacttgcca agaatatggt 180  
 gaaaaccatc aaggaagtca taaccttttag attgaacatg ctgaattatc gcctcctggg 240  
 gacagctgcc agtcagagtt gargcaocaa gaagcagagc cacaccagac ccagaggggtg 300  
 cagacagcag agtattttctg ctctgccagg ctcaagttagt cacgcatttg gcctcctcca 360  
 ctaagatcat gtattctacc agatttogat tcatggagtc caaagatgaa tgaatcaaac 420  
 actgcttaag ggcaatgtat acattgggat tcttccccac ctcttcccta aggtgttag 479

<210> 44

<211> 637



<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (289) .. (289)

<223> BaySNP:533, A289G

<400> 44

```

ggctgagcag agcagcacag ccgccgagct ggcccacatc ctccaggagc cccacttcca      60
ggttctctggc tgctagggct ggggtgaggg agcaggaggt ggggtggactg gggcatgctg     120
ctgttggatg ggccagcagg aagttggatc tgggatggga agagaccggg gacactgccc      180
cattgtccct tctcttccca ccacccccca gtccctctctg gagacgcacg actctgtggc     240
ctcaaagacc tatgagacac cccccccag ccctggcctg gaccctacrt tcagcaacca      300
gcctgtacct ccgatgctg tgcgcatggt gggcatccgc aagacagccg gagaacatct      360
ggtgaggact gggcagggcc agaggtggtg ctggtgaggg tggggggatt gagaataacc     420
aatgaacgga caaaaaaggc caagtgtggt ctgaagatga agatggggcc agctttgtgc      480
aggaaggat tgatgcagca aagggtcggg ggaagacca ggagaccata gacactgcac      540
acacacctgt gtccgcacct ctccagtctg ccacctctc ccctcattag tacctgctgt      600
aagtgaagaa tttaggcaga aggatggagg aggactt                                637

```

<210> 45

<211> 626

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (452) .. (452)

<223> baySNP: 11462, G452T

<400> 45  
 tgctggcttt ttggacaccc actccccgc caggaggcag ttgcaagcgc ggaggctgcg 60  
 agaaataact gctcttgaa acttcaggg cgaagagcag gcggcgagcg ctgggcccgg 120  
 gagggaccac ccgagctgcg acgggctctg gggctgcggg gcagggctgg cggccggagc 180  
 ctgagctgca ggaggtgcgc tcgctttcct caacaggtgg cggcggggcg cgcgcggga 240  
 gacccccct aatgcgggaa aagcacgtgt ccgcatttta gagaaggcaa ggcgggtgtg 300  
 tttatctgca aggtgaagcgc cccttcgctc gaggtgtggt ttaattgtct cattttgttt 360  
 gaaatcctgc ggtgagaaac cagtcgtgtt gagaacaata aaagaccaa aaacgatcac 420  
 caaaaccaac tgtcctgaaa gctactggaa akttgaaaa tgcatgcttt gattaaatgt 480  
 ctcatctcaa gacactggca agttaactta tttagtttgt gccgtgagct ctgggttgat 540  
 tgtgctaata tgaataactg aaaaacattt tatttccta tggttttcct cgatggactt 600  
 cccactatg ggtgaaatga caatgg 626

<210> 46

<211> 2246

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (1960)..(1960)

<223> BaySNP:5717, A1960G

<400> 46  
 tcaactggaaa aaggaattct gattgttcaa aagcacagga tatattaagg gctcatata 60  
 atgcctggca cataagagac ctcagcaaat tacgggcatt catattatgt ttatacagtg 120  
 aaggcatcaa gggtataagc attctotttt ttcttttggg tagactgaag ctcagagagg 180  
 ttgagtggct tacttaaagc tgcacagcta ttagtaggca gatcaagatt agagttcaga 240  
 acttctcaact ccctgoccag tttctgcttt ctttaccctt tgctctttc aagttgtggg 300  
 totgcgggcc aggtgggagg tgctgtctgc aaagggttc cctttctctt tggccactat 360  
 ctggctgggg agaggcctca cctagatgtt gttgaaggcc tgttacagcc gctttattgg 420  
 ggattttctg gcgatgagaa cgtgtgaatg tcctggcctt tagtcaactc cotacacctc 480  
 tgagagtgtc agacaagaga gcccatcaca ctggtgggat tgcaatcttt gcctctacca 540

ctgcttagct gcctttcctt agggcaagtt acttaatggt tctgtgactc agtttccctg	600
tttgtgaaaa gtgaaggtta atagtaacca ccatataggg ctggttagaat ggagtggaat	660
aattcatgta gaataagtat gtataacagt ggctaaaaca tagtcaggct gggcgcggtg	720
gctcacgcct gtaatcccag cactttggga ggccaaggca tgtggatcac gtgaggtcag	780
gagctcaaga ccagcctggc caacatggtg aaaccccgtc tccactgaaa atacaaaaat	840
tagctgggct tgggtggcgg tgccgtgaat ccagctact cgggaggctg aggcaggaga	900
atcacttgaa ccaggaggc agaggttgca gttagccaag atcacaccac tgcactccag	960
cctgggcaac agagtggagc tccgtctcaa aaaaaaaaaa aaaaaaata gccagttgcc	1020
tagaatagaa ccaactaaca gtggttttat ttttactgca aaaaaataaa ataaaaatag	1080
gagtagtgca agcactgggc cacatcacta caaaacaagt gtatctcagc atctcccacg	1140
agaataccac tcagggtcaaa acatgatata gtgaagtggg gatgaaaagg atccaacat	1200
gggcagaacc tggggctctg tgccagtgga gacagoccca gtgtctagca tgagacacgg	1260
ggaatgttcc gttggagggt ggggtatgat actctcctga aagcttcctt ccctccagtc	1320
cagatggccc ctccatccct caacgtgacc aaggatggag acagctacag cctgcgctgg	1380
gaaacaatga aaatgcgata cgaacacata gaccacacat ttgagatcca gtacaggaaa	1440
gacacggcca cgtggaaggt gagggccttt gcccaggag gggagaaaca ctggggaggg	1500
cgggagaagg gaaagcaacc agaggcatto caoctgcaag gcgtcgggcc cttggcaggt	1560
gaccagttag aggtagccac tgggacgtgg tgatcaactag gctgtgtggt cagcaggtca	1620
ctgtcctgtc tcttggtgaa gtaactgagg ttggaagaa tggcgtggct tggccaacgt	1680
gaacagctga ccctgagtc ccaggcaaca gaagaccctc tgggcaggga ggggttgaaa	1740
ggccactggg aagaaggttt tcaaaagtca tgaaagtttg gggttatttc ctgagaggaa	1800
tctcatctgg acacacatgg aggotcagac agagctgctt ctaatgagtc gggggtgcgc	1860
ccaggccagg gctcgttccc ctgcctccac agagcccaga acagaaacca cagaaccaac	1920
cccacacctt cagtctagaa atggggcaac tgaggctagr agggaggtgg gccagtgggtg	1980
gagccaggag cgggccttgg ggtcctgaac cccattctc agggtcaga gtccagtcgg	2040
cctgcactgc gttcctaaaa aggccacaat atgggtgcaa gctgcccag aagggtctggg	2100
agctgagaag gctcaaaaata ggggtggaca ggtggcttca gggttctggg cctcagtgtt	2160
gtcaatgtca ggggctgcac tgacagggtg agtccccggt gccatccgaa gtgctgtccg	2220
tgggtgggcc ctcaggaggt atccac	2246

<210> 47  
 <211> 472  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (302)..(302)  
 <223> BaySNP:2376, C302T

<400> 47  
 ttttctgttg ggcccactta gttattgggc tcagcagatc tattcactgt gaaaatatca 60  
 aacgatagag cagggcagga ctatttattg gccttatagt ctattottat caaaatgttg 120  
 cttttggata taaaataata tccacgctga ttctgaagat ttgaatgcc ccagaaaata 180  
 tttaaatcta agagaaaagg aagaaagaac agcgggtttt ctggctccag tcaaaaacac 240  
 tgttttggac acataagtct cttctccca gtcttacctc catccagtg ataaaccggg 300  
 cyacatcctg tcccaccagt ttggtgtagc ccgcgacac tgggtaatgc tctgagccc 360  
 gtgacagoca gtccaccaca atgacattgg agtctggttc tctctgtac agggcggcca 420  
 caagttttgg caccctaactc tcatacatc ctgttacctg aagatgatga ca 472

<210> 48  
 <211> 590  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (377)..(377)  
 <223> baySNP: 11558, A377C

<400> 48  
 gagttcaaga ccagcctggt caacatggtg aaactgtgtc tctactaaaa atacaaaaat 60  
 tagccaggca tgggtggcac tgctgtaat ccagctact cgggaggctg aggcaggaga 120

atogcttgaa	cctgggaggt	ggaggttgca	gtgggctgag	atcacgccat	tgactccag	180
cctgggcgac	agagtgagac	tctgtotcaa	aaaaaaaaaa	aattatgaaa	aaagttatgg	240
gattaaagaa	agtcaggata	aaaattttta	aaagcaggcc	actgtcagca	aagcctggag	300
aagtggggcc	ggaggctcog	cccccatcat	gtgcctgcc	ccccttccca	gtcatccott	360
tactcttaca	gtagcamata	agaccctgt	ctaattggggg	gagacaaatg	tgtagaccct	420
tagccacctt	ggccagggct	gactccttaa	atttctggat	gatgatgatt	gttatttaat	480
agccagaggc	tcataataatt	ggcctotttg	gaagaggcct	catggcctcc	ttactctcac	540
caaagcaatt	tttcctcag	gggggctccc	atcttcttac	acagagaggc		590

<210>	49
<211>	603
<212>	DNA
<213>	Homo Sapiens

```
<220>
<221> variation
<222> (113) .. (113)
<223> baySNP: 10785, C113T
```

<400>	49						
caatataaatt	gggactaata	gttaataactt	caacgcgata	cacagattca	tgtcctaate		60
ttgatgtata	gccaaaggcct	ttoatttgag	octaagtcta	ctgcattatt	aaygattttac		120
aggttcaatt	gtttaaagtg	gaataagaat	ttcaatctat	tgggtataaca	atatatgagt		180
gtaaaatcct	totagatttta	tctgatttcc	cctccctaca	gtcttttttat	tgctgatctt		240
acaactaatt	ccacagcaat	gttttaatga	ctcatcttta	ttgaatcaaa	gtgaagtgcct		300
tagcattcag	ctaaagaaaa	gatcatagcc	cactggggag	attaggaaag	gcttcacaga		360
agtggcattt	gagctacgcc	atgaagataa	gttcctaagt	atatctcaga	ggcaataacct		420
taggcaacaa	aattatctgt	ccaagtgacc	tccatgggtat	ttccccctcca	gcacctcaat		480
ctacctcaac	tacgaogtta	gottctacca	tgacgaggac	agtacctgcc	accacaagag		540
cccccgggac	caccgtccac	agatccacct	accagaacca	cagcacagag	acaccaagcc		600
tga							603

<210> 50  
 <211> 503  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (415)..(415)  
 <223> BaySNP:2085, G415T

<400> 50  
 gggcagtccg tatggtggtg gttatggatc tgggtggtgga agtgggtggat atggtagcag 60  
 aagggttctaa aaacagcaga agaggggtac agttcttaag aggggagaga gcaagaagtt 120  
 gttaggaaag ctgcaggtta ctttgagaca gtogtcccaa atgcattaga ggaattgtaa 180  
 aaatctgcca cagaaggaac gatgatogct agtcataaaa gttactgcag cttaaacggg 240  
 aaacccttct tgttcaggat tgccatagcc acagtttgca aaaagtgcag ctattgatta 300  
 atgcaatgta atatcaatta gatgtacatt tctgaggtct tttatctgtt gtagcttttt 360  
 cttttcatta catcagggtat attgcactgt aaattgtggt agtgttacca gaaakaaaaa 420  
 attaargaat ttttaacttt tcaaaaaaaaa gaaaagaaat aagatttctt taagttcttc 480  
 agtgtctctg attctaaaag agg 503

<210> 51  
 <211> 385  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (211)..(211)  
 <223> BaySNP:614, C211T

<400> 51  
 tgccttatac ttctaactc ccagtgggcc tgaatagaca ctggccagat tttcaaagta 60  
 gcttcttgaa gatggatgat gatctgttta gaatgatcca ttcacctgtt ctgtttcagg 120  
 gtccaaatca gtatcataaa aacagggctg ggtggggagt ccattgtgct catcgttcct 180  
 actaaaggt acagaaaacc agcccgatg ytggcatgga tgttgcaat gggcagaatg 240  
 aatcctgtag ggacaccttt tcgctctggg ttgtgagaca aggacaagtg tgttttggcc 300  
 atgcagatgg ggagattccc aaagccctgc tttgtgtaga cttcagcttt gtgttgagct 360  
 ttgaggagta attcaatggt gtctg 385

<210> 52

<211> 455

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (199) .. (199)

<223> baySNP: 6396, C199T

<400> 52  
 taaaatgtgg gtcagacgtg tttggtttta taacctttaa aaggtgagtg agtccaggtc 60  
 ctgggtgaacc ctttatccag ggcaaaggga agtagtaatt tgctgcctca ctcacgtagg 120  
 tataagctag tttatttgga taaaataagt tcactttotc tottttagagc aataatttta 180  
 ttcottgaga aacagttgyc cttgctctgc tcottgtttc ttctctgag ctgaggctcc 240  
 tgccttgacc tttotTTTTA tagaataaaa ggaacataga taatttaaag acagacggga 300  
 tctctgagat ctactaattt aattttgctt tgtttttcag gaatgagcaa ttggtgactc 360  
 agtgagttag agcattatca atgcaccagt aaaagatTTT gtattagaat ccagttttc 420  
 ctgcttggtg gttcagtga ataccctatc ctata 455

<210> 53

<211> 618

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (93)..(93)

&lt;223&gt; baySNP: 9940, C93T

&lt;400&gt; 53

```

cagcatctcc tggaagaaca atttcttcca ttctccagca accttggcca cagacagtgg      60
ctttcttccag aatccaaaag aattctgtta acyacctatt gggccctgac tgattacttc      120
tttctttcat gcacttatgt ttgccctgaa cccacagata tttatttcac atcagccatc      180
aatgaatct tcagagaagt tcaattttca tgaccattct gaataaaaca catgactact      240
atagtagaga acttattgga tgaaattttct aatcacacac acttccttc accttcagtc      300
aaaaatcata gcaaaacact gtgaaacaaa gaggagaaac agcactttaa acttttgcca      360
ctgtattaaa tgattatata atacaatgac cccaatgttt ctgtattcac aaaatgcac      420
aactcactcc gctattttctg acaatgacag acttagaaag acaaaagagg ccaggtagcg      480
tggtcacac atgtaatccc agcactttgg gaggccaagg caggcagatc atgaggtcag      540
gagactgaga ccattctggc taacacggtg aaaccctgtc totactaaaa catacaaaaa      600
attagccggg catggtgg                                     618

```

&lt;210&gt; 54

&lt;211&gt; 582

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (194)..(194)

&lt;223&gt; BaySNP 2353, A194G

&lt;400&gt; 54

```

cctccacagt atacagaaga cgacgtgaaa tttgatotgc aagaaaactg agtccatatt      60
cacatatgta tcaaatttgc acttcattta gaagtgtctg tcatcaagta cagcactgaa      120
ttgaaactga aaacaagagt caagaaagag caaagtoagc catctttata ttccacatga      180

```



```

atcctttccc ttttgggtct ttttggtttc tcttcagaaa agacaaaaag ctgagctgta      240
taaacacctg tgggctgggg gttgagggat aaatgagggg cgaaatggaa gctgaaggaa      300
ctgttggtca ggtagaaatc ttcccagatg cactgaagga aacacacttc atgtttgacg      360
taggaggtgc caccacacaa aacgtttcat ggaaggattt aaaggatctc atgattttta      420
gtattccaag aattttcttt caccaagggc gatttaatat gggtcattca tactgaaaga      480
aaaacaaaag ataataagag tttaaaaatt gcaaaaacttg gagtgttagt agtaaaggta      540
aatattcatt agagatgaga agaggagcaa ggaaatgctt tc                          582

```

<210> 55

<211> 606

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (513)..(513)

<223> n=Unsure

<220>

<221> variation

<222> (175)..(175)

<223> BaySNP52, C175T

<400> 55

```

ttgaggccag gagtttgaga ccagcctgga caacatagca agatcccacc tgtagtccta      60
gatacttggg agagtgagga gggaggggta cttgagccca ggagattaag gctataatag      120
tgagggatga ttgcaccact gcactccagc ctgggcaaca gagtgagacc ctgtytctaa      180
aaamaaaaaa aaattattaa aaaaaaaaaa gttttcttaa gagtccagac ttgtgaattg      240
ccagattagt gtaattttta aaatatgttt ctattataaa ttaccatac tcataaaaaat      300
ataaatcaat ttattacacc ctctagaatt cactattaat tttcaacatt tttttcattc      360
tttttccatg catatttttt caoaattcta tgcatasttt tgcattataa aatattttctc      420
aatataaaat cttcttcaag gccaggogoa gtggctcatg cctgcaatcc cagcacttta      480

```

gaaggccaag gcgagcagat cacttgaggt cangaattca agaccagcct gaccaacatg 540  
 gtgaaacccc ttctctacta aaaatacaaa aattagccgg gcatggtggt gcgcgcctgt 600  
 aatccc 606

<210> 56

<211> 525

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (210)..(210)

<223> BaySNP:1757, A210G

<400> 56  
 vttctggaat gcctctcttg gcacccctgc cccaacaggc tgctgggatc tgcacgtgga 60  
 atcacagggc tggttgcatg caacggcaaa gggcatgctc ttctgcctgg gggagggcct 120  
 cttgtccctc ccagcaggtc ccgggacagg gctggcagcc accccagcac caaaataag 180  
 atgacaaaca agaggaaaca aacccaaatg raggagagcc atccgggctg gaggagggca 240  
 gaggtccccc aaggggatct ggggagggct tcaacttatg aatgcatcag gccttggaag 300  
 acgtggatgg aagaggcgag ggcaaaagga agagatgagg ggcattgaga gagactcagg 360  
 gaagaaggag aaagagcaat catgcagctt gggacaaatc ttttgttgct ttatcagatt 420  
 ctcaagtcaat caattggtgt ttgctagaac cggggtacgc aggggagtgt tgaagagaga 480  
 gtgcgcgcgc gagaagagag agatcaagag aacgggcatc gccag 525

<210> 57

<211> 663

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

&lt;222&gt; (284) .. (284)

&lt;223&gt; BaySNP1524, A284C

&lt;400&gt; 57

```

ggtgtggtgg cacatgcctg taatctcagc tattcaggag gctgaggcag gagaattgct      60
tgagcctggg agacagaggt tgcagtgagc agagatcgcg ccactgcact ccagcctggc      120
cgacagagcg agactctgtc tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agaaaagaaa      180
agaaaaagaa aaagaaaagg aaaaagaaaa ccagaagtag gagcagcctg aagaaatgac      240
agggagttga tttccactg ggagccctct caaagccac acamccgct gcctggggta      300
acagtatctc ctgggacatc ctgcaccctc ccaygctccc ccctccctac agtagtgaaa      360
gacctaggca ggatgacccc agctcctctg tgagaatttc acaccctagt gtgaagtcac      420
agccttgtaa ctttcccttt aagaactgtc agagctgggg aggctggcca agctcaggct      480
ggaggtgggg acagagggaa gaaagaaaaa aaaaaaagag agagaggcag gaaaagtttt      540
ttcagaggaa aatgcagggt ttgtccttca cctgaagtc agatcttgct ttataaaaac      600
ccccaaggct gcggagaagc atatctggtg ctctgatgg gcggccagtc tgggcccagc      660
tcc                                                                                   663

```

&lt;210&gt; 58

&lt;211&gt; 921

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (133) .. (133)

&lt;223&gt; baySNP: 4912, C133G

&lt;400&gt; 58

```

cccttcattg oggggggctg cgggccaggc ttcactgagc gtccgcagag cccggggccc      60
agccgcgtgt ggargggctg aggtcgcct gtccccgccc cccggggcgg gccgggggcg      120
gggtcccggc gggggcggagc catgcgcccc cccctttttt ttttaaaagt cggctggtag      180
cggggaggat cggggaggct tggggcagcc gggtagctcg gaggtcgtgg cgctgggggc      240
tagcaccagc gctotgtcgg gaggcgcagc ggtaggttg accggtcagc ggactcaccg      300

```

```

gccagggcgc tcggtgctgg aatttgatat tcattgatcc gggttttatc cctcttcttt 360
tttcttaaac attttttttt aaaactgtat tgtttctcgt ttttaatttat ttttgcttgc 420
cattccccac ttgaatoggg ccgacggcctt ggggagattg ctctacttcc ccaaatact 480
gtggattttg gaaaccagca gaaagaggaa agaggtagca agagctccag agagaagtcg 540
aggaagagag agacgggggc agagagagcg cgcgggcgtg cgagcagcga aagcgacagg 600
ggcaaagtga gtgacctgt tttgggggtg accgccggag cgcggcgtga gccctcccc 660
ttgggatccc gcagctgacc agtcgcgtg acggacagac agacagacac cgtccccagc 720
cccagctacc acctctccc cggccggcgg cggacagtgg acgcggcggc gagccgcggg 780
caggggcccg agcccgcgcc cggaggcggg gtggaggggg tcggggctcg cggcgtcgca 840
ctgaaacttt tcgtccaaact tctgggctgt tctcgcttcg gaggagccgt ggtccgcgcg 900
ggggaagccg agccgagcgg a 921

```

<210> 59

<211> 3051

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (368) .. (368)

<223> BaySNP: 6957  
C368T

<400> 59

```

gggtccaaac cagggctgac tcctgtgtc ccctgacccc tggcctgcgc tgtttatgtc 60
actgtctgta tcaaatgaac tctcctttcc cgctcaaatt tgcacatttt aacaggaaac 120
tttatctcac cagggaaaact ggaaaaacca tgtcactttc caagtattag aagagataac 180
gggacaagca gatccaggaa aacaaaaccg ggatatgaaa tcccagcccc ggggtctggc 240
aagggcgggc gacattcacg gcagctcagc ctcagcctga ggacaggaca gacgagggct 300
gagtgygtaa gtctaacaag gtgggcccac gctgacaggt tggacacaga gccagacttg 360
tgtcccycc aaccagaaga ggggtccagc ccacagtccg cctggagggc ttctgcagg 420
aggtgtctgg gagcccacag tcagcctgga gggcttctg caggaggtgc ctgggcagag 480

```

cccctgagca ggcagaaggt gggtagtgga gacccagagc agctcagttt cagcacctga	540
gaagcaggct gccctgggga ggggtgaagc tgaagcctct gaaagcaaac taggcctcaa	600
gccaggctctt caccctocat cgaggggcct gagcctgtgc ccactagggc cgcgtgaaaa	660
gaacaccagt gtgcccagcc cccacggcca gtaactccca ctgccttcgc ccagggtgtct	720
gaccatccac ctctctgcag acagggccag gcccgctctca gccccacctc ggtctgaaca	780
tcccgctccag cccagggaca cagctgggtgc ttaatgtttg ctggaattaa gatgcacagt	840
ggggccaggc gcagtggctc acacctgtaa tcccagcact ttggaaggca gaggcgggcg	900
gatcagctga ggttgggagt tcgagaccag cctaaccaac atggtgaaac cccgtctcta	960
ctaaaaatgc aaaattagcc aggcgtggcg ggcacctgta atcccagcta ctcagaaggc	1020
tgaggcagga gaatggcgtg aaccogggag gcggagcttg cagtgcagctg agatcgcgcc	1080
accgcactcc agcctgggcg acagagcgag actccttctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1140
aaaaagacgc accgtgggat ttttgccctc ctggttcaca ggtgaggaaa ctgaggccca	1200
gggagtgggt aacactcggc tcattccaag gccccaaac caccagaact gccccacct	1260
gtccatacct tcctttttta gacagattct cgtctctgtc cccaggctgg agtgcactgg	1320
cttgatctcg gctcactgaa acctccgcct cctgggttca agcaattctc ctgcctcagc	1380
ctccccagta gctgggatta caggcgcccg ccactaatcc acctaatctt tgcattttta	1440
gtagagaactg ggtttcgcca tcttgccag gctggtctca aatctctgac ctcaggatgat	1500
cctcctgcct cggcctccca aagtgcctgc attacaggctg tgagccccac ccacgcccag	1560
catgtccatg cctttatttt tattttattt tttatttttt gagaccagct ctcactctgt	1620
tgcccaggcc agagtgcagc ggtgagatct tggctcactg caagctccgc ctcccggtt	1680
cacgccatto tcctgcctca gtctcatgag tagctgggac tacagggtgc cgcaccacg	1740
cctggctaata ttttttgtat ttttagtaga gacgggggtt cactgtgtta gccaggatgg	1800
tctcgatctc ctgacctcgt gattcaccca cctcggtctc ccaaagtgc aggattacag	1860
gcttgagcca ccgcgcctgg ccttctctc cctcagcctc cggagtagct gggattacag	1920
gctgggcacc accacaccag gctaattttt gtatttttag taaagatggg gtttcaogat	1980
gttggtcagg ttggtctoga acctctgata tcaagtgate ctctgcctc ggcttcccaa	2040
agtgcctggga tcaggggtgt gaaccacgc acccggcctg tccatgcctt tacacgcct	2100
gcccaggagg gaagtccatc ccgaacaccc ccaacgtgct ttcttcaaag caaatgggca	2160
gaactgggca gggaggggccc cccacggggt cagaaccag cgtctgggaa gggcctgcga	2220
ggtccgtgtg atccggccgg cctccgcct ctgggcacct tcctgggcca gggcagacgt	2280
ttggaatott ggtcgtcact tcctccacc ctgacctgc tgccccag cagagcctgg	2340

```

gctcccgcc cgccggaaac tccaggcctt tgggtcccagc cccacaggg attgccactt 2400
tccccatcct gtcccccttc tgcctccgcc cgagcttctt gggggcccag ctgctctgca 2460
tccatcccggt tgaaccatg ggagcgcttg ccgcgcagct gggctggcgc caggaagccc 2520
ccagggagggc caatgcgggc aacacccagc tccagggacc cagagctcg acgtcacgtc 2580
ccccgctggc cagctccagg gacccaggag ctgacgcca cgtccctcgc tggctcaaac 2640
gagggcggtg ggaagggaaa ggggtatctc cctgcctgag gccacgcagc cagcctctgc 2700
ccccagcaag ctgccccaga ccaggtgga tgcccaacc tgatctgtcc cgtcctgcgt 2760
ccccctcaaa gcatgttggg tcttggcctg ccggtccac gcatctcct caaagcacac 2820
tgacgactct tcccagccca caccctcccg ggagccagcg gccccgagg cccacccag 2880
cccggtggca cccacgtgc agccccacc tggacaccga gtctccagc agccgtgtct 2940
tctgctcgtc gtctgcac tgcctctca ggtctctac cccctctgag gccgaggacg 3000
gcgtccctc cagcagccag cgtcccgca gtgccttga ctgagcagca g 3051

```

<210> 60

<211> 538

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (181)..(181)

<223> BaySNP:8816, C181G

<400> 60

```

gaaaaggggtg tagcacctgg gaaaggcgat caactcccag tcaggagacc cacggtgata 60
acaccagtca gaogatcaca ccatggaagg gtccaatgag atccaatgga aagacttaga 120
acatotaagg ttgggggagg tgcaaccttc tgctattcag cccctctgct ccaagcggaa 180
scttttttct caggaggtaa totctaataa caagcagagt gccctctgga gcctcctcgc 240
tggatatctc gtgcctggac agagggggac acaccacagc acaaacacgt ggcacagact 300
caatcccaac acacagccag tcaacgagcc tctggccctt tctctgggt cctgatacag 360
agctggcagc gagggcctct gaagaggtta caggagccc aaggagtggt caggtagagg 420

```

cagcaccagg tcccgaggagg acagatgagg gatccctagt aaacagctcg tggacgcact 480  
 tgactagcag ttogaaagca aaaagagatt cggattacaa gagacttttc ccttgcaa 538

<210> 61

<211> 833

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (166)..(166)

<223> BaySNP:1062, A166G

<400> 61

cctgctgtgc aagaaggaaa ttcacactac accaatgtcc cctgaggcac taagccactc 60  
 acatccrtrtt ttcttttttca gaacaataaa tctgagaaac mctgtgtctcc agcagggtgct 120  
 ggagggaagg aatgagggtcc tgtgctgttt gacacagaag atcacracga tgcagaagtg 180  
 tgtgatctct gagcacatgc aggtcgagga gaagtgtggt ggcctcgtgg gcatccagac 240  
 caagacgggtg cagggtgogtg cagtcgggct gccatgcgtt catggctgag cagtcctgga 300  
 gaccttggtt gggggcctct ttgggtggtg tcttcattag tcaggactct ttctgtagca 360  
 agttaacaga aacccaactc acgttgtctt aaatgagcaa gagtgtattg gctcatgtag 420  
 ctgaaacact tggggaaact ggcctcagtc actgctggat ccaggccttg aggatatagg 480  
 gagctgcttt ccttgggttg atgcccctct agatgggctc tccctatggt gctggcagct 540  
 ccaggcttgc tcttgatttg ctgcaactcc aggggtgagg ggggcctagg actgggtctc 600  
 accagaccgt cccgggatat gttcattcct gaagcagggc agggttgcag gcactcgaat 660  
 gggccaggcg ggctggcgtc aggtgctctt tctgtgggcg cagatgtttc cccaagaaaa 720  
 tgaacacaca gcactgatca ggccaaatgc agaaaatccc tagagccttt caagctgggc 780  
 tttaaatga ttacttggaa tagctgctgc aaatcctttg tgggttgagt tag 833

<210> 62  
 <211> 593  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (479) .. (479)  
 <223> baySNP: 2463, C479T

<400> 62  
 ggaaccccc gagcgccctg cagaagcagc agcctottga ggggagggtc tccccacct 60  
 cgggctggac aaagacagot ttccccacg tccctctggg ttctctagag caacagcaat 120  
 acccgcccg caggggtgtg gcttagagcc ccgcacctcc tcgccgcgcg gcgggcctga 180  
 ottotagcca cgggtctccg cagttggccc agcgttcgg gccggtgttc acgctgtacg 240  
 tgggctcgca ggcgatggtg gtgatgcacg gctacaaggc ggtgaaggaa gcgctgctgg 300  
 actacaagga cgagttctog ggcagaggcg acctccccgc gttccatgcg cacagggaca 360  
 ggggtgagtc cgcgtccctg gcacggagcg gggggtgcat aacacgcccc gggacagtta 420  
 cgggcgctag ccacgtggc gatggccaaa taataaacta acagtaatat tataagtaaya 480  
 gcatccgaag gatgagatca ggattagggc gatggcccc gcgcgttgcc tgoggagcga 540  
 ggcgcactga gtcgccagg aatccggcct ctggcgact gtgcgggaga gtt 593

<210> 63  
 <211> 634  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (187) .. (187)  
 <223> BaySNP4527, A187G



<400> 63  
 ggggtttcctc tgcccaatcc tcccaccttc ccccttcaaac ttaaactcga gcctgctgct 60  
 ctccggccta gcattgctct tgccatggct gtcagtgatg ctgacatgcg aaagcagata 120  
 aagcatatga tggctttcat tgaataagaa gccaatgaga aagcagaaga aatagatgca 180  
 aaggcaraag aagagttcaa catagagaaa ggtcagcttg tggaaacca aagactaaag 240  
 attatggaat atcatgagaa gaaagagaaa cagattgagt agcagaagaa aattcagata 300  
 tccaatttga tgaatcaagc aaggctcaaa gtcctcagag cgagagatga ccttatcaca 360  
 gacctactaa atgaagcaaa acagagactc agcaagggtg taaaagatac aaccaggtac 420  
 caagtgctgc tagatggact gggttctccag gggttggtacc agttgctgga gcaccgaatg 480  
 attgttcggt gcaggaaaca agaccttct ctggttaaagg ctgcggtgca aaaggcaatc 540  
 cctatgtaca aaattgccac caaaaacaat gttgatgtcc aaatcgacca ggagtcctac 600  
 ctgcctgagg acatagctgg tggagttgag atcc 634

<210> 64

<211> 586

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (274) .. (274)

<223> baySNP: 11531, A274G

<400> 64  
 ccaggggctg gggaaggggc gagccccgtg gggcctggag acagctgagt gactgtgtgc 60  
 ctctcccca ggctggaatg agctgctoat cgcctccttc tcccaccgct ccatcgccgt 120  
 gaaggacggg atcctcctgg ccaccgggct gcaogtcac cggaacagcg cccacagcgc 180  
 aggggtgggc gccatctttg acaggtgggg gtgggtcccg gaggggagag ggcgcttcgg 240  
 tcacctccgc caccaggcca gctgagttca gccrccttg ccccggtgca catcctgct 300  
 agtattatct cagtgcata aggggtgcaca catggaaaa gagaaaagca tgaggaggag 360  
 gctcagagcc ctgtgccagc cctgcctctg gggcatctgt aaccacagg agcacttggc 420

ctatctccct ccattctcttc ttttttcaag atcccatgta tttatccgtg ggaaggaaag 480  
 cttegtttct ttttaaagt attataccgt agatgcagtt ttgtaaaagt gtcaattcca 540  
 gttggcatgt cgcaggctgc ttgaggctgg caoggtaatg cagtgg 586

<210> 65

<211> 721

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (50) .. (50)

<223> baySNP: 11536, C50G

<400> 65

tgctgggacc cacctcccc tccccggcca catgcoggt cctgcccc acccgggtct 60  
 ggtgctgagg atacagctct tctcagtgtc tgaacaatct ccaaaattga aatgtatatt 120  
 tttgctagga gcccagctt cctgtgtttt taatataaat agtgtacaca gactgacgaa 180  
 acttttaaata aatgggaatt aaatatttaa gagctgactg gaagctgact cagttacttg 240  
 catgtttttc ctggggctga cagggtcca cgcctcctcc acatccagta ctggagggca 300  
 aaggaggctt tgggtccaa aaccctccc tgccctccac togetttgct caccgcttgt 360  
 cagtcagggtg gacgactatg ccatttcgc cctgcagaga gaatttggg tgtgagggga 420  
 caaaggactt gtggtgccc ggccacact ggtggagcac ttggggtctg gggaagggga 480  
 agggccctgg aggaggcgga tgcaggactc aatagatcaa agccagtttt tcatcaccac 540  
 aagagatcac ggctttctc tcttttctg ccaccagct ctctcctgtc tttcctgagt 600  
 gccatctccc cagcgtcca gtgcagcca gccccggca gccatgggtt ttgtttgcag 660  
 tgtgaggcca ggtcagggtg tgtaacagat tatgtgttta gtcaggaaaa aactacagct 720  
 a 721

<210> 66  
 <211> 899  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (173)..(173)

<223> BaySNP:10811, A173G

<400> 66  
 cctagactca gatggtgaga gacaaccctt tcccttctct ggaatccttc agatttactg 60  
 aagtgcgagg tgttggaagt cgtcaattct gtgaaatgta gaagatggat tggtttataa 120  
 tttagggtgt agagtcaaac caatgtgagt ttcagttcca gctotaccat gtrgcagcat 180  
 tgcactcttag gctacttaac ctttgtgagc ctctgatcac atgatttagt gccacacctca 240  
 ccaggctggt gtgaggaata aatgaggcag tatgtagaga gcaactgttg catggctggc 300  
 ccttagtaac acttattctt tgtgtataat aacatggaca attgtagtgc cttctccctc 360  
 tcagcactgt ggctttgcat ccaactcagg ttttgggatt tccttacaca ttttttcata 420  
 taaactcagg aggttcccaa gggaacacac tocaagaatt agatgaaaaa aactgcagaa 480  
 aaatccacct cacatgaaaa tctctgtatt taatattttt aaaaaattac cactgtgttt 540  
 gttgcagctg tgacctctac aagttocaga gactactctc tgacttttgg tgcaatcaac 600  
 caaacatggt cctaccgcat ccaccagaac atcaacttacc aggtgtgcag gcacgcccc 660  
 agacacccgt ccttccccac caccagcag ctgaacgtgg accgggtctt tgccttgat 720  
 aatgacgaag aaagagtgt tagatttgct gtgaccaatc aaattggccc ggtcaaaggt 780  
 aagggttcct tttttgttgt tgggtaaaaa tgacatcctt ttaagtagag ttagaatgat 840  
 tcacagaggt tactaagggt tacctagtgc catgctgtgt tatgtgctag gtataagga 899

<210> 67  
 <211> 2956  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (541)..(541)

&lt;223&gt; BaySNP:288, C541G

&lt;400&gt; 67

cgccagcgtc ctgctgaagc actcaaaggc cgacggcctg ggggcagca gacacaggta	60
tgccgagcag gaaaacggaa tcaaccaggg gaggcccag atgctctctg agaatggcga	120
actgaagttt ccagagaaaa tgggattgyc tgcagcgccc ttctcacca aaatagaacc	180
cagcaagccc gggcaacga ggaagaggag gtggtcggcg ccagagagcc gcaaaactgga	240
gaagtcagaa gacgaaccac ctttgaactt tcctaagcct tctctaattc ctcaggaggt	300
taagatttgc attgaaggcc ggtctaattg aggcagtag aggcagcgtg ggggaaagga	360
aacgtggctc tcccttatca tttgtatcca gattactgta ctgtaggcta aaataacaca	420
gtattttacat gttatcttct taattttagg tttctgttct aaccttgtca ttagagttac	480
agcaggtgtg tcgcaggaga ctggtgcata tgcttttcc acgagtgtct gtcagtgagc	540
sggggggagg aagggcacag caggagcggg cagggtcca ggcatccccg gggaagaaag	600
gaacggggct tcacagtgcc tgccttctct agcggcacag aagcagccgg gggcgctgac	660
tcccgtagt gtcaggagaa aagtccctg ggaaggccc tgcaggggtg cagggttgca	720
ogcatgtggg ggtgcacagg cgctgtggcg gcgagtgagg gtctcttttt ctctgcctcc	780
ctctgcctca ctctcttget atcgccatgg gccggggggg ttcagagcag tgtcctcctg	840
gggttcccac gtgcaaaatc aacatcagga acccagcttc agggcatcgc ggagacgcgt	900
cagatggcag atttggaag ttaaccattt aaaagaacat tttctctctc aacatatttt	960
acaataaaaag caacttttaa ttgtatagat atatatttcc ccctatgggg cctgactgca	1020
ctgatataata ttttttttaa agagcaactg ccacatgcgg gatttcattt ctgcttttta	1080
ctagtgcagc gatgtcacca ggggtgtgtg gtggacaggg aagccctgc tgtcatggcc	1140
ccacatgggg taaggggggt tgggggtggg ggagaggag agagogaaca cccacgctgg	1200
ttctgtgca gtgttaggaa aaccaatcag gttattgcat tgacttcact cccaagaggt	1260
agatgcaaac tgcccttcag tgagagcaac agaagctctt cagcttgagt ttgcgaaatc	1320
tttttgtctt tgaactctag tactgtttat agttcatgac tatggacaac tcgggtgcca	1380
cttttttttt ttttccagat tccagtgtga catgaggaat tagattttga agatgagcat	1440
atattactat ctttaagcat ttaaaaatac tgttcacact ttattacca gcatcttggg	1500
ctotcattca acaagtaact tatotcactt taaactcttt ggggaaaaaa caaaaacaaa	1560

```

aaaaactaag ttgctttcctt tttttcaaca ctgtaactac atttcagctc tgcagaattg 1620
ctgaagagca agatattgaa agtttcaatg tggtttaaag ggatgaatgt gaattatgaa 1680
ctagtatgtg acaataaatg accaccaagt actacctgac gggaggcact tttcactttg 1740
atgtctgaga atcagttcaa ggcatatgca gagttggcag agaaactgag agaaaagggg 1800
tggagaagag aataactcatt tttgtccagt gtttttcttt ttaagatgaa cttttaaaga 1860
accttgcat ttgcacatat tgagtttata acttgtgtga tattcctgca gtttttatcc 1920
aataacattg tgggaaagggt ttgggggact gaacgagcat aaataaatgt agcaaaattt 1980
ctttctaacc tgctaaact ctaggccatt ttataagggt atgttccttt gaaaattcat 2040
tttgggtcttt ttaaccacatc tgtcacaaaa agccaggctc tagcgggctc ttagaaactc 2100
tgagaatttt cttcagattc attgagagag tttccataa agacatttat atatgtgagc 2160
aagatttttt ttaaacaatt actttattat tgttgttatt aatgttattt tcagaatggc 2220
tttttttttt ctattcaaaa tcaaatcgag atttaatgtt tggtaaaaac ccagaaaggg 2280
tatttcatag tttttaaacc tttcattccc agagatccga aatatcattt gtgggttttg 2340
aatgcatctt taaagtgtt taaaaaaaaag ttttataagt agggagaaat ttttaaatat 2400
tcttacttgg atggctgcaa ctaaaactgaa caaatacctg acttttcttt taccccattg 2460
aaaatagtac tttcttctgt tcacaaatta aaaaaaaaaat ctggtatcaa cccacatttt 2520
ggctgtctag tattcattta catttaggggt tcaccaggac taatgatttt tataaacctg 2580
tttctgggggt gtacacaaaa catttgaata ggtttagaat agctagaata gttccttgac 2640
tttctogaa tttcattacc ctctcagcat gcttgagag agctgggtgg gctcattctt 2700
gcagtcatac tgcttattta gtgctgtatt ttttaaactg ttctgttcag agaacttgct 2760
taatcttcca tatattctgc tcagggcact tgcaattatt aggttttggt tttcttttg 2820
tttttttagcc tttgatggta agaggaatac gggctgccac atagactttg ttctcattaa 2880
tatcaactatt tacaactcat gtggaotcag aaaaacacac accacctttt ggcttacttc 2940
gagtattgaa ttgact 2956

```

<210> 68

<211> 802

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (72) .. (72)

&lt;223&gt; BaySNP:2371, A72C

&lt;400&gt; 68

```

ctgcggtgta acggtgtcct ggagggcatc cgcattctgca ggaaagggtt cccaaacagg      60
attctctatg gmgtattttaa acaaagggtgt gtaataaaca tgttctatat gcttggggat      120
gagatgtacg aacctggaa tttgagaggg agaaagattc gtatgaaaag acctatttcg      180
aaagaacaga tatggacctc catgtaaact gaacaaatct accatttggc caagttatat      240
atatttgttt cttccatggt tttctctgga atttatctga tatacaaaat ggcaggaaaa      300
gctctgactg aagagtcaag agatctagat tctagactgc tctctagcaa tgtgactccr      360
agctagtccc ctcatctcct gggaccttgg ccttcygcct ataggaagag aggcctgaac      420
tacatgttct ccaaggtttg tgtctttgcc aacagtctgt gatgatttcc rtgtctacaa      480
tgcagatacc gagtgctgaa tgccagtgc atccctgagg gacaattcat tgacagcaag      540
aaagcctgtg aaaagcttct ggcattccatt gatattgacc aactcagta caaatttgga      600
cataccaagg taatgcatca gttctgacag atgctggcct tttcgtcctc ttgacacagc      660
ttctctagga aactgactca tgtcaccctt ctgcccata aggtgttctt caaaggctgc      720
ttgctgggaa ccctggaaga gatgcgggat gaccgcctgg caaactaata ccccgacaca      780
agctgtgtgc agagggtttc tc                                             802

```

&lt;210&gt; 69

&lt;211&gt; 801

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (343) .. (343)

&lt;223&gt; BaySNP:4383, A343G

```

<400> 69
tcaacagtaa gtgtggcagt gatgatggca ggacgtgcag acaactgaaca cgaaaccagg      60
accacggctg gacaaatcca acaatcgtct acccctgcag agtcagggtgt taaagcatta      120
ggtggcatat tagttttcag agataactac ttacacaatt atcttcaatg tgccacaagg      180
tagagtcatt ttgtagaaat gtgtgtaaat gtgcaccaca cttacaggca cccacccctc      240
tgcaacccaa gcagcaacttt gttgcagaca gcaatatgta ccagaacaag agtccctaaa      300
cccacccctc cctagcgctt tacacagaac gctgctgaac ccrggccgaa totgagcccc      360
aaagctggtg gtgtatgtgc caccctcaca tatgcatgca ttacaagggg catgaccaga      420
ggggtggaca cagccctcag catgctcgct ccttctagaa ctcaacgaaa agtgcctgaa      480
ccgtttctca tcatgaaggt tttacaaaag gtaactgggt gcctagaata cttacctcat      540
aaagtcactc totcaatttc agaataactt tggagcaggg ggtcacacag ccaccaccca      600
ctaaagtcag agacactctg ggctctcacc tggacgaggg tcctgtccat cactacacca      660
cacaaaacct gggactgagg gcccgccgtc ttaatgtcct gtaaattctg gctctcgatt      720
ctgagggtgg aaggagagca cacatcaaca gtcttgacaa caatgctgct tggaaccctg      780
ctgcttgtgc acttgggccc c
                                                                801

```

<210> 70

<211> 501

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (402)..(402)

<223> baySNP: 11654, A402G

<400> 70

```

ggggattgga aatgctgctc aagagagggg aaataggata tcacgattgg ctcaacaatt      60
ccctgtgtta agagcggctc tttctatatt ggtagggtgt ggggcaaata catagctagc      120
tcagggtgatg aaatctttca tctctttagt ttgtgtactt ttaaccaagg actgcgtatc      180
tcttgccctt cttgtggttt tcacctgcaa ctttaataatt ataccattgt acaccttato      240
ctcttttccc atattcaaga aagattatct ccaactctta ctgttttaaa actcatgtgc      300
ttaactcaaa tatttctgca cttaaagctgt aatattacaa gtttgttttc ctattagagg      360

```

tttccatttc catccattta ttttttactt gaaaggacac crtatttttc acctaatccc 420  
tcaattttat tgggtggggaa ggcataagag aagttcactg catacaatct aaggtctaag 480  
atcccccaaa atttccagca g 501

<210> 71

<211> 501

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (331) .. (331)

<223> baySNP: 11655, A331C

<400> 71

ggggattgga aatgctgctc aagagaggga aaataggata tcacgattgg ctcaacaatt 60  
ccctgtgtta agagcgggtcc ttttctatct ggtagggtgt ggggcaaata catagctagc 120  
tcagggtgatg aaatctttta tctcttttagt ttgtgtactt ttaaccaagg actgcgtatc 180  
tcttgccctt cttgtgggtt tcacctgcaa cttaataatt ataccattgt acacottatc 240  
ctcttttccc atattcaaga aagattatct ccaactctta ctgttttaaa actcatgtgc 300  
ttacttcaaa tattttctgca ctaaagctgt matattacaa gtttgttttc ctattagagg 360  
tttccatttc catccattta ttttttactt gaaaggacac cgtatttttc acctaatccc 420  
tcaattttat tgggtggggaa ggcataagag aagttcactg catacaatct aaggtctaag 480  
atcccccaaa atttccagca g 501

<210> 72

<211> 1004

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation



<222> (489) .. (489)

<223> baySNP: 11450, A489T

<400> 72

```

taaataaata aaataattct tggaaatgttt tttcttttat atcccactat ccttggtcag      60
atctcttaag actgatggtt tagaatatag cagaccatat ttttatgctg ctttagactc      120
ttgtccaggt gaaaaaattt ttaataaatg ttgtgaactt ctgataacaa tctctatttt      240
gttttagatac atctcttttt ataattaata agtagtcaga tactaagcaa aaacagaaga      300
acaacaacaa aacccacag ctactaaaag atgaagagac attgaattga gaattaagca      360
aaacccttgc aggcagcagg acaggccaga gctgaagaag ctgggagtgg tgaggtgccc      420
ctaggggaca ctgacagagc cttgaaccca ctggtgcagg aggcagggat gagtgaagcc      480
tgtctctgwc ttcaagatta tgggtccaca gtctctcttt tacctcatac gcattgcttg      540
atcttgaaga gttaagggtt cttgaagca cagggtgcctc aacctctata ccacgaaaga      600
cacctctaca gattctaaga atcaccttac acatgggtgc catatgtttt acctggggcc      660
actgttcttt aatatcatcc ctccctcag gtttccatct ggattccaca aaagccacco      720
ttcctgaagt tgggtccctct caocggattt atcogaagac ctctctctct attttccgac      780
cattccttta ggtctgcctc taaacaagag gccaagcttg aaattcaagt gtgaaacaaa      840
ctcctggcaa aatggcagta tottagaagg tgtgagatat tcttgcttcc caggaatagt      900
tgcatttaaa aagacagatg aggccaagga gggcagatca cctgaggtca gcagttcgag      960
accagcctgg tcaacacggt gaaacccctt ctctactaaa aata                          1004

```

<210> 73

<211> 1004

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (414) .. (414)

<223> baySNP: 11448, A414G

<400> 73  
 taaataaata aaataattct tggaatgttt tttttcttat atcccactat ccttggtcag 60  
 atttttttct tatttgtgtt actgtctatt aaatgtattt tctcttaagc tgagacacag 120  
 atctcttaag actgatggtt tagaatatag cagaccatat ttttatgttg ctttagactc 180  
 ttgtccaggt gaaaaaattt ttaataaatg ttgtgaactt ctgataacaa tctctatttt 240  
 gtttagatac atctcttttt ataattaaaa agtagtcaga tactaagcaa aaacagaaga 300  
 acaacaacaa aacccacag ctactaaaag atgaagagac attgaattga gaattaagca 360  
 aaacccttgc aggcagcagg acaggccaga gctgaagaag ctgggagtgg tgargtgccc 420  
 ctaggggaca ctgacagagc cttgaaccca ctggtgcagg aggcagggat gagtgaagcc 480  
 tgtctctgtc ttcaagatta tggtoaccaca gtctctcttt tacctcatac gcattgcctg 540  
 attttgaaga gttaagggtt ccttgaagca cagggtgcctc aacctctata ccacgaaaga 600  
 caoctctaca gattctaaga atcaccttac acatgggtgc catatgtttt acctggggcc 660  
 actgttcttt aatatcatcc cttcoctcag gtttccatct ggattccaca aaagccaccc 720  
 ttcttgaagt tggtoctctt caccggattt atccgaagac ctctctctc attttccgac 780  
 cattcttta ggtctgcctc taaacaagag gccaaagctt aaattcaagt gtgaaacaaa 840  
 ctcttgcaa aatggcagta tcttagaagg tgtgagatat tcttgccttc caggaatagt 900  
 tgcatttaaa aagacagatg aggccaaagga gggcagatca cctgaggtca gcagttcgag 960  
 accagcctgg tcaacacggt gaaacccct ctctactaaa aata 1004

<210> 74

<211> 1516

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (1137)..(1137)

<223> baySNP: 4018, C1137T

<400> 74  
 gccagctga ccatgaagga cagcaaccag ttccaogcca cctgcctoga caccttcccg 60  
 cccatctott acctcaatgc catctoctgg cgcacatcc acctggtgca ccgcttcaac 120  
 gccaccacg gggacaccaa ggtgacggg gccgggaggg cagaggctgc gctcgogctg 180

tagcgcggtgt ctaggcttgt gctgcggtgg agacggcccc ggggctcgcg tgcagggcaa	240
tctgtgtctg aaagctccac cctgctgtgt gogaagctca ctgacctctt gggttcttct	300
gtttcatttt gtttcttgac ttgcccgggt cacggcccca ccaccttctt cctgggttca	360
caggcagacg tgtcaagtac caggcacttg gggtcacagc tocaactocag tgtggccctg	420
agggcctaga ctgagctctt ggagagccca aggcgcgctg gcagaccaga gggttgggga	480
gacaagggtc aggcaccacg tgaatagcca gggtgactgc tgtgggttcc aggtggcgta	540
cacctttgac gcgggccccca atgcctgat ctccacctg gaagacactg tggctgagtt	600
tgtggctgct gtgtggcacg gctttcccc aggcctogaat ggagacacgt gagtgtggac	660
ccccccctc ctctttttt ggagatggtg ccaggaaactc tggtcggaag agacggaggc	720
acctgaaggc tgtggcgctg agacagggag toccagggca ggcagcagtc ccccgagtgt	780
gggagccacg ggcaggggtg ccccatagag ccatccccaca gccacgtcc acaggggaaga	840
aagagaggcc gctcacgct gtgtgagcaa cggccagggt ctccacctc ctgagtgaca	900
gcgtcccctg cagctcggga cccgcaggc tcttattcta tagaacagtg gcttaggaaa	960
cacgcctgca ctcccagatg tgtgcgtaag tgtccgacat tttgaaggaa aggagtcaaa	1020
gcccctgatt tccttcttac tgaagcgagt tagagccagt caaggcggcc ggggtgttgac	1080
ccgccccgg cagttgggtg tcttttcttg ggtggggctc gccagctgca tcttggggcc	1140
acagagcccc catgtacgcc ctctcggtg cacagcttg cctgaaccg cctcttcccc	1200
tgogctgctc tgtgggggtg ccacagagcc ccatgtacg cctcctcgg tgcacagctt	1260
ggcccagcct ccttacgccc oggggctgtt gatttcttcc ctcccggtt ttcattggtg	1320
cttattctca atgtgagagg cgcctccat ttaagggtgt ctggaagcgt gtggggatgt	1380
gcgtctgtcc cgggtgggag caataacacc ttctaattgt caggggcctg cctgtgggg	1440
tggactcaga cccacacccc aggactgccc gcctgggaag caccaggctc gtggctgctg	1500
ctccgggtgg ggcttg	1516

&lt;210&gt; 75

&lt;211&gt; 662

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

<222> (281)..(281)

<223> BaySNP:2217, G281T

<400> 75

```

cagtgcccat tttccatgga cagcctgtat tgaagtttta ttttttttct atacacgtga      60
ttgattaaca atataattaa tgggatgtca ttttataccc tgacaagttt aaatgtaaat      120
aaattggcac cacctttaat cagactgatg tcctgacttg cacaggaaac acgcacctaa      180
cctcaccaac ctcaagccct cctcctcaa gtctccatgc aaagactgtg ccagtcagag      240
tgagagctgtc cccccgacga gccccagaa gcacccggcc kgccatggct gtcattttga      300
gggcggaaaa taactggatt tctggttaat tggtgacatc ctcaagagct gtggcaagcc      360
atgtctcggc cgcgtgatgg ggcagacatg gtgggtcctg acggccttgt cttcaccaag      420
tgctcctaac tctcagcaaa cttggggttc atgaccgtcg tggtggcgct cttgaaaagg      480
ggattatcct ggtgggaaat gcaaacaggg gcttgtgagt gtgggagggt ttcagagcag      540
aatctttctc cctgaggaca ctccccgcat ggaagccgtc actttgagga agagctagac      600
gtggggcagc cccccaggg tcccagcacc ggcagccaag ctacccaca gcggcggacg      660
cc                                                                                   662

```

<210> 76

<211> 1025

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (807)..(807)

<223> baySNP: 4966, A807G

<400> 76

```

aggtctcacc taatatcatc agaattctgt cttaactct tattctgtaa atgtgttttg      60
tagagtgttg acttatgctt ggggtgttgc gaacatgttg gaccatgtag gagccatgtc      120
aagacatgct ggggtgtgctg taccatgtca ggggtgtatca ttgctotata gtgttggtgc      180
agcctagtoc ggtccccctt atgcccccca cctcctttc ttcttctgcc catggcctcc      240
ttctgtctat gctgggcttg gagaaaagac gtccaaacct ctggctggga gccaccctcc      300

```

```

atacccaaag tccctcctct attcctctcc atggaccctg atggtcctca ttcattgtcag 360
atgccattac agacaaggac atagtcttct acaagaccct gaagccctgg ctgggtaagt 420
aactgtaggt ggacgggacg gggaccaact tttgtggcca ggggaagatt ctgcccttgc 480
ccacagcctt tggctgccgt actaggggat gggctcttgt taagtgttg tgacaagtgg 540
agacaccacc gtcgcttgtg acgcctgcct tccatttcaa catcctgaag ccctatataa 600
agattttcag caagagtgc aacatcatgc atgtgagtgc cttgaactca gcattcccagc 660
tgcagccttg gggtgaggag atcacatata attgggtctg gaatgttggc tctcctgggt 720
gggtttgggg ccattgctct tctctctgt gccttgattt ccccatgagg ctaataatcc 780
tcactaaaag gtggtaggag catgtartgg actcatgtct ctgacactta gtaggtggtc 840
agaaggagtc aatttcaca tttttctcac agaagccctg taaactcaag aaaggaatga 900
tgacacgtgc atagtagtca ttgctgagta cagatcactt caaaactaat tggtttagag 960
caataagggt ttatatttgc taacaaatct gtgggactgt tggccagccc ttctgcatgt 1020
ggata 1025

```

<210> 77

<211> 1281

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (220) .. (220)

<223> BaySNP:2284, A220G

<400> 77

```

catggtcaca actgtctgtg tgacctgtct gtgggagggc agaccccccct cctgccaagc 60
cacagtagca gctgacctgc caggcaaaag cattcctttg taaaggaaac cctcccagac 120
cctctgacca aaggggacgg gtggggactt cctggcactg cagggcccct tgccctgtac 180
tcccagcaac tggttgcggt ggggagggca gatctagggr tggggatggg gaggagaagt 240
gggaatggga aattgggagt cagaggggca agtgggagag aagggcgcac ctgccgggat 300
aacaggccag atgaagtaaa tagaaaatcc tctgagctcc cctactggct ccagctgtgg 360
agaaggggga ggagaaaacc ctgtgggaca ggggaggagg gtgagggctc ctcttaggaa 420

```

```

gttatttaag agcoaactgt cttgtctttc cagagtccgt ttgaggaagt ccccgaggcg      480
cacagagcaa gccacgcga gggcacctct ggaggggagc gootgcaggt aagccaccga      540
ccctgcaccc tatgagccag ggcccgctgc gtccaccttc tgcacctogg tttcctggtt      600
gaaccagcaa ggggcttget ctgggcccctg tggcgccggt cacaggcagc tccacttgcc      660
caatcctggc ttcccgcccc caactccgca cctgcccagc ccagcttcta agcgggactt      720
ctctcagget ctogaggcag ctctcccgaa gccgttgett gottagaatg ccaccaaag      780
gggatggggg agttggaggt gcttcccaa gggacgagcc ccttttctc agggagcaga      840
ttatggagct ggaacacaaa aggtggaggg agtggggcca agtgagaaca gcctgctaga      900
ctggaacccc gcggcttgg ctcccactc ctgcgcgct cccactcct gcgcatcgcc      960
tgctccgctc ccaatttggg gctgaactcg agccacttot cctccttaga ccgcccaga     1020
agcgagggct cctgcocgcc gcactcacc agccaggcgt gcacctgggg ctccccctt     1080
ctccccctta gcaactgtgc tcccgacagc gcgccacact gttctgcacc cctggcaatg     1140
cgcagccta ccttcggtat ttctcactag aggatggctc tcgcagcctt ctccctatca     1200
ttaacccttt ttogctcttc tccctccct ccccgctcag ctcaccaatg actgtaaata     1260
tatttatcta tacttatgga t                                             1281

```

&lt;210&gt; 78

&lt;211&gt; 823

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (290)..(290)

&lt;223&gt; BaySNP57, C290T

&lt;400&gt; 78

```

tgtcactgaa gtgtagagct cctgaagtct ctcaatacat ctatcaggct tacgacagca      60
ttttgaaaaa ctaacaagac tgggtccagta cccttcaacc atgctgtgat cgggtgcaagt     120
caagaactct taactggaag aaattgtatt gctgcgtaga atctgaacac actgaggcca     180
cctagcaagg tagtaactag tctaacctgt gctaacatta gggcacaacc tgttggatag     240
ttttagcttc ctgtgaacat ttgtaaccac tgcttcagtc acctcccacy tcttgccacc     300

```

```

tgctgctgct atctgtcctt acttgtgggc ttctccatgc tgtgccaatg gctggctttt 360
tctacaccct cttttgagtg tagtttggtg ttttgtaatt gagagctcat ttcaaaagca 420
gaaaaagaca acaaatatta aagcaaggaa aagtgttaact gaaacactgc actttactgt 480
tttatacttt tgtacatatg agaaatcaag ggattagtgc aaccagtaga aagcattgaa 540
atgactgtca ttaaccacac agtcctggag gcagagatgc agttacctac cctagctttt 600
gatgggttct cttacctgta gtagccttat ccotggtoat ttggattttc agtttgcttt 660
tttctttttt tccccccaa actccttttc cttggccaag ccttcatgct tcccccttc 720
catattataa totcatttga ttgctctgca gttgggaacg gagatcctct tgaatgatgt 780
ttcagtgtgc aaaactatag agcctgtcag caccaagctg aca 823

```

<210> 79

<211> 1191

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (1049)..(1049)

<223> BaySNP:11614, C1049T

<400> 79

```

ggctaatttt tttttttaat ttttagtaga gacagtgttt caccatgttg gcccggttgg 60
cctogaactc ctgacctcaa gcgatttgcc cacottggcc tcccaaagtg ctaggattac 120
aggcatgagc caccgcgccc agtctgggta tgcagttagt tgataccaga gaggagtagc 180
ttgaatgtgt ggacttgctt tcgctataat aaaacatagc ctctatcccc attataaaat 240
ggggaaagaa gttagaaaac caacctgatt ttaagatgat gaggtgaaga aaaagcagct 300
gcttagaagt tgctgtatgt atcatttagt tgtttggtgt tggttagaag aatcactctt 360
attttaatat ctaatgaact gaaaagttag agtgagggtat tttccttccc tttttattta 420
tttgtaattt gattoccagg gaaattaaga cttgtgacaa gcccaaataga agatattttg 480
gaatttgaca ggagagtttt ttaacttatg cctaagcttc aaattatatt aggcaataaa 540
ttattgatag tttttaatca gatactggaa tatggaattt tcaaaatcac aactcagaaa 600
aatgaaccgt cacaggcctt ctgttttata tttattotto ctttttagta ttctccaaaa 660

```

```

ttaatcatca togtacatgt gtacatttat tcttattatt accacaagag ccttctgatg      720
atcgagagga gagagacoot cagttcacct ctggaaggga agttgttgta catgagcaca      780
gggaggaatc agtctcaaga gccagacoto ctgaaaacct gcagcgttgc tgagagaatc      840
agcagcttta ctggctgaac agcagctcgg gttagcccat ccccgaggcc aggtcatttg      900
ctggctcoto cgcagocagc ttccattggt gtctaggctg acagctccgc cctactcatg      960
acgtgactot ctctatggga ttgtttctot cctttttttt ttttacattc agttttcaga     1020
agacagaatg gaatacttot cattcattyc tccagcaaag tgcccttggg gggcagagct     1080
ctctctccca ggcottaact ggocataata aagtgggtgg cagctgcctt ccagacagat     1140
gccagcctgg tactagggtg gtatgattgt gtgatacaaa gctgccaatg t              1191

```

<210> 80

<211> 488

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (89) .. (89)

<223> BaySNP:11645, A89G

<400> 80

```

ctggtggcac cgtgcacotg gagatcggcc tgctgctccg caacttcgac cgctaaggcg      60
tggagtgctg agggactctg cctccaacrt caccaccatc cacaccccgg acaccagtg      120
atgggggagg atggcacagt ggtcaagagc acagactcta gagactgtca gagctgaccc      180
cagctaaggc atggcacocg ttctgtcctt tctaggacct cggggtcctt ctgggcccag      240
tttccctatc tgtaaattgg ggacagtaaa tgtatggggg cgcagggtgt tgagtacag      300
gaggtgctt agccacatgg gaggtgotca gtaaaggaga gcaattctta caggtgtctg      360
cctcctgacc cttocatoot tcagggtgtc tgttgcccc tctcccaact gacaccctcc      420
ggaggccccc atgttgacag accctcttot cctaccttgt ttcccagcct gactctcctt      480
ccgttctg

```



<210> 81  
 <211> 846  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (375) .. (375)  
 <223> BaySNP:384, C375G

<400> 81  
 ctgcggtgca gcgtgggtcg tcatcgctct cacggcccac actgtattcg tcagctcgcc 60  
 cctgctgggc agcgtcatcc tctcccacag gcccctcag gtcccggtg gtctctctga 120  
 catgttgctc tgaggagctc ctgcccaga gccttggtg tctcccctgc actaccggc 180  
 atagcccagc ggtggggctg gagaggggtc tacgcctgag accaccgccc gtctgtccca 240  
 ggagcctgtc cagggccagg cgctgcactg gctcaggcct gcaagggtgt ggagaagacg 300  
 tgcggtgtga acacgacgcc ctccccgcc atctccgttt ccaggccatc tggatgatgg 360  
 accccaagga tgtcsgtgag tggcaacatg aggagttcta ccgctacgtc ggcagggctc 420  
 acgacaagcc ccgctacacc ctgcactata agacggacgc accgctcaac atccgcagca 480  
 tcttctacgt gcccgacatg gtgaggcact gtggcagtc caoggccctc aggggtgactc 540  
 tgttgctccc tgtggcatca gctctgcaga tgccacatga ttaacatggc agtgtgaggg 600  
 catgaaaaac ataggtagtg ctgggtgtgg tggctcaagc ctgttatccc agcaactttgg 660  
 gaggtgaga ggtggatcac ctgagcccag gagttgcaga ccaggctggc cacatagtga 720  
 gaccccatct ctgaaaaaaaa aaaaaaaaaa catatgcctt tgggtgggga accccagagg 780  
 ttcctttttc tcaggggtca cacatggcga ggaaggattt gatgggatct cattgcagct 840  
 ggggtg 846

<210> 82  
 <211> 832  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (402)..(402)

&lt;223&gt; BaySNP:542, A402G

&lt;400&gt; 82

```

tgaggatcaa gtaacttgcc aaggtcacag agttcaactta ctactcagtg agcttgggta      60
aatggctgaa ttttgctggt tcagtttctc cataataaaa ggattattat aataatacgt      120
aaagtgttgc tgacaagggtg aaatacataa tttcaacttcc tgagtactta agaacagtta      180
gotgttatta tcaagcaaatt ttgtatcaag tgttcccaca cattcagcca tgttgctgtg      240
gtactgcctg gcttgtatag gctgctggac aggagagaggc tccttcttcc taaaagccct      300
tggcagtcac attatattta cctgtcttct ggtattaagc cgtaatttgc atgattgagc      360
cagttgttta tctttcgctc catcaaccaa gtcacaattg grgttgggag ggaatttctc      420
aacatgttct gaaagcgtgt catgaacacc atgtcccatg ggtagcccgga gtcaaagatt      480
cggctgatca cccatcccc tccggtggtg ctgaggaaca cctggaagca atcaaagaca      540
tcccttcatt tgacactgtg aacacggctg gctgggtctg ccagagattc aagaagtgtc      600
atgaatggaa aggcactgaa aagtctgcac tctcaaaaata caccctgac aagatagtct      660
tggttcttct aacttctatt ttaaagttaa tcottttgag attaggattc agagcatcta      720
gagtattaaa atgccttaag acatattatt gatacttatt atctgccagc ctttagtaaa      780
ccatagggac cttaagtcta cgtaagaaac aatgaacagt gattgctact tg              832

```

&lt;210&gt; 83

&lt;211&gt; 582

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (404)..(404)

&lt;223&gt; BaySNP2290, A404G

&lt;400&gt; 83

```

atggcaattg ggagtaagac tttttagtaa agaaactaaa cacaaagtoa ttagactctg      60
taaaagtott accaaatttg attctggaac acctattcta tttccgtaaa gatgatgaat      120
toggagccaa atgttctttt catgaaggat ttgaaaactg tccatgaaaa taacgcaatc      180
aaccttttag cttgagactc tattcactga ttagattttt ttaaatactg atgggcctgc      240
ttctcagaag tgacaaggat gggcctcaat ctcaattttt gtaatacatg ttccatttgc      300
caatgagaaa taccaggta ctaatttttc ttctattttt ctagtgccat ttccatgtgg      360
aagagtttct gtttcacaaa cttctaagct caccogtgcg gagrotgttt ttctgatgtt      420
ggactatgta aattctactg aagctgaaac cattttggat aacatcactc aaagcaccca      480
atcatttaat gacttcactc ggggtgttgg tggagaagat gccaaaccag gtcaattccc      540
ttggcaggta ctttatactg atggtgtgtc aaaactggag ct                          582

```

&lt;210&gt; 84

&lt;211&gt; 549

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (229) .. (229)

&lt;223&gt; BaySNP:2093, C229T

&lt;400&gt; 84

```

agtgettatt ggacagcctt cagcccgaaa ggggcaaata agagaccagt cccoggtgga      60
ggagggggcac ggggcctccg agctccagct cogttcccaa ggatactcgt gaagacccca      120
tctgtgttca tggcctggaa agagacttot cccatagcaa agaggctgtt ataaaagcaa      180
taacttttgt gtttgtgtgg gatgatttat ttaatttttt agtttcccyt ttgattgctg      240
agagccatth tcttttacac ataactacac ctgacaccag gctctgctgg atgtgagttt      300
cactgcatg ggctgtgggc tgggcctgtg gtgcctgcg agtggtcact gtcagtggga      360
aaccogttgt tctcccgtc ttcagatgct gagccaactg cttggacagc agccagcgcg      420
tcatgacgtg catgagaggg ggaccctggg gctcatcttc tcttgcatt catccaggca      480
tgggctgcca ggttttgtcc ctgctogttc aacagtgtga gcatttgtct ctgttatcta      540
atgatgttc                                          549

```

<210> 85  
 <211> 590  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (467)..(467)  
 <223> BaySNP:11585, G467T

<400> 85  
 aaacagaaga accacccagc cgagacagaa gaaccgccca gccaaagcca gcctcaatca 60  
 ctgacctgca gatgcatgag octaataaat gattattgtt tgaggtcact gatatttgag 120  
 gtgatttgtt atgcagcatt attttgtcaa tagataactg atacaaactc atataaaagg 180  
 ccccatctgt ttactcgcat attcaggtgt tccaacacaa ccttgtgaaa caccactct 240  
 gtaaccaggg atagagcttc agcaaagcct tcgtgaagcc cacagctcag aagagagaga 300  
 aagattaaga cccaagtgt cactacacgt gattaagtga agagcccagg catagcctat 360  
 ggcaagagca cacagccaag gottgagaga tcaaggaagt cttcccggag gaggagtgat 420  
 caaaatagag gcccgagaa gaagggggag aagacagatt gggggtkgca tccaggcagg 480  
 aacagaagaa gttccgggtg gaaaaaaciaa ggataaatgc cgtggctggg tggcggggag 540  
 tgcgtggatg tcacagcctg gctgottgga agaattgcaa ggcctttggg 590

<210> 86  
 <211> 481  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (266)..(266)  
 <223> baySNP:777, C266T

<400> 86  
 acgccccgct ggggcccggc ctggggggcgc cgcagagctgg cgcggcgcgc cccgcccctc 60  
 cccgcccctt cgcgcccttca ttcattcttc tttctcccag cgacaggcct cggctgggag 120  
 ctgcgaggcc cagctgtctc ggagggcgcg tagctctgct ggggcaggcc aggaggatgt 180  
 aggagcctag agaagggggc tccgcttccc tgcgcgaggc cccacagac ccaaaccagc 240  
 tgcagccggg aactcggatc agagcyggag aggcctctgt gaccccagg aactgggtg 300  
 tcgccttggg gaggggaggg aggcggggcg ggttttgtcc ctctctctga ggctgcatt 360  
 gaggccaggc tgggcccggg gaaggtgacg gtccgcgtct caggcctcgc gaatgagcag 420  
 caccagagaa aggagcgagc ccctgccagg cggtgacagg tgtactcttc tcagtgcga 480  
 t 481

<210> 87

<211> 1161

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (349) .. (349)

<223> baySNP: 2000, C349T

<400> 87  
 aaccacccta accctgactt ccctaattcc ccccatcctt accaccctcg ttaaccctaa 60  
 caaaaaaaaaac tcataccccc attatgtaaa atccattgtc gcatccacct ttattatcag 120  
 tctcttcccc acaacaatat tcatgtgcct agaccaagaa gttattatct cgaactgaca 180  
 ctgagccaca acccaaaca cccagctctc cctaagcttc aaactagact acttctccat 240  
 aatattcatc cctgtagcat tggtcggtac atggtccatc atagaattct cactgtgata 300  
 tataaactca gacccaaaca ttaatcagtt cttcaaatat ctactcatyt tctaattac 360  
 catactaate ttagttaccg ctaacaacct attccaaatg ttcacgggt gagagggcgt 420  
 aggaattata tccttcttgc tcatcagttg atgatacgcc cgagcagatg ccaacacagc 480  
 agccattcaa gcaatcctat acaaccgtat oggcgatata ggtttcatcc tcgccttagc 540  
 atgatttatc ctacactcca actcatgaga ccacaacaa atagcccttc taaacgctaa 600

```

tocaagocctc accccactac taggcctcct cctagcagca gcaggcaaat cagcccaatt      660
aggtotocac cctgactcc cctcagccat agaaggcccc accccagtct cagccctact      720
ccactcaagc actatagttg tagcaggaat cttcttactc atccgcttcc accccctagc      780
agaaaatagc ccactaatcc aaactctaac actatgctta ggcgctatca ccactctggt      840
cgcagcagtc tgcgcctta cacaaaatga catcaaaaaa atcgtagcct tctccacttc      900
aagtcaacta ggactcataa tagttacaat cggcatcaac caaccacacc tagcattcct      960
gcacatctgt acccagcct tcttcaaagc catactatct atgtgctccg ggtccatcat     1020
ccacaacott aacaatgaac aagatattcg aaaaatagga ggactactca aaaccatacc     1080
tctcaactca acctccctca ccattggcag cctagcatta gcaggaatac ctttcctcac     1140
aggtttctac tccaaagacc a                                         1161

```

<210> 88

<211> 598

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (272) .. (272)

<223> baySNP: 2297, C272T

<400> 88

```

agcacttttg gaggctgaag tgggtggagc acctcaggtc aggagttcaa gaccagcctg      60
gtcaaacatgg ggaaacccta tctctactaa aaatacaaaa aattagccag tcatgggtggt     120
gggcacctgt aatcccagct actcaggagg ctgaggcagg aaaatcgctt gaaccocggga     180
ggcagagggtt gcagtaagct gagatggcgc tgttgctact cagcctgggt ggcagagtga     240
gactccatct caaaaagaaa aagccaatgc ayggcagatt ataatttaag caactgaaaa     300
ttttctccat cttttttcca gttttgcaca tttaaagata cccttattgt cacatgcttt     360
ttaaaaaatg atactcgtat catgcctatt aatttgcatg gttttccagc taaacaaaac     420
ctactcctcc aaagcttaca atacagcctg ttcattggggc agagagccca gcctagttag     480
cagcctgcag tgtggggcca aacagtgagc tacagaagtg cctcattagg gactcctggg     540
actacagtca aaacaaggga acattttatc atggagcatt gggatattct aggaacaa     598

```

<210> 89  
 <211> 640  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

<220>  
 <221> variation  
 <222> (491)..(491)  
 <223> baySNP:1583, C491T

<400> 89  
 tgctaaagga atgtttttta atctgacttt tataggaacc gttggaaact ggagacagtc 60  
 atatgggtgc attcagatgt gtgtgtgaca gggaaggagc agataagtac agcatatcag 120  
 aatgggtctc taatcctgtg tgtgaccaac actgctctgc gtattttattc ctattgatgg 180  
 tgtgatcatg ctattggctg taatgcagcc agcattacat gtcagcaagc atgcaacttc 240  
 ctgaagattc tctttactgc ccgctgctga ccctgggtgct caattttctga tgctctctct 300  
 ctctgtcccc aggctcaaca agggctttca cttgocattg cagaaggctc tgttattcaa 360  
 cagaatattc ctatgggacc tgcaactgtca tgggtattaa ccacagattc tgctgcctct 420  
 gagggatgag aacagagaga aatatattca taatttactt tatgacctag aaggaaactg 480  
 tcgtgtgtcc yatacattgc catcaacttt gtttcoctcat ctcaaataaa gtcctttcag 540  
 caagttcttt tgtgtttgtg cttttctggt gtttgataat tcaggattct tcagatgcaa 600  
 aaacaaaaac ccaagtogta totcagaaca ctagctcttc 640

<210> 90  
 <211> 1020  
 <212> DNA  
 <213> Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (773) .. (773)

&lt;223&gt; BaySNP 5093, A773G

&lt;400&gt; 90

```

tggggaaaca attcacatct ttotcaatct gacctcaaga cagctcagag tgggtgacat      60
ttgtcccata ctgcaaacga ggaaagcaga gaagggggag gaagcacagc ctggcagcgg      120
gactggggct gggcagctgc aoggcagggc cctcaggacc ctggagcctg caccaccacc      180
cactgcaagt gactgcttgg agcccaggca ctactgtggc ctctgcaagt gcctcacagg      240
cctttctgga gcagagcaag gcacacataa ccacacatga cccctgagct cccacctgag      300
gcccgccagg tctccagaaa catcccagcc acgtgtcccc gcagccaccc acgtgtgctg      360
tgggttaggc tcgcaccacc ccagacctgg ggagggcact cagagtgtct ttacggggaa      420
gcactaccgc ggctgctgag ggacaogggg cagaggaagg aacctgcaa agggacggac      480
cttgggctgc tgtgccagca atcccgcctc agcccctgaa cccacccaa gcatgccagt      540
gcccacctgc tctgcagct cgcgcagcct ggtggcccgc tcctcctccg agtccgagct      600
gcctgagtcc gaagagctct cctcactgct acggctgctc tcagcgccct tgctcaccat      660
gggggccgcg ggggcaggca gcgcgggtgc ctccacgggc tcattctggca tcttggcaaa      720
cctcatctca aacacgtcct ggggcagaac agaggctgcc ctgaagacat gggtgcccac      780
ggggctgccc cttggtgtgg gccctcaggg tttctgaggt gccctgagg cagcaccac      840
agctgttacg aaggtggggc taggaggaga cagggctccg cctgcctggg gggctgtggt      900
tgcttccagc ttgcccaccc tccctcccca ggcaattcct gcggacaggc ctgggaagag      960
gggacacagg agctggccca cagctccctt cagcaactcc atgagccctc tctagaagat     1020

```

&lt;210&gt; 91

&lt;211&gt; 723

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens



&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (307) .. (307)

&lt;223&gt; baySNP: 1275, C307G

&lt;400&gt; 91

ctgaagtgtg aggccaacac caggagagccc ctaggggaga acagagttga ggggggctct	60
agggctcaag gtttggctga gccaccccag cagcccccat tctcctgctg cctcacctgg	120
gccccaggca gcagaaccag cagcagcccc agaaggagga ggtgtagggg ggtgccacac	180
acccttgagg ggaagagacg ttcaggtggg gtcattggga gaacctgcag agaaagagag	240
agagagagag agagcagtga gcggggcggg gcacgcggcg gaagacagac ctcccgccct	300
gggagasagc accccccgac ccccgagaga gagatcgaca gagaagggga caagatgcag	360
tcagagaaac cccaaggtga gcagagggag acagagagag acaggaaggg aacagagagg	420
aatcatggca gaaacagaga atgtgtgaca gagacaatga gactgacaga tggagagtca	480
gagacagaga aggaaaccaa aaccaaacc accaaggccc agggccaggc aggccgggga	540
tccaggcagc aggtgcagga gggaccgagg ccagggcaga gggcaggaca ctgctgggcg	600
gtagtccaaa gcacgaagca cgggcagccc aaggagatgg ggcaggagaa cctcacctgc	660
tgtgcggagc ccctggcccc gacgctcagg tccttttata aagaaccgga ttggcaacct	720
tgc	723

&lt;210&gt; 92

&lt;211&gt; 903

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (317) .. (317)

&lt;223&gt; baySNP:1669, C317T

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

<222> (561) .. (567)

<223> n: Unsure

<220>

<221> misc\_feature

<222> (559) .. (559)

<223> n: Unsure

<220>

<221> misc\_feature

<222> (572) .. (574)

<223> n: Unsure

<220>

<221> misc\_feature

<222> (576) .. (577)

<223> n: Unsure

<220>

<221> misc\_feature

<222> (712) .. (712)

<223> n: Unsure

<400> 92

gcatcactga caacatgttc tgtgctggca agtctgtgca gggcgggctg aggggaacagt 60

ggggcccaag ctgggagaac tgagttgtgc ctgggttcaa gccatgtgac tttgagcaag 120

ttgcctaacc tottggtggc tcagtttctt cctctgtaaa atggaggtaa aagtctctat 180

cccataaggt tatgggaggg ttaaataaag tagtatatat taatgtactt ggcatagtat 240

cagtcaccag tgagctcaga tagcagcaag aggctgcggg tagggaaatg ccattcattc 300

agtcactcag caaataytta ttgagcgct atcacgttcc aggcagcgtt ctagggtata 360

cagcagggac ccagacggac aatgtctgtg cctcagaga gcttccttcc taggagggca 420

catccataaa cagatctaaa acagcaatcc ctgaccagtg ctgtgaagaa aatgaagcac 480

```

aggagagag aacggctgat gaagtgggct totaaatagg gtggccagac caggctgggt    540
catatctctg gaggggcang nnnnnnnaac onnncnnggg caccacgggc aaaaccccg    600
ccttcctaaa aaacccaaaat taactgggcc tggggacceca tgccttggtg tgcactttct    660
taggaaggct tgaggcggag aatcggtga cccacggagc ggaggttgaa tnagcttaaa    720
cttgtccttt ttgccttcca ctgggtaacc tgccgactcc ttgtttgttt gccaatatt    780
cataaggggc cagaaatgct cggaaaggtc cccataatgg cactcttgcc cggcttggtg    840
aggctacgca agggcccgcc cttttttgtg ggcaccccc tgtggcgatg aacgtcctaa    900
aaa                                                                903

```

<210> 93

<211> 500

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (225) .. (225)

<223> baySNP: 11248, C225T

```

<400> 93
acgcccctgg cctcccaccc tccaacccca aaaagctctg gaagccgggg gagggacgga    60
gcgaagcccc ggctccctga gttgaacagc acttggcgac agccggtgag cgccttgcca    120
cttcttgctt gctatagtta gaaaaaaata tatatatatg catctacccg ggcaccaata    180
actagccaga cccggctgaa ggaaagctaa ctcccctgac gcgagccaa gcgaaagaat    240
cagcagtcga gtgagccggt cgctttggta agattttccc tcccttacc ttcaactcct    300
cccgtgcca ggagagctgc caggtaggac ggcgggcaaa gcgcttcttc aagttcctgc    360
gctggagtca ccacccgaga ggcacgcgag tctggcggtg gtgtctgagc agaagccgca    420
ggaaccagcg ggagcagcag gaggagctgc gggactcggt tgccgaggct cgtgttctgc    480
tcaaaagttt gtagacgcgc                                                                500

```

<210> 94

<211> 851

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo Sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; variation

&lt;222&gt; (516)..(516)

&lt;223&gt; BaySNP 2321, G516T

&lt;400&gt; 94

ctgcgcttgc tgcgcgggga gctgggccgc ttccgcccg agagtctccg ccggcgccgt	60
cgogctctct ggccccggcc ccggtgggga cgtgcgctcc gccgaagggt gtgccccct	120
gcggccggcg gcccgcgccg ctctgcctc tccgggaaca ccgggccttg tgcaccttg	180
gtctcatcat gggcaccttc actctctgct gggtgcccct ctttctggcc aacgtgctgc	240
gcgccttggg ggccccctct ctagtcccgg gcccggttt ccttgccctg aactggctag	300
gttatgcaa ttctgccttc aaccgctca totactgccg cagccgggac ttccgcagcg	360
ccttcgcgg tcttctgtgc cgtgcggcc gtgcctgcc tccggagccc tgcgcggccg	420
ccgcgccggc cctcttcccc tcgggcgttc ctgcggcccg gagcagccca gcgcagccca	480
ggctttgcca acggctcgac gggtaggtaa ccgggkcaga gggaccggcg gctcagggtc	540
gggaagcatg cgatgtgtcc gtgggtcaac tttttgagtg tggagtttat taagagaagg	600
tgggatggct ttgcttgag agaaaaggga acgaggagta gcgaaccaa atgggaccca	660
gggtcctttt ctttcgatc cagtcactag ggtagaagca aaggaggggc agcgggccgt	720
cgttcctcac ccaagaccca aggtgcgcca ccggaagcgc tggcgggtgc ccgaggactc	780
tcgctgcctt ggctgcttta gggatttttt ttttttttaa tagaaacagg gttttgtttt	840
tgtggccagc g	851

The present invention relates to isolated polynucleotides encoding a cardiovascular associated (CA) gene polypeptide useful in methods to identify therapeutic agents and useful for preparation of a medicament to treat cardiovascular disease, the polynucleotide is selected from the group comprising:

SEQ ID 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, 90, 91, 92, 93, 94 with allelic variation as indicated in the sequences section contained in a functional surrounding like full length cDNA for CA gene polypeptide and with or without the CA gene promoter sequence.

The invention also provides diagnostic methods and kits including antibodies determining whether a human subject is at risk for a cardiovascular disease. The invention provides further polymorphic sequences and other genes.