

(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.⁷

C12N 15/09
A61K 35/12
A61K 45/00
A61P 9/08
A61P 9/10

F 1

C 12 N 15/00
A 61 K 35/12
A 61 K 45/00
A 61 P 9/08
A 61 P 9/10

Z N A A
A 61 K 45/00
A 61 P 9/08
A 61 P 9/10

テーマコード(参考)

2 G 04 5
4 B 02 4
4 B 06 3
4 B 06 4
4 B 06 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 アクチエンゼルシャフト
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 保
(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(CA)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、CA遺伝子ポリペプチドの完全長cDNA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CA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 10、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。

【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CA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、CA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CA遺伝子ポリペプチドを回収する、ことを含む、CA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CA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CA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CA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CA遺伝子活性を検出する工程を含む、CA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、CA遺伝子ポリペプチド活性を増大させる被験化合物をCA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CA活性を低下させる被験化合物をCA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、CA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CA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、3
5、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、7
5、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 1 2】

- 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リ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 1 3】

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1 2に記載のキット。

20

【請求項 1 4】

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のうち任意のもの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。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

(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

【0 0 0 2】

(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

【0 0 0 3】

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
出しができない、病態生理学的の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含まれる。

50

【 0 0 0 4 】

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。

【 0 0 0 5 】

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充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。

【 0 0 0 6 】

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。

【 0 0 0 7 】

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。

【 0 0 0 8 】

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。

【 0 0 0 9 】

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 , 1 9 9 3 , N a t u r e 3 6 2 : 8 0 1 - 8 0 9 およびL u s i s , A . J . , N a t u r e 4 0 7 , 2 3 3 - 2 4 1 (2 0 0 0) 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。

【 0 0 1 0 】

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っ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ボ蛋白（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。

【 0 0 1 1 】

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。

【 0 0 1 2 】

虚血は、不充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。このような不充分な灌流には、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

10

20

30

40

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つたいかなる臓器にも起こり得る。

【 0 0 1 3 】

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。

【 0 0 1 4 】

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、疾病プロセスに関する遺伝子変異の全容を明らかにすることはできない。

【 0 0 1 5 】

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、プロッカー、そして肥満には減量戦略が含まれる。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。標的化療法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。

【 0 0 1 6 】

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。

【 0 0 1 7 】

したがって、本発明の第一の態様は、個体における疾病的診断方法であって、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。

【 0 0 1 8 】

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。

【 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 C V D 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 (H w a n g e t a l . , C i r c u l a t i o n 1 9 9 7 , 9 6 : 4 1 4 6 - 4 2 0 3) ;
- 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、アポリボ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、修飾リボ蛋白、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。最後にブラー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】

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., Cardiol 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 Cardiol 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たら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ィールによる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ィー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

キロミクリ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。キロミクリ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。

【 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

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クエラーゼ (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者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。

【 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。

【 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 - 4 8 およびアポ B - 1 0 0 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 - 4 8) および肝臓型 (B - 1 0 0) は、単一の遺伝子により、そして 1 6 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 - 1 0 0 イソ型では、前駆体は 4 5 6 3

10

20

30

40

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附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G1n(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停止コドンを有する腸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。

30

【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-メチルグルタルリル補酵素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。

40

【0044】

ATP結合力セット、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結合力セット(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。

50

【0045】

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。そ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 kDa 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 II 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。

【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VII 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 (プラスミノー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の成員であろう。

【0048】

NADH デヒドロゲナーゼ 5

NADH - 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、NADH 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 (ポンペ病としても知られる) の原因である。

【0050】

ポンペ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。この疾病的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。

【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、細胞接着と拡延を調節し、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エンである。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。

10

20

30

40

50

【0053】

パラオキソナーゼ2（PON2）

パラオキソナーゼ／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。

【0054】

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、小腸のパネッ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。

【0055】

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

MYH7はミオシンの心筋（または遅速）イソ型をコードしている。MYH7およびMYH6K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關している。MYH7での突然変異は家族性肥大型心筋症に関連している。

【0056】

内皮白血球接着分子1（ELAM-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（SCR）ドメインが後に続く、レクチン-およびEGF-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チ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13kbのDNAにわたる14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。

【0057】

ラミンB2（LAMB2）

ラミンB2は構造的核エンベロープ蛋白のファミリーの一員である。

【0058】

エストロゲンレセプター2（ER-）

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。

【0059】

組織プラスミノーゲン活性化因子

この遺伝子は、プロ酵素プラスミノーゲンを、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ーゲン活性化因子をコードしている。組織型プラスミノー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。

【0060】

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

10

20

30

40

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、67kDラミニンレセプター、37kD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IIa、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Bc12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つたが、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】

腫瘍壞死因子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、プリンの酸化的代謝に関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磷酸化し、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、M Y H 1 1

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NUDE 1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髓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。

【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-ERK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/p44MAP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を同じリーディングフレームで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。

【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-/-マウスは、胚の発生を完了し、多発性囊胞腎のため生後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-1-w、およびbcl-1-2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囊胞腎（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クタ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）。

【0070】

トランスフォーミング増殖因子2(TGF-B2)

トランスフォーミング増殖因子2（グリオblastoma由來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。

【0071】

腫瘍壞死因子、誘導蛋白2(TNF-AIP2、B94)

血管内皮により分泌され、腫瘍壞死因子、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

10

20

30

40

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 結合力セット、 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 結合力セット (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 10 、 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ついて、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。

【 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 】

腫瘍壞死因子 (リンホトキシン 、 L T A)

腫瘍壞死因子ファミリーの一員であるリンホトキシン はリンパ球の產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、 細胞因子)

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的障害が記載されていない唯一の蛋白である。

【0081】

膜蛋白パルミトイ化2(MPP2)

パルミトイ化膜蛋白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。10

【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。20

【0084】

リポ蛋白リバーゼ(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バ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。30

【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-メテニ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。40

【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(メフェニトイント-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、抗痙攣薬メフェニトイント、ベンゾ(a)ピレン、7-エチルオキシクマリン(7-ethoxycoumarin)、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。

【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意であり、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意である。

【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+転座サブユニット；酸化的磷酸化中に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Ca2+に結合し、Ca2+依存的に蛋白および酵素を調節する。

【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(DFN45)

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。

【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

10

20

30

40

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 + ATP アーゼ E サブユニット (ATP6E)

空胞 H + 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、10

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效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 20 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 (ADC A) 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、ADC A は 3 つの群 : ADC A I - III 型に分けられる。ADC A I 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 ADC A II (SCA7) 、およびしばしば「純粹な」小脳症候群と称せられる ADC A III (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。ADC A 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いない。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 SCA 1 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。30

【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 (2+) / 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、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₂は、L鎖と合してインテグリンLFA-1を形成し、M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-3-レセプター(ADR B3)

ADR B3遺伝子産物、-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プロテイン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CY P4F8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、精囊でプロスタグラジンの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CY P4F3はおよそ18kb離れている。20

【0106】

凝固因子XI II、Aサブユニット

この遺伝子は凝固因子XI II Aサブユニットをコードしている。凝固因子XI IIは血液凝固カスケードで活性化される最後のチモーゲンである。血漿因子XI II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XI II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、トロンビ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XI II IはそのBサブユニットを乖離して、血小板因子VII Iと同じ酵素であるが活性な第XI II I a因子を产生する。この酵素はフィブリン分子間を架橋する-グルタミル-リジンの形成を触媒するトランスク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-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XI II I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し得る。30

【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シングに関与している。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。40

【0108】

10

20

30

40

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 IX (F 9)

この遺伝子は、不活性チモーゲンとして血中を循環するビタミン K 依存性凝固因子 IX 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 X 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 X 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 . et al . 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。

【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うように、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tron配列」または「インtronヌクレオチド配列」という語は、インtronまたはその一部のヌクレオチド配列を指す。

【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。

【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。

10

20

30

40

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. Summerton

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の誘導体、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に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	10
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	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ки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ки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ки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。

【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】

10

20

30

40

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、例えば磷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磷酸化された時にのみ活性である。これに代わり、転写因子は磷酸化された残基の不在時に活性となり磷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T F M A T R I X 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。

30

【0143】

「C A S N P」（心血管疾患関連S N P）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。

30

【0144】

「C A 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、C A S N P を有するゲノム座を指す。C A 遺伝子ポリペプチドとは、少なくとも部分的にC A 遺伝子によりコードされているポリペプチドを指す。

40

【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態を指す。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。

【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、実施例に列举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合わさせて、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關している、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關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。

【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。

【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、頸側細胞、臍管細胞、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。

【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

10

20

30

40

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】

好みしい態様では、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(この相違は單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。

【0154】

好みしい検出方法は、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。本発明の好みしい態様では、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、リトラフィー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(bay SNP 10948)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。

【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增幅する必要がある。增幅は、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を生産するに充分な循環回数で増幅させる。好みしい態様では、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みしいプライマーを実施例の第2表に列挙する。

【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に続く、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】

10

20

30

40

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でき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 WO 94 / 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 WO 94 / 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 / US 96 / 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、一本鎖コンホーメーション多型 (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 (Oriita 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、变成剤の勾配を含有するポリアクリルアミドゲル中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

10

20

30

40

50

型領域のアレル変異体の同定を行う(Meyers et al.(1985) Nature 313:495)。DGGEを分析方法として使用する場合、例えば、およそ40bpの高融点富GC DNAのGCクランプをPCR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PCR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) Nucl. Acids Res. 17:2437-2448)または一方のプライマーの3'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「PROBE」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 Probes 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Langdren, 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(OLA)を用いて実施する。OLA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、アビシ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、PCRおよびOLA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、PCRを用いて標的DNAの指數的増幅を達成し、次いでこれをOLAを用いて検出する。

10

20

30

40

50

【0165】

このOL A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OL Aを開示している。Tobe et al. ((1996) Nucleic Acids Res 24: 3728)の記載したOL Aのもう一つの変形では、PCRと組み合わせたOL A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。

【0166】

本発明はさらに、遺伝子中の单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单一ヌクレオチドの同定を行うだけによく、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Mundy, C.R.(米国特許第4656127号)に開示の特殊なエキソヌクレアーゼ耐性ヌクレオチドを使用して单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。

【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。Cohen, D. et al. (フランス国特許2650840; PCT出願第WO91/02087号)。米国特許第4656127号のMundy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。

【0169】

Genetic Bit分析またはGBA TMとしても知られる別の方法がGoel et al. (PCT出願第92/15712号)により記載されている。Goel et al. 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。Cohen et al. (フランス国特許2650840; PCT出願第WO91/02087号)の方法とは対照的にGoel et al. 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。

10

20

30

40

50

【0170】

近年、D N A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); Syvaneen, 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); Uguzzoli, 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、G B A T M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(Syvaneen, 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、上記のものと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Action 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ボ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個のプロー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

10

20

30

40

50

ることもできる。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ァイルを評価することができる。例えば差別化ディスプレー法、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ァイルを作製できる。

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、カイニ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的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、特定の治療に対する応答性と相關させることができることである。

【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。

【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】

40

50

別法として、例えばスクレオチド配列（リンクマーク）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作り出すことができる。このようなリンクマークは所望の制限部位を規定する特異的オリゴス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ー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いてよく、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tron、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スクレオチドの、類似体への置換、スクレオチド間修飾（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）によるスクレオチド間修飾）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（例えばスクレアーゼ、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

【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。
30

【0185】

適切な宿主細胞を、電気穿孔（エレクトロポレーション）、CaCl₂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
40

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鑄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つてよい。

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產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。

【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。

【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、免疫細胞のインピ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、または組換え系で产生できる。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產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、第二の重鎖の不变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产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 May er 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。抗体を产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・バーウィ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

10

20

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。

【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応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。

【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つてよい。

【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的好ましいキットは、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當な手段を用いて、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。

【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

10

20

30

40

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シン、ならびに酵素標識化イムノアッセイ、例えばELISA検定を利用するもののように、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、

(ii) 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】

薬物標的是、(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(ii) 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】

インピ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ピトロで試験する。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；

(ii) 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、

(iii) 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ピトロで試験する。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、
10 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. (Trevallet, 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。稀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 MycoSearch (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。
20

【 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。
30

【 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。
40

【 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ない。

材料および方法

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Qiaagens 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Bio Robot 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を上下に数回動かし、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緒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シン被覆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、P S Q 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P S Q 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1×アニーリング緩衝液を含むP S Q 96 Plateに移し、良く混合する。

【0228】

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

【0229】

7. P S Q 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、P S Q 96 Instrument Controlソフトウェアに関連情報を入力する。

2. カートリッジとP S Q 96 PlateをP S Q 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

Q i a g e n G e n o m i c s (以前はR a p i g e n e)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」(W O 9 7 2 7 3 2 5)。

【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

【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。

20

30

40

50

D N A は Q i a g e n 製キットを用いて抽出した。

【 0 2 3 5 】

第 2 a 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 bay SNP 番号とは、 C A S N P 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 E F および E R ）およびその後の S N P のアレル特異的 P C R のために、プライマー配列を以下に列挙する。

【 0 2 3 6 】

【 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	gggacggtcggtagatTTAGACAGGGTCTTATT	
11558_A251C_CR	gctggctcggtcaagaTTAGACAGGGTCTTATG	
1657_C236T_CF	gggacggtcggtagatGCTCTGCTTCTTGGTGCC	1657
1657_C236T_EF	CAGAAATACTCTGCTGTCTG	
1657_C236T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTGAAAACCATCAAGG AA	
1657_C236T_TF	gctggctcggtcaagaGCTCTGCTTCTTGGTGCT	
11652_C251T_EF	CACGAGGTCAGGAAGATG	11652
11652_C251T_ER	GACGGTGTCAAGGAAGAGA	
11652_C251T_CF	gggacggtcggtagatGAGATGAGGGCTCCTGGC	
11652_C251T_TF	gctggctcggtcaagaGAGATGAGGGCTCCTGGT	
6734_A251C_EF	AAGGAATGTTTAGAGGGA	6734
6734_A251C_ER	AGAAAAAGAAAAGAAAAGGAG	
6734_A251C_AF	gggacggtcggtagatCTTCCCAGTAGTAAATAA	
6734_A251C_CF	gctggctcggtcaagaCTTCCCAGTAGTAAATAC	
1504_C180T_CF	gggacggtcggtagatGTGACTTTGGTCCCAC	1504
1504_C180T_EF	AACTCGGGGTCACTGGTCT	
1504_C180T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACACAGCGGGTATGGAGGA TG	
1504_C180T_TF	gctggctcggtcaagaGTGACTTTGGTCCCAC	
11536_C50G_EF	GACCCACCTCCCCCTCCC	11536
11536_C50G_ER	TTGTTCAGACACTGAGAAGAGCTGTAT	
11536_C50G_CF	gggacggtcggtagatGCCCGTCCCTGCC	

【 0 2 3 7 】

【 表 3 】

10

20

30

40

50

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
11536_C50G_GF	gctggctcggtcaagaTGCCCGTCCCTGCCCG	
7363_A94G_EF	TGGTGTTAGGAGAAAAAGTAG	7363
7363_A94G_ER	AAGGGAAGAGGAGAGAAA	
7363_A94G_AF	gggacggtcggtagatAGGCTGGTTCCCACACA	
7363_A94G_GF	gctggctcggtcaagaAGGCTGGTTCCCACACG	
11001_C286T_EF	TTCCCAAAGACCCACA	11001
11001_C286T_ER	CCTCCACCGCTATCAC	
11001_C286T_CR	gggacggtcggtagatTGGCTGCAGGACGTCCAG	
11001_C286T_TR	gctggctcggtcaagaTGGCTGCAGGACGTCCAA	
10948_G140T_EF	AAGGACAGGGTCAGGAAAG	10948
10948_G140T_ER	CAGAGGGAGGAAGGAGGT	
10948_G140T_GF	gggacggtcggtagatATGGAGGAGGGTGTCTGG	
10948_G140T_TF	gctggctcggtcaagaATGGAGGAGGGTGTCTGT	
2353_A194G_AF	gggacggtcggtagatATGAATCCTTCCCTTA	2353
2353_A194G_EF	GAGCAAAGTCAGCCATCT	
2353_A194G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACACCCTCATTTATCCCTC AAC	
2353_A194G_GF	gctggctcggtcaagaATGAATCCTTCCCTTG	
10785_C113T_EF	ATACTCAACCGCATAACACA	10785
10785_C113T_ER	GGAGGGAAATCAGATAAA	
10785_C113T_CR	gggacggtcggtagatAATTGAACCTGTAAATCG	
10785_C113T_TR	gctggctcggtcaagaAATTGAACCTGTAAATCA	
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	gctggctcggtcaagaCATGGGGCTCTGTGGCA	
11654_A251G_EF	CGTATCTCTGCCTTCCTT	11654
11654_A251G_ER	CTTCTCTTATGCCTTCCC	
11654_A251G_AF	gggacggtcggtagatTTACTTGAAAGGACACCA	
11654_A251G_GF	gctggctcggtcaagaTTACTTGAAAGGACACCG	
11655_A251C_EF	CGTATCTCTGCCTTCCTT	11655
11655_A251C_ER	CTTCTCTTATGCCTTCCC	
11655_A251C_AF	gggacggtcggtagatTTCTGCACTAAAGCTGTA	
11655_A251C_CF	gctggctcggtcaagaTTCTGCACTAAAGCTGTC	
11637_A162C_EF	AAAGACCCTGAAAACACA	11637
11637_A162C_ER	AACTGACAAAGAACCAATTAC	
11637_A162C_AF	gggacggtcggtagatGTCCAAAAACTAAAAAGA	
11637_A162C_CF	gctggctcggtcaagaGTCCAAAAACTAAAAAGC	
11627_C251T_EF	TTTATCACTACACCCCCCTACTC	11627
11627_C251T_ER	GACAGACCGACCAATCAC	
11627_C251T_CR	gggacggtcggtagatCCCTGGGAAGGTTGAGAG	
11627_C251T_TR	gctggctcggtcaagaCCCTGGGAAGGTTGAGAA	
2463_C479T_EF	GGCGATGGCCAAATAATAAA	2463
2463_C479T_ER	AACTCTCCCGCACAGTCG	
2463_C479T_CR	gggacggtcggtagatCTCATCCTCGGATGCTG	
2463_C479T_TR	gctggctcggtcaagaCTCATCCTCGGATGCTA	
11456_A251G_EF	GGTTTAGGGGTGGGGTAG	11456
11456_A251G_ER	CTGAGACTGTGGGTTCTGG	
11456_A251G_AR	gggacggtcggtagatCCATGCCCTGTTACTAT	
11456_A251G_GR	gctggctcggtcaagaCCATGCCCTGTTACTAC	

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	GTGTCATCATTCCCTTCTTG	
4966_A251G_AR	gggacggtcggtagatTCAGAGACATGAGTCCAT	
4966_A251G_GR	gctggctcggtcaagaTCAGAGACATGAGTCCAC	
11531_A251G_EF	CTTTGACAGGTGGGGGTG	11531
11531_A251G_ER	TGCAC TGAAATAATACTAGGCAGG	
11531_A251G_AR	gggacggtcggtagatGTGCACC GG GCCAAGGT	
11531_A251G_GR	gctggctcggtcaagaGTGCACC GG GCCAAGGC	
7075_C182G_EF	TGGCCAAATAATAAACTAACAA	7075
7075_C182G_ER	CCATCCCCATAAAACTCTC	
7075_C182G_CR	gggacggtcggtagatCTCAGT GCG CTC GCT CG	
7075_C182G_GR	gctggctcggtcaagaCTCAGT GCG CTC GCT CC	
6396_C199T_EF	CAGGGCAAAGGGAAAGTAG	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	gggacggtcggtagatTTTGAGAATAGTGTAAG	
8480_C71G_GR	gctggctcggtcaagaTTTGAGAATAGTGTAAC	
4912_A74G_EF	CTTCACTGAGCGTCCGCAGAG	4912
4912_A74G_ER	CCGTCGGCCCGATTCA	
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	GAAGGGAGAGCAAAGGG	
6872_A254G_AF	gggacggtcggtagatAAGATAACCTAAATAACAA	
6872_A254G_GF	gctggctcggtcaagaAAGATAACCTAAATAACAG	
5704_C61T_EF	ACAGCCATAACAGGAGTG	5704
5704_C61T_ER	GGGTTACTCAACCTAACGAGA	
5704_C61T_CR	gggacggtcggtagatGTTCTCTTGGGAAAACG	
5704_C61T_TR	gctggctcggtcaagaGTTCTCTTGGGAAAACA	
8138_C251T_EF	TCCTGTTCCGTCTCTCTCT	8138
8138_C251T_ER	CATCATCTCGACTCCTGTG	
8138_C251T_CR	gggacggtcggtagatACTTAACTTACAGGC GG	
8138_C251T_TR	gctggctcggtcaagaACTTAACTTACAGGC GA	
10830_A194G_EF	AGAGTTGATAGTTCCGAGAGA	10830
10830_A194G_ER	CAGACATTGGTAGTGATTG	
10830_A194G_AR	gggacggtcggtagatAAAGTTAGTGAAAGAAGT	
10830_A194G_GR	gctggctcggtcaagaAAAGTTAGTGAAAGAAGC	
8168_A251C_EF	GAAGAGAACGCCAGGAATG	8168
8168_A251C_ER	CCTAGACCCATCCAGAAA	
8168_A251C_AF	gggacggtcggtagatTAATGGAGAGGGGGCCTA	
8168_A251C_CF	gctggctcggtcaagaTAATGGAGAGGGGGCCTC	
9883_A249G_EF	TCCACAAACCTAAAACCAC	9883
9883_A249G_ER	CACAGTCCTGCAAGCTCA	
9883_A249G_AR	gggacggtcggtagatCCGTGGCCGTGGCTCACT	
9883_A249G_GR	gctggctcggtcaagaCCGTGGCCGTGGCTCAC C	
11462_G251T_EF	GAGAACATAAAAGACCAAAAA	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	TAGCACAAATCAACCCAGA	
11462_G251T_GF	gggacggtcggtagatCTGAAAGCTACTGGAAAG	
11462_G251T_TF	gctggctcggtcaagaCTGAAAGCTACTGGAAAT	
8241_A251G_EF	TTTTCTAACCCAGTCCTATT	8241
8241_A251G_ER	TGAAATCTGAAGTCTTACACC	
8241_A251G_AF	gggacggtcggtagatTTCTCCACTTTTCAA	
8241_A251G_GF	gctggctcggtcaagaTTCTCCACTTTTCCAG	
11248_C225T_EF	TGAGTTGAACAGCACTTGG	11248
11248_C225T_ER	AGGGTAAGGGAGGGAAAA	
11248_C225T_CR	gggacggtcggtagatTGATTCTTCGCTTGGCG	
11248_C225T_TR	gctggctcggtcaagaTGATTCTTCGCTTGGCA	
11448_A251G_EF	ACAGAAGAACAAACAACAAAAC	11448
11448_A251G_ER	TGCGTATGAGGTAAAGAGA	
11448_A251G_AF	gggacggtcggtagatGAAGCTGGGAGTGGTGAA	
11448_A251G_GF	gctggctcggtcaagaGAAGCTGGGAGTGGTGAG	
11449_C251G_EF	ACAGAAGAACAAACAACAAAAC	11449
11449_C251G_ER	TGCGTATGAGGTAAAGAGA	
11449_C251G_CF	gggacggtcggtagatATGAGTGAAGCCTGTCTC	
11449_C251G_GF	gctggctcggtcaagaATGAGTGAAGCCTGTCTG	
11450_A251T_EF	ACAGAAGAACAAACAACAAAAC	11450
11450_A251T_ER	TGCGTATGAGGTAAAGAGA	
11450_A251T_AR	gggacggtcggtagatGGACCATAATCTGAAGT	
11450_A251T_TR	gctggctcggtcaagaGGACCATAATCTGAAGA	
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	gggacggtcggtagatGTCAGGGCCCAATAGGTG	
9940_C93T_TR	gctggctcggtcaagaGTCAGGGCCCAATAGGTG	
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	GTTTGGAAATACATCATTGTC	
10388_A251G_AR	gggacggtcggtagatTATTTTATTGGCTATAT	
10388_A251G_GR	gctggctcggtcaagaTATTTTATTGGCTATAC	
10877_A251C_EF	CCTGTTCTAACCTTCTC	10877
10877_A251C_ER	ATGGTCTATGGAACCTAATCT	
10877_A251C_AF	gggacggtcggtagatGCACTGATTCTGCTTCCA	
10877_A251C_CF	gctggctcggtcaagaGCACTGATTCTGCTTCCC	
52_C397G_CR_	gggacggtcggtagatTATTTATAATGCCAAAAG	52
52_C397G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTGAATTGCCAGATTA GTG	
52_C397G_ER_	TCTAAAGTGCTGGGATTG	
52_C397G_GR_	gctggctcggtcaagaTATTTATAATGCCAAAAC	
57_C290T_CR_	gggacggtcggtagatAGCAGCAGGTGGCAAGAG	57
57_C290T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATAACATTAGGGCACAA CC	
57_C290T_ER_	CCCACAAGTAACGACAGA	
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_	TACCTGTTCTCCACAC	
118_C675T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAAAAGACAGCCAAAAGA GA	
118_C675T_TF_	gctggctcggtcaagaGTGCTGCTATCTGCTTTT	
		10
152_A587G_AF_	gggacggtcggtagatGGTGGGAGGTTCCAGCCA	152
152_A587G_EF_	GCAGGAAGAAAGCTAGAA	
152_A587G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAAAGGCAGGATAATGACA AC	
152_A587G_GF_	gctggctcggtcaagaGGTGGGAGGTTCCAGCCG	
288_C541G_CR_	gggacggtccgttagatGTGCCCTCCTCCGCCG	288
288_C541G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATAGGTTCTGTTCTAA CCTTG	
288_C541G_ER_	GGACTTTCTCCTGACACT	
288_C541G_GR_	gctggctcggtcaagaGTGCCCTCCTCCGCC	
307_C215T_CR_	gggacggtcggtagatGAGTGGGTGCTGTTCCCG	307
307_C215T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTTACTGCCTCTCTGA CC	
307_C215T_ER_	AGTGTGACCTGCTCTCTT	
307_C215T_TR_	gctggctcggtcaagaGAGTGGGTGCTGTTCCC	
		30
384_C375G_CR_	gggacggtcggtagatCTCATGTTGCCACTCACG	384
384_C375G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATCCGTTCCAGGCCAT CT	
384_C375G_ER_	GTCCGTCTTATAGTGCAGGGTGT	
384_C375G_GR_	gctggctcggtcaagaCTCATGTTGCCACTCACC	
		40

【0244】

【表10】

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_	gctggctcggtcaagaCCTGGCCTGGACCCTACG	
542_A402G_AR_	gggacggtcggtagatAGAAATTCCCTCCCAACT	542
542_A402G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATGATTGAGCCAGTTGT TT	
542_A402G_ER_	GGGGTGTATTTGAGAGTG	
542_A402G_GR_	gctggctcggtcaagaAGAAATTCCCTCCCAACC	
555_A202G_AF_	gggacggtcggtagatGTGAGAGGGGTTCCCTGGAA	555
555_A202G_EF_	GACTATGCGGAGAAGATG	
555_A202G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACACTTGGCTTGAATAGA GA	
555_A202G_GF_	gctggctcggtcaagaGTGAGAGGGGTTCCCTGGG	
576_C639T_CF_	gggacggtcggtagatCATCCCTTTGCAGGAGC	576
576_C639T_EF_	ACCCCTAGAACATGAAGTTGAGAG	
576_C639T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGCTTCGTAGACACGTT GAG	
576_C639T_TF_	gctggctcggtcaagaCATCCCTTTGCAGGAGT	
608_A182G_AR_	gggacggtcggtagatCCTGGCCTCTGTGAAC	608
608_A182G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACTTATCCAGGGTGATG GT	
608_A182G_ER_	TGTCAGATCCCAGTTTCAG	
608_A182G_GR_	gctggctcggtcaagaCCTGGCCTCTGTGAACC	
614_A150G_AF_	gggacggtcggtagatTCGCAACATCCATGCCAA	614

10

20

30

40

【0 2 4 5】

【表11】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
614_A150G_EF_	ACACACTTGTCCCTTGTCTC	
614_A150G_ER_U	GACGATGCCCTTCAGCACAGCTCATCGTTCCCTACT AAA	
614_A150G_GF_	gctggctcggtcaagaTCGCAACATCCATGCCAG	
738_A120C_AR_	gggacggtcggtagatGAGGTGAAGAGGAATGTT	738
738_A120C_CR_	gctggctcggtcaagaGAGGTGAAGAGGAATGTTG	
738_A120C_EF_U	GACGATGCCCTTCAGCACACTCCTCTAACGCCA CTTC	
738_A120C_ER_	CCTTCCCCCACCAACTCT	
777_C266T_CR_	gggacggtcggtagatTCCACAGGGCCTCTCCG	777
777_C266T_EF_U	GACGATGCCCTTCAGCACAGGGCAGGCCAGGAGG ATGTA	
777_C266T_ER_	CCTGAGACGCCGGACCGT	
777_C266T_TR_	gctggctcggtcaagaTCCACAGGGCCTCTCCA	
1056_A354G_AR_	gggacggtcggtagatGC GGCTGCCCGTCCTGT	1056
1056_A354G_EF_U	GACGATGCCCTTCAGCACAGTGTGTCTATGTGTCT GTGTG	
1056_A354G_ER_	CGGACTTCTCCTTCTTGT	
1056_A354G_GR_	gctggctcggtcaagaGC GGCTGCCCGTCCTGC	
1275_C307G_CF_	gggacggtcggtagatCCTCCGCCCTGGGAGAC	1275
1275_C307G_EF_	GAGAAAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG	
1275_C307G_ER_U	GACGATGCCCTTCAGCACAGTGGTTGGTTTG TT	
1275_C307G_GF_	gctggctcggtcaagaCCTCCGCCCTGGGAGAG	
1524_A284C_AF_	gggacggtcggtagatCTCTCAAAGCCCACACAA	1524
1524_A284C_CF_	gctggctcggtcaagaCTCTCAAAGCCCACACAC	

10

20

30

40

【0 2 4 6】

【表12】

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_	gggacggtcggtagattTGATAGGCGCTCAATAAG	1669
1669_C317T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATCAGATAGCAGCAAGA GG	
1669_C317T_ER_	GTGCTTCATTTCTTCACA	
1669_C317T_TR_	gctggctcggtcaagaTGATAGGCGCTCAATAAA	
1722_C89T_CF_	gggacggtcggtagatACCCCAGGATGCCACAC	1722
1722_C89T_EF_	GTTTATCCTCCTCATGTCC	
1722_C89T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTTACCTTCCACCT CTC	
1722_C89T_GF_	gctggctcggtcaagaACCCCAGGATGCCACAT	
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	

10

20

30

40

【0 2 4 7】

【表13】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
	AG	
1765_A240G_GF_	gctggctcggtcaagaGGCTTCACGGAGGAAGAG	
1837_C413T_CF_	gggacggtcggtagatCTCAGCTTCATGCAGGGC	1837
1837_C413T_EF_	CCCACTCAGCCCTGCTCTT	
1837_C413T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGCATCCTGGCGGTCT TG	
1837_C413T_TF_	gctggctcggtcaagaCTCAGCTTCATGCAGGGT	
1862_C109T_CF_	gggacggtcggtagatCTGGATGTGACGTCTAAC	1862
1862_C109T_EF_	TTGGGGGATGAAGAGGGAA	
1862_C109T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAAATGGTGGAATGGAAG 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_	GCTTTTCTTTCAATTACATC	2085
2085_G415T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACACCTCTTTAGAATCAG AGACA	
2085_G415T_GF_	gggacggtcggtagatGGTAGTGTACCAGAAAG	
2085_G415T_TF_	gctggctcggtcaagaGGTAGTGTACCAGAAAT	
2093_C229T_CR_	gggacggtcggtagatGGCTCTCAGCAAATCAAAG	2093
2093_C229T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACTTTGTGTTGTGTG GG	
2093_C229T_ER_	CTGGTGTCAAGGTGTAGTTATG	

10

20

30

40

【0248】

【表14】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
2093_C229T_TR_	gctggctcggtcaagaGGCTCTCAGCAATCAAAA	
2109_A543G_AR_	gggacggtcggtagatGCAATTCTGCAGTGACAT	2109
2109_A543G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGCATAAAACATACCTT GAGTG	
2109_A543G_ER_	CTTCCCTACATAATAACAAACAGA	
2109_A543G_GR_	gctggctcggtcaagaGCAATTCTGCAGTGACAC	
2187_C99T_CR_	gggacggtcggtagatGAGTCCCTAAAGTTGGTG	2187
2187_C99T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACCTAAAGTGCCATGAAG AC	
2187_C99T_ER_	AGAAAAGCCAAAGAAAGTG	
2187_C99T_TR_	gctggctcggtcaagaGAGTCCCTAAAGTTGGTA	
2203_C745T_CF_	gggacggtcggtagatGAAGTAAATTATAGTGAC	2203
2203_C745T_EF_	GTGGGTTTTGTTTGT	
2203_C745T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACATTGGTTGATGGGTT TG	
2203_C745T_TF_	gctggctcggtcaagaGAAGTAAATTATAGTGAT	
2217_T281G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATAACCTCACCAACCTC AA	2217
2217_T281G_ER_	TGTCACCAATTACCAGAA	
2217_T281G_GR_	gctggctcggtcaagaAAAATGACAGCCATGGCC	
2217_T281G_TR_	gggacggtcggtagatAAAATGACAGCCATGGCA	
2284_A220G_AF_	gggacggtcggtagatGGAGGGCAGATCTAGGGA	2284
2284_A220G_EF_	TTGTAAAGGAAACCCCTCCC	
2284_A220G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACATTCTCCTCCCCCTT CT	
2284_A220G_GF_	gctggctcggtcaagaGGAGGGCAGATCTAGGGG	

10

20

30

40

【0249】

【表15】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
2290_A404G_AR_	gggacggtcggttagatCACATCAGGAAAAACAGT	2290
2290_A404G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACAGAAGTGACAAGGAT GG	
2290_A404G_ER_	GGTGCTTGAGTGATGTT	
2290_A404G_GR_	gctggctcggtcaagaCACATCAGGAAAAACAGC	
2297_C272T_CF_	gggacggtcggttagatAAGAAAAAGCCAATGCAC	2297
2297_C272T_EF_	TGCAGTAAGCTGAGATGG	
2297_C272T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGGAGGAGTAGTTTG TTTAG	
2297_C272T_TF_	gctggctcggtcaagaAAGAAAAAGCCAATGCAT	
2321_G516T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGGCTCGACGGTAGGT AAC	2321
2321_G516T_ER_	GGGTCTTGGGTGAGGAACGAC	
2321_G516T_GR_	gggacggtcggttagatAGCCGCCGGTCCCTCTGC	
2321_G516T_TR_	gctggctcggtcaagaAGCCGCCGGTCCCTCTGA	
2354_C145T_CF_	gggacggtcggttagatAACTAGAGAGTACTTGGC	2354
2354_C145T_EF_	CAGAAGCACTAGGAAGACAA	
2354_C145T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACATCAAAGAAAACACAGC CA	
2354_C145T_TF_	gctggctcggtcaagaAACTAGAGAGTACTTGGT	
2371_A72C_AR_	gggacggtcggttagatCACCTTGTTAAAATCT	2371
2371_A72C_CR_	gctggctcggtcaagaCACCTTGTTAAAATCG	
2371_A72C_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACTGCGGTGTAACGGTG TC	
2371_A72C_ER_	CCCTCTCAAATTCCAGTGTTC	

10

20

30

40

【0250】

【表16】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
2376_C302T_CR_	gggacggtcggtagatCTGGTGGGACAGGATGTG	2376
2376_C302T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAAGAGAAAAGGAAGAAA 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 bay SNP 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	AGGGAGCCCACGGTGATA	8816
SP-8816 R Py BIO	AGGGCACTCTGCTTATTAGA	
SP-8816 seq Py F	GCCCCTCTGCTCCAAGCG	
SP-1653FPy: BIO	AAGTGAGGGATTATTATGAC	1653
SP-1653RPY:	TAAGATGCTAACTGTAGGGA	
SP-1653seqPy	GGAAGGCCAACTGAGGAG	
5564 FW	ACTCCACAGGTTAATTAGT	5564
5564 REbio	AGACAGTGCAGGTATCTCA	
5564 SQ	ATCCTGGAAAGGTACT	
5320 FW	TGCTAGGTGCTCGGGATA	5320
5320 REbio	GCACCTGGCCAACTTAACACT	
5320 SQ	GTAAGAGAGGTTAAGGAAAGC	
1062 FW	GAATGAGGT CCTGTGCGTT	1062
1062 REbio	ACCACACTTCTCCTCGACCTG	
1062 SQ	CGTTTGACACAGAAGAT	
SP10811Fint seq	TTCACTTCCAGCTCTACCAT	10811

10

20

30

【 0 2 5 3 】

【表 18】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
SP10811F	AGATTACTGAAGTGCAGGGTG	
SP10811RBio	GATCAGAGGCTCACAAAGGTT	
SP4383FPy	CCAGAACAAAGAGTCCCTAAACCCAC	4383
SP4383RPy BIO	GGTCAGGCACTTTCGTTGAGTT	
SP4383seqPy	CTTACACAGAACGCTGCTGA	
SP-3843FPy	ATTGTTGAGGCCAGGAGGTAGAAGT	3843
SP-3843RPy BIO	GGGGGAAATTTGAATGTAGCA	
SP-3843seqPy	TTGCTGTTCTATTTTGGTA	
SNP4527-FW	AAGCAGATAAAGCATATGATG	4527
SNP4527-REbio	GGGTTCCACAAGCTGAC	
SNP4527-SQ	CAGAAGAAATAGATGCAAAGG	
SNP5019-FWbio	TCCTGGGTCTCACCGTGTAT	5019
SNP5019-RE	AGCGCAGAAGGGTATAG	
SNP5019-SQrev	CAGTCCTGTGCTGGGGAGAAC	
SNP5093-FW	ATCTGGCATCTTGGCAACCT	5093
SNP5093-REbio	CCCCACCTCGTAACAGC	
SNP5093-SQ	CAGAGGCTGCCCTGAAGACAT	
SNP5717-FW	AATGGCAGAAATCCGGAGA	5717
SNP5717-REbio	CCGCAAAGAGCTTGACAATGT	
SNP5717-SQ	GGATATGATCTAAAAGGGA	
SP5245Rint	CAAGATTGTAAAAGAATAGC	5245
SP5245FBio	TGGGGGCTGCTTAGATGCT	
SP5245R	GATGACGTTCAATTTAGGAG	

10

20

30

40

【0 2 5 4】

【表19】

プライマー名称	プライマー配列	baySNP
SP1574F	CAATGCAGGCCAGGAAAAACACT	1574
SP1574RBio	ACCCCCAAAAGACACCAAAACCA	
SP1574Fint	CCCTGGGCAATGAAAAAGT	
SP4838Rint	TGACTAAGAACATGTAATGGGGAAGA	4838
SP4838FBio	CAAAGATGACCTTATGGCTCTGA	
SP4838R	GTCTCGAACATGACCTTAGT	
SP4856Fint	CTGCAGAACAGCTGAGTTACC	4856
SP4856F	CGTGGTCCGGGCTCTTTTGCT	
SP4856RBio	GGTGGGGTCAGGCAGTGG	

10

20

【0255】

第3表：C A S N P および推定 C A 遺伝子

baySNP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Genbankデータベースで見出すことができる。

【0256】

【表20】

baySNP	受理				推定CA遺伝子の説明
	GT 11	GT 12	GT 22	GT TT	
10948	GG	GT	TT	M10065	アポリポ蛋白E
7363	AA	AG	GG	M15887	エンドゼビン(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染色体上のクローンRPI-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-1およびC-111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IM-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クエラーゼ(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 α 2(ATP1A2)遺伝子
5019	AA	AT	TT	D00510	カルボン酸デイニン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 】
 【 準 2 1 】

baySNP	GT 11	GT 12	GT 22	受理	推定CA遺伝子の説明
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 α -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γ鎖 / フィブリノーゲンα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 GS1-293C5、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 α -グルコシダーゼ(酸マルターゼ)のGAA mRNA
4856	AG	GG	-	L11669	トライサイクリン輸送体様蛋白
1574	CC	CT	TT	X52889	心臓 β 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 β
6734	AA	AC	-	K03021	組織プラスミノーゲン活性化因子(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 β 3(Gp111a)
1755	AA	AG	GG	U35464	プロテインCインヒビター (PCI-B)
4838	AA	AG	GG	L08246	骨髓性細胞分化蛋白 (MCL1)
3843	AA	AT	TT	U12595	腫瘍壞死因子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 】
【 満 2 2 】

baySNP	GT			受理 II 12 22	推定CA遺伝子の説明		
	GT	GT	GT				
2203	CC	CT	TT	U16752	サイトカイン SDF-1- β		
1722	CC	CT	TT	D73409	ジアシルグリセロールキナーゼ 8 の mRNA		
576	CC	CT	-	D10667	平滑筋ミオシン重鎖の mRNA		
8168	AA	AC	CC	Z18951	カブエオリンの mRNA		
2109	AA	AG	GG	Y09912	AP-2 β 遺伝子(転写因子)		
11637	AA	AC	CC	M19154	トランスクォーミング増殖因子 β 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 α		
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	オスティオニドゲンの mRNA		
8241	AA	AG	GG	AF165281	ATP カセツト結合輸送体 1 (ABC1)		
5093	AA	AG	GG	D26362	プロモドメイン含有 3、BRD3		
8480	CC	CG	GG	D83233	PPAR γ 2		
1275	CC	CG	GG	M55913	腫瘍壞死因子 β (TNF β) 遺伝子		
118	CC	CT	TT	X64229	dck 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 L1M-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 (膜蛋白パルミトイル化 2、MPP2)		

【 0 2 5 9 】
【 満 2 3 】

baySNP	GT	GT	GT	GT	受理	推定 C A 遺伝子の説明
11462	11	12	22			
11462	GG	GT	TT	AF051427	エストロゲンレセプター β mRNA	
5717	AA	AG	GG	M59941	GM-CSF レセプター β 鎮 mRNA	
1669	CC	CT	TT	M17262	プロトロンビン (F2) 遺伝子	
2376	CC	CT	-	X54516	リボ蛋白リバーゼ	
11558	AA	AC	CC	AC006312	第 9 染色体、クローン hRPK_401_6_18	
10785	CC	CT	TT	D50678	アボリボ蛋白 E レセプター 2	
2085	GG	GT	TT	X82540	アクチビン β -C 鎮	
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 誘導性シン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 1	
8816	CC	CG	GG	U16752	サイトカイン SDF-1- β mRNA	
1062	AA	AG	GG	AF073308	無症候性聴覚障害蛋白 (DFNA5)、ICERE-1	

【 0 2 6 0 】
【 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 6q21.2-21.3 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	β-ミオシン重鎖
4383	AA	AG	GG	X58141	赤血球アデューション α 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	リボ蛋白リバーゼ前駆体、遺伝子 cds
11448	AA	AG	GG	AF050163	リボ蛋白リバーゼ前駆体、遺伝子
4018	CC	CT	TT	U49260	メバ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) β サブユニット mRNA
2321	GG	GT	TT	M29932	β-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 XI ⅢA 遺伝子、プロモーター配列
57	CC	CT	TT	M34175	β アダプチン mRNA
11614	CC	CT	TT	AF107885	染色体 14q24.3 クローン BAC270M14(TGF-β 3) 遺伝子

【 0 2 6 1 】
【 漢 2 5 】

baySNP	GT	GT	GT	GT	受理	推定CA遺伝子の説明
11645	AA	AG	GG	X05839	トランスク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CDS)	
384	CC	CG	GG	U12595	腫瘍壞死因子1型レセプター関連蛋白 (TRAF) mRNA、部分的 cds	
542	AA	AG	GG	M64082	フランビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) mRNA	
2290	AA	AG	GG	M35672	凝固因子IX mRNA、部分的 cds	
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	

【 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。

10

20

30

40

50

【表26】

コホート	定義
HELD_ALL_GOOD/BAD	良いまたは悪い血清脂質プロファイル（第1表に定義の通り）を持つ両性の健健康な年配者
HELD_FEM_GOOD/BAD	良いまたは悪い血清脂質プロファイル（第1表に定義の通り）を持つ健健康な年配者（女性）
HELD_MAL_GOOD/BAD	良いまたは悪い血清脂質プロファイル（第1表に定義の通り）を持つ健健康な年配者（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健康な対照（男性）

10

20

30

40

【0263】

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、カイニ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	コホートA		コホートB		SIZE		FQ11		FQ12		FQ22	
		P	PVAL	A	A	A	A	B	B	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】

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	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

【 0
2
6
6
】
【 2
9
】

BAYSNP	GTTYPE	A PVAL	コホート A		SIZE	FQ11 A	FQ12 A	コホート B		SIZE	FQ11 B	FQ12 B	FQ22
			A	A		CVD_ALL_CASE	CVD_ALL_CTRL	B	B				
3843	0,0167	0,0355	CVD_ALL_CASE	99	44	34	21	HELD_FEM_GOOD	83	33	39	11	
10749	0,0647	0,0249	HELD_FEM_BAD	86	48	33	5	HELD_FEM_GOOD	83	4	26	53	
2203	0,0074	0,0097	HELD_FEM_BAD	85	6	45	34	HELD_FEM_GOOD	83	12	37	24	
1722	0,0308	0,5747	CVD_ALL_CASE	95	22	29	44	CVD_ALL_CTRL	73				
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 】
【 漢 3 0 】

BAYSNP	GTTYPE	A PVAL	コホー卜 A		SIZE	FQ11 A	FQ12 A	FQ22 A	コホー卜 B		SIZE B	FQ11 B	FQ12 B	FQ22 B
			A	A					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 】
 【 漢 3 1 】

BAYSNP	GTTYPE	A PVAL	コホート A		SIZE	FQ11 A	FQ12 A	コホート B		SIZE	FQ11 B	FQ12 B
			A	A				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 】
【 3 2 】

BAYSNP	GTTYPE	A PVAL	コホート A SIZE	FQ11		FQ22	コホート B SIZE		FQ11		FQ12	FQ22
				A	A	A	B	B	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

【 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34】

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

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

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

10

を算出する。

【0271】

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

【0272】

【表35】

30

BAYSH	GTTYPE1	GTTYPE2	GTTYPE3	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	0.58	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	0.68	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	38	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	0.68	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
1668	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	28	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 】

BAYSNP	GTYPE1	GTYPE2	GTYPE3	RR1	RR2	RR3	FRE01_A	FRE02_A	FRE03_A	FRE01_B	FRE02_B	FRE03_B
1837	CC	CT	TT	1.29	0.7	1.21	60	33	13	56	58	11
1852	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	66	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
2108	AA	AG	GG	1.5	0.7	0.48	64	20	1	48	31	3
2187	CC	GT	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
2397	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	34	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	0.83	0	23	28	5	5	15
4638	AA	AG	GG	0.75	1.37	0.86	19	58	25	21	26	22
4687	AA	AC	CC	0	0.36	3.1	0	3	13	1	11	8
4912	AA	AG	GG	0.38	1.16	1.17	3	25	30	8	10	12
4966	AA	AG	GG	0	0.87	2.26	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 】

【 横 3 7 】

BAYSNP	GTYPE1	GTYPE2	GTYPE3	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	1.06	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	0.46	2.02	1	5	43	1	13	28
6734	AA	AG	GG	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	33	40	31	63	30
8148	AA	AG	GG	0.97	1.41	0.59	17	42	10	9	12	13
8168	AA	AG	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
8460	CC	CG	GG	0.53	1.78	1.91	71	10	5	73	1	0
8816	EE	GG	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
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	38	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	0.58	0.96	1.47	22	47	36	42	58	24
10848	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
11091	CC	CT	TT	0.41	1.33	0.9	3	38	62	9	16	49
11073	CC	GG	GG	1.38	1.14	0.71	17	39	27	9	33	40
11248	CC	CT	TT	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 】

【 條 8 】

BASVNP	GTYPE1		GTYPE2		GTYPE3		RR1	RR2	RR3	FREQ1_A	FREQ2_A	FREQ3_A	FREQ1_B	FREQ2_B	FREQ3_B
	AA	AG	GG	TT	GG	TT									
11448	AA	AG	GG	TT	GG	TT	2.57	0.37	2	9	10	2	5	34	
11450	AA	AT	GG	TT	GG	TT	1.74	0.4	4	9	8	2	10	30	
11456	AA	AG	GG	GG	GG	GG	1.7	0	81	18	0	71	2	1	
11462	GG	GT	TT	TT	TT	TT	1.35	0	53	16	0	32	3	0	
11531	AA	AG	GG	GG	GG	GG	1.68	0.6	0	18	18	0	10	28	
11536	CC	CG	GG	GG	GG	GG	0.59	1.52	2.21	20	13	2	32	8	0
11558	AA	AC	CC	CC	CC	CC	0.44	1.89	1.26	42	5	2	28	14	1
11585	GG	GT	TT	TT	TT	TT	1.25	0	8	8	0	6	8	6	6
11614	CC	CT	TT	TT	TT	TT	1.08	1.28	0	10	23	4	6	13	
11637	AA	AC	CC	CC	CC	CC	0.81	0.94	1.88	38	31	13	47	34	2
11645	AA	AG	GG	GG	GG	GG	0	0.39	2.58	0	2	31	0	6	17
11652	CC	CT	TT	TT	TT	TT	0.72	1.43	0.86	24	59	21	43	50	31
11654	AA	AG	GG	GG	GG	GG	1	3.4	0.25	1	17	3	2	18	22
11655	AA	AC	CC	CC	CC	CC	0.25	3.4	1	3	17	1	22	18	2

【配列表】

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 cccccagcccc ctctccagat tacattcatac caggcacagg aaaggacagg 60

gtcaggaaag gaggactctg ggccgcagcc tccacattcc cttccacgc ttggccccc 120

gaatggagga gggtgtctgk attactgggc gaggtgtctt cccttcctgg ggactgtggg 180

gggtggtcaa aagacacctta tgccccaccc ctttcctccc tctgcctgc tgtgcctggg 240

40

gcagggggag aacagcccac ctctgtactg ggggtggcc cagccccccc tatccctggg 300

ggagggggcg ggacaggggg agccctataa ttggacaagt ctggatctt tgagtccctac 360

tcaaaaaaaa cggaggtgaa ggacgttcctt cccaggagc cggtgagaag cgccatcgaa 420

ggcacgggaa tgagctcagg ggcctctaga aagagctggg accctggaa cccctggct 480

ccaggttagtc tcaggagagc tactcggtt cgggcttggg gagaggagga ggggggtga 540
 ggcaagcago aggggactgg acctgggaag ggctggcag cagagacgac cogaccgc 600
 agaagggtggg 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
 gtgttttag aaaaggcata aatggtgtta ggagaaaaag taggtggccc ggtttttcc 60
 cattctggca caggtcaggc tggttccca cacrtgcccc attgactttg tttctctcc 120
 tcttcctta cacttcataa tgaagactct ttcaactactg ggttcacaa atgagagaaa 180
 ttgattagaa caattacatt tcagtcatt ccaggcatcc cacttggcct tgcccgtaa 240
 gtccaacatc ccggccgtt cttaaacaag ggaagaaaaag gcattagatc tggttcaa 300
 tctaattggag aacttgatca accttcttgc cataaatgcc atcttctatt acacctgttc 360
 cttctaggct ctgtcatggg gttaaatagg tcttagtagag tgggttctgc cctaaagaaaa 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

<400> 3
 agaagcacca tttccttaggc gaggcagacc ttttgcagac cacagctgtc tccacctgaa 60
 ctttacagca gaccattgtg cctgccccgg gacacagtcc cacccatccc ccgctgcctg 120
 gcaagggccca gcaacacaac gtttaygctc tctcaacttc ctggccttgg ccagttcaaa 180
 gcctttggtg ccatcacaga gtcccgagca acagtccaat ccccaaggca ggaagaccca 240
 ggaacggcca tgacaacgaa ttaacaacat gggaaagcca ggggcaggag ggtgaaccga 300
 ccatgtcacc caaggccacg ctgggcacgt ctgggatgcc ctgtaactac ttactgactg 360
 acacacacca ccgccttct gcaagatccg acctcgccac acctgacaaa actcccagga 420
 cacctgacat tggctcagtc gtgctggcgc aggtgttaggc accaaatgtc ttgtttgt 480
 gctagggccca caaatctctg tctataaaca tgcctogtct ctccacctgg accgccaggg 540
 catccagtaa caggataatg tcaaaacctc ctggcattct ggacacccct gtcacccatcc 600
 tccacggcct aatccaaggc actacatgt gtgatgcccc acccgtgccc acggcagaca 660
 gcactaatcc atctcagaat tcctgcatacg agtctcaaatt ccttgcagc acagggtcc 720
 aggccagccac tactgatcga tcggagatga cactcaaagt aaaactaatt tgcaatgtt 780
 agtccagtag ttcttaactg ggaataatct tgccccccac gggaaacttga tggcaatgtc 840
 tgagaatatt ttgggtgtc acaactggag agggaaagggtg tagctggcac caagtgaata 900
 gagggccacga tgctgctaaa aatccctacag tgctcaggaa gatccccac ccccaacaga 960
 gaatcatcca gcctcaaata tcactagtgc caagagttag aatccctggc ttagtctgac 1020
 aataggtgag tgacatataa tttatccctcc aaactggat gcttctgaaa gtgaaagaga 1080
 gtgttattaa taataactgt ggaacaacag gcataaaatca ggactgtaca ggcaaaaccag 1140
 tacactgaac agataaaggc agatggaggt ccccaggaag ggtcaaagag ctccctotct 1200
 acaagtcccc agacagagcc accaactgcc ccgtttggca gaataaaatgc tagtatgtca 1260
 taaggcacag ccagctcagg aaggaaatct ttgtctagtt cttgtttaaa gaaaaagcac 1320
 aaaaggaact ttccggctgt gccttttaag atgttaagtgg cagagaacaa atctgtttcc 1380
 ctcaaagcca gggggcagc atgcactaag act 1413

<210> 4

<211> 527

40

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>
<221> variation
<222> (413)..(413)
<223> BaySNP 1837, C413T

<400> 4
ctcaccagtc ccctttctga gagccccgtat gagcagggag ccggccctta ctccctctgg 60
cagacccagc taagggttcta ccttaggggc cacgcccacctt ccccagggag gggtccacag 10
gcacggggac ctggggtgcc cctcacagga cacttccttg caggaacaga ggtgccatgc 120
agccccgggt actccttgtt gttgcctcctc tggcgctcct ggccctctgcc cgtaagcact 180
tggtgtggact gggctggggg caggggtggag gcaacttggg gatcccagtc ccaatgggtg 240
gtcaagcagg agcccaggcc tcgtccagag gccgatccac cccactcagc cctgctcttt 300
cctcaggagc ttcataggcc gaggatgcctt ccatttcctag ctcatgcag ggytacatga 360
agcacgcccac caagaccgcc aaggatgcac tgagcagcgt gcaggagtcc caggtggccc 420
agcaggccag gtacaccgc tggctccctt cccatcccc cctgcca 480
527 20

<210> 5
<211> 607
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

30
<220>
<221> variation
<222> (194)..(194)
<223> BaySNP 10830, A194G

<400> 5
aaatccaaag gcagtggagg tagttttcag catgctttat ttaggaaggt agttatattgg 60
atcaaataata agattccctt ctatttggc tgaggctggg tcaagtgtatg gaagagaaac 40
120
agattttagt agttgatagt tccgagagaa ttttctgaag tccatgacag ttggaaatttg
agatttttc agarcttctt tcactaactt tttcagacta gataagaaga agtatatttt
gagctgacac accatgttat tatcccttga ctcttgacc ccaagtaaat atggatttcc 240
300

aatcaactacc aaaatgtctg gatttcattg accctaagtc tttgggtcta gatctgctac 360
 acatttgcac aagtgttgtt ttcaagaagca agggcagaca gtggctatgc caaaacctag 420
 ggttggaaatt ccagctcagg gcoctcagtg gtatatgggg tgaatagctc ttacttactc 480
 ttggatatecc aattttctg agtcaagat attggcaata tggaagcca caaagttctt 540
 cacttgctca ttctgttccc atggtagaat ttggacaatt ttgttaatat ctgcctgtga 600
 aggactc 607

<210> 6 10

<211> 587

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation 20

<222> (202)..(202)

<223> BaySNP 555, A202G

<400> 6
 tggaggctcc ccataggcac tcggggcctc ccctggatg agactccagc tttgctccct 60
 gccttcctcc cccaggcatg gctggggact ggaagaccac cttcaccgtg ggcagaatg 120
 agcgcttoga tgcggactat gcggagaaga tggcaggctg cagcctcagc ttccgctctg 180
 agctgtgaga ggggttcctg grgtcaactgc agagggagtg tgcaatcaa gcctgaccaa 240 30
 gaggtccag aataaaagtat gatttgttt caatgcagag tctctattcc aagccaagag 300
 aaaccctgag ctgaaagagt gatcgccccac tggggccaaa tacggccacc tccccgctcc 360
 agctcctcaa cttgcctgt ttggagaggg gagagggctt ggagaagtaa aacccaggag 420
 acgagtagag gggaaatgtg tttaatccca gcacgtccctc tgctgtcctg ccctgtgtcg 480
 ttggggatg gcgagtctgc caggcggcat cacttttct tgggttcctt acaagccacc 540
 acgtatctct gagccacatt gaggggaggg gaatagccat ctgcata 587 40

<210> 7
<211> 2090
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> variation 10
<222> (1429)..(1429)
<223> BaySNP 11652, C1429T

<400> 7		
cgacacactgc agccagctct gegtgaacct ggagggtggc tacaagtgcc agtgtgagga	60	
aggcttccag ctggaccccc acacgaaggc ctgcaaggct gtgggtgagc acgggaaggc	120	
ggcggtggg ggcggcccta ccccttgcag gcagcagtgg tgggggagtt tcatcctctg	180	
aactttgcac agactcatat cccctgaccg ggaggctgtt tgctcctgag ggctctggca	240	
ggggagtctg cgcgcctgtt aggacttggg cttgccaggg ggatgcctgc atatgtccta	300	
gtttttggga atatccagtt aacggaacccc tcagccctac tggtgaaaca ggaaccggct	360	
tcccttcag ggacaacctg gggagtgact tcaagggtt aaagaaaaaaa aatttagctgg	420	
gcatggtgcc acacacactgt ggtcccaagct actcagaagg ctgaggcggg aggattgctt	480	
gagggcagga ggattgggtt atccctccac ctcagccctcc ggagtagctg ggacctcagg	540	
tgcacatgccac tatgcctggc taattttctt ttccctttt tttttttt cgagacggag	600	
tctcgctctg ttgcggcggc tggagtgcag tggcaggata tcggctcaact gcaagctccg	660	30
cctccccgggt tcacgcatt ctcctgcctc agcctcccca gtagctggga ctacaggagc	720	
ccggccactgc accaggccaa ttttttgtt ttttttagtag agacggggtt tcactgtgtt	780	
agccaggatg gtctcgatct cctgacttcg tgcgtccccc acctcgccct tccaaagtgc	840	
tggattaca ggctgtgagcc actgcgcaca gccgctaatt ttcatatattt tagaaaaaac	900	
agggtttcac catgttgcc aggttagtct tgaactcctg aacccaagtgc atccctcctgc	960	
cttggcctcc caaatgtctg ggattacaga caccacaccc ggctattatt attttttaga	1020	
gacagggtgc tgctctatct tccagcctgt agtgcagtgc agcctccatc atagctcgct	1080	
gcagccttgc cctccctgggt tcacgtgatc gtcccgccata agcctctggaa ggagctggaa	1140	
gtactggcat gtgccaccat gcctggtaa tttttttttt tttttttt gagacagagt	1200	
ctcattctgt cacccaggct ggagtgcgggt ggtgcgatct tggcttactg aaacccac	1260	

ctcccagggtt ccagcaattc tcctgcctca cccttctgag tagctggat tacaggttcc	1320	
ggctacccaaa cctggctagt ttttgtatgt ttagtagaga cagggttca ccatgttggt	1380	
gaggctggtc tcgattctcc cgccctcagcc tcccaaagtg ctgggattac aggcttgagc	1440	
caccgtgcct ggctttttt tttttttttt tttttgtgg caataaggtc tcattgtctt	1500	
gcccaggcta gccttatgct cctagoctca agtgatcctc ctccctcagc ctcccaaagt	1560	
gctgggatta caggtgggog ccactgtgcc tgttcccggtt gggaggtctt ttccaccctc	1620	
tttttctggg tgccctccctc ggctcagccg caccctgcag gatgacacaa gggatgggg	1680	10
aggcactctt ggttccatcg acgggtcccc tctgacccccc tgacctcgct ccccgaccc	1740	
ccaggctcca tcgcctaccc ctcttcacc aaccggcacg aggtcaggaa gatgacgctg	1800	
gaccggagcg agtacaccag cctcatcccc aacctgagga acgtggtcgc tctggacacg	1860	
gaggtggcca gcaatagaat ctactggtct gacctgtccc agagaatgat ctgcaggtga	1920	
gcgtcgcccc tgccctgcagc cttggcccgc aggtgagatg agggctctg gygctgatgc	1980	
ccttctctcc tcctgcctca gcacccagct tgacagagcc cacggcgtct cttectatga	2040	
caccgtcatac agcagggaca tccaggcccc cgacgggctg gctgtggact	2090	20

<210> 8

<211> 628

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

30

<221> variation

<222> (487)..(487)

<223> BaySNP 8138, C487T

<400> 8

aatcataaaaa acctacacctgt gtctgaatct gtttcctctt ccttctttcc agttatgaca	60	
gagtttttagt cttaagacta atcattcata ctttggatcc tatctctctt gccttctcag	120	
ggaccttaca tcattattac cactcattct cttctgtatc ttccatcttt ccctctcaac	180	40
tggatctgtc ccattggcat tgacacatca aggcaactgat gcccttcatg gagccacccc	240	
tgccagctcc cttcacacac aaaagtggcc tttgcgttct gtcttgattt cgccattgac	300	
ttagttctca acctattgaa gtttggctcc tgttcctgtc tctctctaca ttcaagtggac	360	

attttaaaat tctatcttga tctctcagca gcacttagac ttttccttat attttttgta 420
 tttgcttcgt ttatgtcacg gtttgcgtat tttcctccag ctcttggct ttttcttg 480
 ctgccccycgc ctgtaaaagtt aagtccctca accccttatac acaggagtcg gagatgtgt 540
 ggacattcct atagttccac aaagccattt tcaaattttt tttattctca tgcaaactcc 600
 tttgtcattt gagtttcattt ctgcataaa 628

<210> 9

<211> 1279

10

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (240)..(240)

20

<223> BaySNP 1765, A240G

<400> 9

gtatctgtgt gtctgtgtct gtgtgtgtgt gagtgtgtgt cttgaccac gtgttctcca 60
 taggcgggga gtcctgcagt tactcatgga tgagtacctg tgtttgcgtc tcagcaggca 120
 aatttgtaaa tgtacaagcc ttcaaggctg cacaaggata aatgtcactg tgtgggggtg 180
 cttgagagtc tgtgagcctg cccttaggag ctgtgaggta tggccttcac ggaggaagar 240
 gtcatagctg caggaagata tactgtcttg ggaccttcag ctgcattttt acatctctgg 300
 ctccccatgg aaagggcatac cctagctgag atgcaggacc tctgagaaga ggcaggggtt 360
 aaaggatcg ataagccctc cattcccccc atccaagtga agagagaagg aggggaggta 420
 gccccctacc ctgctccatc ttagagcaag gtagaccagg ctcaggaggt ctgtttggg 480
 aagtgtatgag accttgactt ttcaggctg ttttttccc ctagcaccac caaactcccc 540
 ttaatcacca tcctaagttt ctgtgggtga tgcaatagca agatgaggag cagatctgg 600
 ctgtttaaac taagaggctg ggtgagggtgg gggattttt ggcctggagc ttagagttca 660
 acctaccaac gaccctgaa gagggaaaggc atctgacacc cacaacctgt tctagggatg 720
 atttttccctc caatcccttc tccctgcattt ctccactgca gaggcaggct tcactgtccc 780
 cccattaccc agtggctgtg aagggcagcg tgggagttgg gggaaaggac gacactggtg 840
 ggagggagcc cagcctgctc cagctaccac ggagaggctg agatgggggg agcggtggcg 900

40

gattcccagc tgcccccact ctgtcccagc ctctggattt ctcaaaaagg actctctgtt	960	
ctccttcagc attcaagacc cagagagggg gacttgggt tggggaggg aggagtggag	1020	
ggaggttggg ggggtcccttg ctccctctct ttctttcttg cctggcagc cgctggcccc	1080	
aaatctctgc aggctcctgg ctgcagagcc tgagatcttt gccaggacag gaggaggggg	1140	
aaggggcagt gtgtctcaag ctctaaggct gctggagagc agggcgggag cttggaaaaa	1200	
ggagggcactg cgtggagctg cttagctcag ccacaatcca gcatgccaaa gtgcattggac	1260	
cagcaagttt taaaaaagc	1279	10

<210> 10

<211> 1127

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

20

<221> variation

<222> (210)..(210)

<223> BaySNP 5019, A210T

<400> 10

cggaatatcg aatgaatcag gccactcctt ctcactctc ggctttata taggtgattt

60

cctccaccca aacactgtcc ccagaccctc ttcacctggc tctccctt ctccttggg

120

tctaccgtg tatctccaaa gagtctccc ttggtctggg ctagggcatc tctgtgtct

180

tttatatatg ctttctatgt ggcacagccw gttctccca gcacaggact gtcctttct

240

ggaaactggc ctataccctt ctgcgtgtg gccttcata gggcttct cacagggct

300

gcacccagaa ggcacttaac acaaataatgc tgcataaatg agtaggcaga gcaggaatgt

360

gtcctttcc cattaaacag gtatgaaac cgagaaatgg ctatgaaata gcagggattt

420

gatgctata ttctgggtcc tagtccacaa cccagactg actttccaag ttcacaagag

480

cagacatctc catatacagg agaccacgt cacgttcaga cccccacact ctcagacaca

540

cagacccaca agcacagcag ctaccagcaa aagccgcctt tcacttgtc gacgctctg

600

gctcagggga atccccagct catccaatcc acccatcagg atgcgagcc ggagagtccc

660

cgccctggcac cccaaaggcca tgcctccag ccaggggccaa agaagccact tactcatcat

720

ctccccccaga cagcttcagc agagtcttct tgtactcgcc agaggtgtca ttctgaagag

780

30

40

aaagaaaagaa aggttacctc tcacccagcc ctgggctct ctcagacaag gaggtgaagg	840
ttctgcacag cctgaaagag gggaggctg aatgaacact tattcatagc agccctggcc	900
ctcctgtgct ggttaatatt gaataactgg ttctcagcgg gcaggttggaa ggaagcccta	960
atttatagca tttgcctatt tctgttgtt aaatacttct agcaatggac aatttcaagt	1020
taccaatatg actttgctac caatatgcgg agttgagaag agatgctcgc tgcccttca	1080
agccagtgcc ccagcacagc actgccacca gacagtcocc agcccgag	1127

10
<210> 11

<211> 814

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (99)..(99)

<223> BaySNP 2187, C99T

<400> 11	
ctgagcctcg gcaatgcctt tttcaccgac ctgggtggtag acctgcagga caccttcgta	60
agtgccatga agacgctgta cctggcagac actttccoya ccaacttttag ggactctgca	120
ggggccatga agcagatcaa tgattatgtg gcaaagcaaa cgaaggcca gattgtggac	180
ttgtttaaga acctcgatag caatgcggtc gtgatcatgg tgaattacat cttttttaaa	240
ggtaaggccc ttgggccccaa acctgcactt tctttggctt ttctgctgct tttatctaaa	300
gaatacccaa ttccctcaca tacataaaaag acggggagta cgttaagtcc ttttgggtgc	360
ctgttgagaa aaattaagta aacaagcagc cagagaaggt aagatgaatg ctttcttgc	420
gtggatggaa ttagtgaggc tgagatgctg tttcctccac ggaggaagag ctgggtgctg	480
tcttcgggcc cctggggaca tctgaagccc cagctttcta caggctctga agtatgaacc	540
cattgtggcc accatggcaa agacaccaac accttagcca ctcagggcag gacacagacc	600
ccaaagggc taaagggcat ttcccagtc cccgtatccc tcaaatcttg gcccctctgc	660
cctcatagag caaaaattcc ctcagacaaa tgcttgtcc cctgaatgcc tccccctgac	720
tcctcaaaaag aagctgacct ctgtttattc cccgacactc cttgtaaaaa ttctgctcg	780
ctttgcaact cccgccaatt gctacccttg ggaa	814

40

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

<220>
<221> variation 10
<222> (31)..(31)
<223> BaySNP 11000, C31T

<400> 12
ggcccaagcc tgcaaacttc ttgatattcc ytcgatatac caaagaccct cagaaaacat 60
cctcgccgac cacacaggca cgaggatgac gctgcacaga gaaggagcca ctgggcaccg 120
ggcgcccccc ttcccaaaga cccacagtgt gggggcacac accacgatca tcatgttagcg 180 20
ccggccgccc tggtgcaagct cctgcaccat ggccgggaag tcccggaagc catccttgtt 240
aacgtgaag tccctccggg agtccatgtt gtccaggctcg ttccactgga cgtcctgcag 300
ccacaacacg ggaccgtctg ctggggcctg aggagacgcg tcccgccag ccccttgccct 360
ccctgccac caccccaact caccaggggg aagtgggccc tggtcatgtt ctccaccacc 420
tggcggtga tagcggtgga ggagtagccc cagcggcaca ggtggaagcc caggccccag 480
tatggcggca tgaacgggta tcctgcaggc caacgcccac ttcatgaggg agggaggagg 540
gagccttggg gcggg 555 30

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

<220> 40
<221> variation
<222> (1050)..(1050)
<223> BaySNP 5564, G1050T

<400> 13
tcaatggcta ggattcctca aagccattcc agctaagatt catacctcag agccacccaa 60
gtggcaaatc ataaataggt taaagcatct ccccactttc aatgcaaggat attttggtcc 120
tgtttggtag aaagaaaaaga acacaggagg ggagatggg agccccacact cgaattctgg 180
ttctgccaaa ccagccttgt gatcttggtt aaattcccta ccacctctgg actccatcag 240
taaaaattggg cgtggactag gtgatctcat agatccttcc tgctgaaaca ttctatggct 300
tgaattatac ttccttaattt attgtcaaaa ttgctgttat taagtatcta ctgtgtgc 360
ggcactttaa ataaatattt tgctaatct tcacaaacaaa ttgcaagga aggttttgg 420
agataaggaa actgagactc aggattaagt aacacaccta aagtcacagg tgagcttgg 480
actgaacccaa agtgtgc 4cccc cactccactg gaatttgctt gccaggatgc caatgagtt 540
tagtttcatttttttagag actttcttgg ctgtgggtga acaatgaaaa ggcctcttag 600
tggtgtttgttttaggaca cttaggtgat aacaattctg gtattcttc ccagacatgt 660
aacaagagta acatgtgtga aagcagcaaa gagggactgg cagaaaaacaa cctgaaccc 720
ccaaagatgg ctgaaaaaga tggatgcttc caatctggat tcaatgaggt accaacttgt 780
cgcaactcaacttcttactt ccttaggcaa aacttctccc tcttgcattgc agtgcctgt 840
tacatataga tccaggcagc aacaaaaagt gggtaatgt aaagaatgtt atgtaaattt 900
catgaggagg ccaacttcaa gctttttaa aggcagtttta ttcttggaca ggtatggcca 960
gagatggtgc cactgtggtg agattttaac aactgtcaaa tggtaaaac tcccacaggt 1020
ttaatttagtt catcctggga aaggtactck cagggcctt tccctctctg gtcgccttg 1080
gcagggtcca ggtctgc 4ccctccctgc ccagcttcattt ctccacagtg agataacctg 1140
cactgtcttc tgattattta tcaaaggag tttccagctc agcatacaca aggcagagag 1200
tgcagacaga acatcaaggg gacaattcag agaaggatcc 1240

10

20

30

<210> 14

<211> 1405

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (1207)..(1207)

<223> BaySNP 10388, A1207G

<400> 14

agaaaacaaa ttggaagaaa gtctcatatg ctagtcagag aggatgacaa cctaaattag	60	
gcagggctca ctcaaaggga aaggagttt ggggttagagg aaggaggcac aggtagaacc	120	10
aacaggacct gcctacaggg tggataggaa tggtgaaaga ggagtaaaag ctgattctcc	180	
cttttcatta ttgttatttt ttgttagct tgggtgattt gaaagtttga ctctcataat	240	
ggaaatataa gagtgaaaaa cagatttggc tgcagagggtt ggatcaggc agttagagac	300	
aatttaaatt aaatgattct acattttttt tctatagtca acaagaaaagg aggagaaatt	360	
ggattacaaa aataaggca ttagttgtc aaggagtgc aaattttttt tatgttgtat	420	
ttgttagtagt ttaaattttt cagtgtgtc aggcaagtaga taagaaagct atcaagaatt	480	20
taatatcttc tcttataaggt tgggttgtc catataaaaa taatgagata attctggagg	540	
acaatttggc aatatctatt aaagttaca tttaaaagaa tcacactgtt tgagcaaata	600	
gttctatttc taggggtctg ttctacagaa aagtagctca tagaaccatt tagccagtgc	660	
cctgggtggg atttgaaccc aggcctgtat gagtccaaaa tctgcaagtt taaccattat	720	
gttataatac tctcttagag ccaggtgtgg tggcatatgc ctgtaatccc agcacttcgg	780	
gaggctgagg tggcggatc acctgagggtt ggaggttcaa gactgcctg accaacatgg	840	
agaaaacctca tctctactaa aaataaaaaa ttagccaagc atggggcgc atgcctataa	900	30
tcccaagctac ttgggaggct gaggcaggag aatcacttga acccaggagg cgagggttga	960	
ggtagctga gatcatgccca ttgcactcca gcctggcgca cggagtgaga ctccatctcc	1020	
aaaaaacaaa aaaaaaaaaa aacactctcc tagggacttt ttctttaaaa aaaatacttg	1080	
tttaaaattc catggtaaat aagaagtata aaatattttt tatgttagaac tccccacccc	1140	
tatacacata tccatcaata gagaatttgtt taaatttagtt taagatcatc cttataatgg	1200	
aataatrtat agccaataaaa aataatacat ttatTTaaaa ggaaataccct gataacttcaa	1260	
tatgtatgca tcagtttatcacactttaa aatttatatt tataaaatta aatttgacaa	1320	40
tgtatgtattc caaaactttat atattatata taaatacata tatattactg tattatata	1380	
tttacttaaa tatggtattt tattt	1405	

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

<220>
<221> variation 10
<222> (286)..(286)
<223> BaySNP 11001, C286T

<400> 15
ggccaaagcc tgcaaacttc ttgatattcc ctcgatatca caaagacccct cagaaaaacat 60
cctcggcgac cacacaggca cgaggatgac gctgcacaga gaaggagcca ctgggcaccg 120
ggcggcccccc ttcccaaaga cccacagtgt gggggcacac accacgatca tcatgttagcg 180 20
ccggccgccc tggtgcagct cctgcaccat ggccgggaag tcccggaagc catccttggt 240
gaacgtgaag tccctccggg agtccatgtt gtccaggtcg ttccaytgga cgtcctgcag 300
ccacaacacg ggaccgtctg ctggggcctg aggagacgcg tcccgccag ccccttgct 360
ccctgcccac caccccaact caccaggggg aagtggccc tggtcatgtt ctccaccacc 420
tggcgggtga tagcggtgga ggagtagccc cagcggcaca ggtggaaagcc caggccccag 480
tatggcggca tgaacgggta tcctgcaggc caacgcccac ttcatgaggg agggaggagg 540
gagccttggg gcg 555 30

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

<220> 40
<221> variation
<222> (321)..(321)
<223> BaySNP 4856, A321G

<400> 16
 gggccaagcc tgcaaacttc ttgatattcc ctgcgatatca caaagaccct cagaaaacat 60
 cctcggcgac cacacaggca cgaggatgac gctgcacaga gaaggagcca ctgggcacccg 120
 ggccggccccc ttcccaaaga cccacagtgt gggggcacac accacgatca tcatgttagcg 180
 ccggccgccc tggtgcagct cctgcaccat ggccggaaag tcccggaagc catccttgtt 240
 gaacgtgaag tccctccggg agtccatgta gtccaggtcg ttccaytggc cgtcctgcag 300
 ccacaacacg ggaccgtctg ctggggcctg aggagacgag tcccgccag ccccttgct 360
 cccctgcccac caccccaact caccaggggg aagtggccc tggtcatgtt ctccaccacc 420
 tggcgggtga tagcggtgga ggagtagccc cagcggcaca ggtggaaagcc caggccccag 480
 tatggcggca tgaacgggta tcctgcaggc caacgccgac ttcatgaggg agggaggagg 540
 gagccttggg gcggg 555

<210> 17

<211> 492

<212> DNA 20

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (412)..(412)

<223> BaySNP 1574, C412T 30

<400> 17
 tgaattctcc ttataatttc ttaccaaata tgtgtaaata ttttaatga tctgtaccag 60
 gaaagagtcc aaagaactag tgggactctt gaaattatgc aaaaaattgt gtgtgtgcag 120
 tgctccaggg agcaggttt tcagggtccg gggacccat gggatgaa gtccctgct 180
 ctggacctcg gcacatgctg ggagtgactt tgggctatg agtgtgatgg aatttcctgg 240
 gctgcaatgc aggcaggaa aacactgact taatctaagt taaggacaaa gtgtgcttag 300
 agagatagtg acatcctgga ttggaaaaga aacaaattct aattcagagt ctgattctag 360
 aaaacacctc agaaagctag agtccacact gcccggca ataaaaaagt tyttatgctt 420
 gtttgaatgg gatgggtgtg ttttgggtgt cttttgggg tgaccctggc tacatattt 480
 ctttctggtg ag 492

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

<220>
<221> variation 10
<222> (194)..(194)
<223> BaySNP 2353, A194G

<400> 18
tggtaaccat aacggaaact gccagaagca ctaggaagac aattcatgtc gcctcgctcg 60
gggttggaca aggctgtgca ctgaaaagct gagacatcaa aatgtatggtc agaaaatatt 120
gcagtggAAC tagagAGTAC ttgyygtttg ttgagtgaac ccagttcatt caagcaacac 180
ttggagaact gaagattctt tataattccc tggacAAATG ggaagatggc tgtgtttct 240
ttgaatttca gccccctcac tgatcatggc actaattaaa agactaatta aycagaacat 300
tagttcctga gcactgttct tctaACACAC AAAATAAATT atggtccaag gaaagatttc 360
acgcagtctg aggacaacat atgggtcatg gatgtttata gatggtgccca AAAAGAAAAGA 420
aaagaaaAGCA cccctataaa atttgtctgt tttgcagttt ggTTTTGTG ttatgttttG 480
ctactggaaa tcattctgtg ctggcttgg ctaggacaag gccaggcct gatagtaaaa 540
actgcttGTT ttcaatatcc ttgtctcac ttAAAGTGA attaaaattt actgcttata 600
tatgcatcaa tactatcttt gtagctgaca ccatgcttga aacagtctca tcactgctaa 660
ttatgatcct ttccagaaga caggtgtgat gagagttac actcaatcat gttctcatat 720
tctgctttcg aatttctaat atgatcctta gataagaaat tgtctattca tgctaatgtc 780
tacaagttta tcagccatcc agttaaaaaa aacagcaaga ttcatctta cacatatgaa 840
ccTTCCtgg ccaaACATTA atcctttaat gaatctcaag acgagggtgc tcattcacctg 900
attcttagta agggcgattt gtttttt 927
40

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

<220>

<221> variation

<222> (182)..(182)

<223> BaySNP 608, A182G

<400> 19

ctgccccacac ctgagaccca ataacaatgg ccccatcagg gtcacctctg gttccaggga 60

cgtggggccag ccagtggccc ctaccacaaa gcccccttca atgcacctggg cgttcagtcc 120

ttccagcccg acgcaggcct atccagggtg atggtccccca ggatacacaa gaagagacca 180

grgttcacag aggccaaggg ctcttggcaa gcaggggctg aactgggatc tgacacccac 240

caggctccat gccccatgcg cctgactgtt aacacttcac gggaygcct gccagccca 300

gcagcctgga ctcagaccca gggcacacca ctcaggctcc agggaggccc agtggggta 360

caccagcaca tggaggttct atgactgcgg cagccgtct gagacggtgtc ctggtgccac 420

catcatcccc acccaccccc gccaagtccct gtgcctccag tccctgacc ccactcacac 480

cccatccgtg gccaccctcg ccctcctgcc ccaccaccta ccgtgaccat ctggccggcg 540

cgcaggatgt acttggcgt gaacttggag gogatctctt cccctccag acctggctct 600

tgattttcca gttcccaaag actgatcctg gagaaacgga cacactgacc tt 652

<210> 20

<211> 641

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (348)..(348)

<223> baySNP: 11456, A348G

<400> 20

tggccagagg cttgcaggaa cctaaccctg tatttccctt atgagtgagg attcagtgtt 60

cacagtgact ttacggaaca taattaccgc aaacaatgag gattgattgt cctatgtgtc 120

aggccattgt aggtgtgtgg tggcacacag aggctgacaa gacatcgtcc ttgcccattga 180

gcctaaatata tcagggggag ctggatgcac gagccatgga taaaatggct gggggaaagag	240	
tgggtttagg ggtggggtag actggctctg agcaaagaga gccgggaaag gcttgggggt	300	
tcctgtggct gcctcgagg aggaaatctc agcaccttt tgtccccrtta gtaacaagg	360	
catggaacat ctgctcaaca tgaagtgc aaatgtggtc ccagtgtatg acctgctgct	420	
ggagatgctg aatgccacg tgcttcgggt gtgcaagtcc tccatcacgg ggtccgagtg	480	
cagccggca gaggacagta aaagcaaaga gggctcccag aacccacagt ctcagtgacg	540	
cctggccctg aggtgaactg gcccacagag gtcacaggct gaagcgtgaa ctccagtgtg	600	10
tcaggagcct gggcttcata tttctgtgt gtggccctc a	641	

<210> 21

<211> 3350

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

20

<220>

<221> variation

<222> (274)..(274)

<223> BaySNP: 6734, A274C

<400> 21		
ggctccttac atggtaagaa tcaggatgtt gtaacttgtt gaaaaataac tttattttat	60	
tattttcat gttgtatctg aatcttattt tgcagtcct tatagattgg taaatatttg	120	30
agcagttata tattgataacc ttttaattt agattgcott tgttttattt cactagtgtt	180	
attaaggaat gtttagagg gaacagataa tagtagtaca tttatgtat tcaggtgttt	240	
tcaaattgttc agattacttc ccagtagtaa atamagctt aagatagtaa aacaggattt	300	
caaatttcaat aaataaaatgtt ttaagatagt aaaataagat tgcaatttct ttcagatcca	360	
ctttataaga gaggctatgtt atgagatctt tatttttttcc tagttgaccc cttttttttt	420	
tctttttttt ttttttaagc gatgaggctt cgctgtttt cccaggctgg tctcaatttt	480	40
gctgggctca ggcaatcctc tgactttggc ctcccttgcag tgcggcatt acaggcatga	540	
gccactgtgc ttagccctgt agtgatctc tttttgaaag gaacagactc acttatgtca	600	
cttcttagata aataagattt agtggaaaacg tatacattgc tgaagactgc agataagaag	660	
ccatttaggca cagggacttt ggctctacga gctggcgtct tgctttactt ctcccagagg	720	

tcatacagtc ttttctttac ttcttaacttt ttcctatggc catgacaaggc ataactctt	780
atgtcaattt accccctgct attaagaggc tcagctggc atgggtggc ttgcctgtaa	840
tccttagcatt tttggaggcc aaggcaggat tgcttgagcc caggagttca agaccagcct	900
ggacaagaga gtgagaccca gtctcaacaa aaaattaaaa atttagacag gtgtgggt	960
gtgtgcctgt agtcctagct actcgagagg ctgatgtgg cagatcgaaa gaggctggaa	1020
ggttgaggct gcattgagcc atgattgcgc cactgcactt ccgttcgggt gatggagtga	1080
gaccctgttg caaaaaaaaaa agtctcagtgc ttggaaatca gattggtgca gtagggaaat	1140
tggccccatg tgtctgtttt gttaactgtt tcataagggtt ctgaacgact gtatgagttt	1200
cctgttgctg ttttgacata gtactgtaaa cttagtggct tttttttttt tgggacggag	1260
tctcactctg ttgcctagggc tggagtgcag tggcaactatc ttggctcaact gcaacctctg	1320
cctcctgggt tcaagtgatt ctcoctggctc agcttcccga gtagctggaa ttgcagtcgt	1380
acaccaccac acccagctaa tttttgtat ttttagtaga gatggggtcc caccagactg	1440
gccagcctgg tgtcaaactg ttctttttt tttgttatgt agaggctgat tatcttttc	1500
attattgaag acattttaa aaaatgagca actttattat ttttattaac ttttgggttt	1560
gttgggtttt tggtttttt tgagacagag tcttgctctg tggccaggc tggagtgcag	1620
tggcgcgatc tgggttcact gcaagctccg cctccgggt tcacgccatt ctccctgcctc	1680
agccacccga gcagccagga ctacaggcaa ccggccaccac gccggctaa tttttgtat	1740
ttttagtaga gatggggttt cactgtgtta gccaggatgg tcttgatctc ctgacccgt	1800
gatccaccccg cctcggctc ccaaagtgt gggattacag gctgtgagccca ctgcgcctgg	1860
cctattttta tcaacattct aaatagttga aacagaagta tataaagtag gaagtgaaag	1920
agtgcggcta caaaggatcg ctatttgatc tgctgtctag gtaacagcaa tgtaccaatg	1980
ttaatgtccct gctttgata ttatattgca gctattaaag acgtcaactac tgcggcaagc	2040
tgagtgaagg actgtggact tcatttttatt aatttttaac tttttgaaa tgagatctct	2100
attgctgagg ctgagtgcag tgggtgtaat acagctcaact gcagcctcga cctcctggc	2160
tcaaggcagtc ctcccatctc agcttcccaa ctgcaggaa ccacaggtat gcaccaccac	2220
accggctaa tttttttgtt ttttgttagag atggggctt gcatgttgc ccaggttgg	2280
cttgaactcc tggactcaag caatactctt atcttggcct ccaaagtgt gaggattcag	2340
gtgtgagccca ctacatctgt ctccatatac ttaaaaatt taacagttt attatattca	2400
cacactatac aatttactca cttaaagagt acaactaaat tatttttagt atattcacgg	2460
aattctgcaa ctgtcattac aatcagttt acaacatttt catccccaga agaaaccctg	2520
aacctatggt ataatttagca atoattcccc atttccctc ctcacccac cctctgtgt	2580

10

20

30

40

atacaaccag taatctactt tttgttcccta tagatttgcc tatttcggcc atttcatata	2640	
aataaaaaca tacaatatgt tattcttttt tggtgttttt aagagacaga gtcttcact	2700	
gttgcagg ctggaatgca gtggggcaat catagctcac gggtgccttg accttctggg	2760	
ctcaagcaat cctctcacct cagctgagag ctcttgagta gctgagacca taggtgtgt	2820	
ccaccatgcc cggttaatta aaattttta aaaaaacatt taaaaattgt ttatTTatga	2880	
atcattgcaa agaataaaact gttatTTTTT tattttttt gagatgagtt ctgttttac	2940	
ttttgtcatt tatactctca tacTTTcagg ctctttttt ttttttttgg cagacagtt	3000	10
cactctatcc cccaggctgg agtgcagggg ctcaatctca gctcattgca acctccaccc	3060	
cctggattca agagatttcc atgcctcaac ctcccggagta gctgggatta acaggygtgc	3120	
accaccacac ccagcttaatt ttgtatTTTT tagtagagat ggggtttcac catgtggcc	3180	
aggctggct caagctcctg acctcagggtg atccacccgc atcagcctct caaagtgcata	3240	
ggattacagg tgtgagccat cacacctggc cgactcatat ctaagaaggc ttttccccac	3300	
ccaagggtcac ctcttgctat gagacagccc aagctggct tgaattccag	3350	
20		
<210> 22		
<211> 458		
<212> DNA		
<213> Homo Sapiens		
<220>		
<221> variation		30
<222> (101)..(101)		
<223> BaySNP:5320, A101G		
<400> 22		
tgttgctagg tgctcggtt atatagttaga aaaacaagcc tggttttttt aatgtatgca	60	
ggaaatctct ggagaagtaa gagaggttaa ggaaagctgg rtatgtgcct gctttacatg	120	
gagtagtagt gattaaggta gccagtgcgg agaagtgcct actgggtgcc aggattgtt	180	
ctgtggaata tcgagtacca ctaactttta aattctcaa agagggtgt gctgaagttt	240	40

gctgctgccca ctggagccac tccaaattgct ggcccgcttca ctcctggAAC cttcactaac 300
 cagatccagg cagccttccg ggagccacgg cttcttggtt ttactgaccc agggctgacc 360
 accagcctct cacggaggca tcttatgtta acctacccat cattgcgctg tgtaacacag 420
 attctcctct gcgctatgtg gacattgcca tcggcatgc 458

<210> 23

<211> 968

10

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (152) .. (152)

<223> BaySNP:152, A587G

20

<400> 23
 tttccaggac ccaagacaga tgctgaagaa gacagcaggg accggagccc agcaaactgg 60
 atgagagcag caaggcottc atgcattttc aggctccatc agcagaggga gagaatgcat 120
 tagacgggag tttcctgact cctatTTTCT aatgtggcag tcctaattgag aagagggtt 180
 gaagcgctaa gatgtgctga cagtcctaat ggTTTGTAT gagTTTCTT agaaaaattta 240
 aacactgaaa aacaaaactg cctccctccc tccctttgtg gttgctgaca tcagaggctca 300
 ggaatataac aggccctgttc gtcaagccaaag ctctccacga gagccctctg ttccagaaga 360
 gcaccaaggc agtgacccatca acatacttgg gcaacattcc ctttcttggt aacccaggct 420
 gagaaggtag aaagaatgtc tccaggTTTGC gcaggaagaa agctagaagg gggaggggtg 480
 gatattaaag tttcagttcc cagggaaacc ggatgttaca caaaaagggc aaaaatagcc 540
 aagaccagg ggaaggccct gggcacagag gtggggaggTTTGC ccctgcgagc 600
 tggctgaatt acctccctct cctggggagggg tgacacacgc tcttggtacc attctccatt 660
 aatccccattt tggaaattgg gaaagtacaa catgaatagt tgtcatttac ctgcctattt 720
 cacagggttg gtcaggaagt aaaagaagac tgtgaatgtg aaatgcttcc aaaatataaa 780
 aatctcaaca taagttaact atactgaaat ccattaggac agaggttccc aaccttttag 840
 gcaccaggga ctggTTTCAg ggaagacaat tttccatgg acaggagggt gggatggtt 900

30

40

tcagaatgaa actgttccac cccagatcat caggcattag tttgatcctc 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
 cccttcttctt tgaagctgaa tggaccaaac atacccattt agtgttgggt ggggacatct 120
 ctggaaaagtc agcaccttgg ccagctccac ccctctctga ggacaccccttc ttccctttc 180
 agaacaaaaga acagccacca tgcaagctctt cctcccttttgc ttccctgggc ttctcagccc 240
 tcagggggcc tcccttcacc gccaccaccc ccgggagatg aagaagagag tcgaggaccc 300
 ccatgttaggt gccaacggtgg cccccagcag cagaaggaccc ttaccccttgc acctctacag 360
 ggccttggct tccgtgtccc ccagccagar catcttcttc tccctgtga gcatctccat 420
 gagcactggcc atgtctccc tggggctgg gtccagcaca aagatgcaga tcctggaggg 480
 cctgggcctc aacccctccaga aaagctcaga gaaggagctg cacagaggct ttcagcagct 540
 ccttcaggaa ctcaaccagc ccagagatgg ctcc 574

20

30

40

<210> 25

<211> 801

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (583)..(583)

<223> BaySNP:4838, A583G

<400> 25		
ttaaccaga accaagtgtt caccccccac agaatgtaca taaaacacta gaggactgca	60	
tgttttccc tgagagaagc gtaagacaaa cagaagtcaa aaagtagtca ctgggagcgc	120	
catccttcta agcaaattctt ccctttccct tttggaggat ttggccgaac tacgttagcca	180	
gtcagcactt agaccacctg ctccttcctc cccctataaa cccaccactc cccttcctct	240	10
ttcccaaacc ac ttgggttg tcctaagccc tcactgcccc aagccaaaa tatcaactaa	300	
gatccttgc ttttttcca cagtcatacc taatgaattt ggaagtgggg cccctaaaaaa	360	
ccaaattcaca tctatgcact tttttccact ggatttggca gacaggcttt ttttagttacc	420	
gtaccat cttaaagatta attaaaaact acataaagtg cttttagtgc cttagagata	480	
catgatataa ataagcgct tatgtcaag aacgataaat acataggtaa aaatagctct	540	
agcaaagatg accttatggc tctgagatgg gcaggcaggg carttcttc ccattacatt	600	
cttagtcatac ttattcatac ctattttaa atggagtcca cagactaaag gtcatgttcc	660	20
gagactgaag ctttcaaattt accctagttc caatataagac actttttca gtttatcagt	720	
agcttttaaa ctctgagggtt aacacagctc actctttctg taattttagtg agcataactcc	780	
tatacaaggg aaacttagag a	801	

<210> 26

<211> 1746

<212> DNA

30

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (319)..(319)

<223> BaySNP3843. A319T

40

<400> 26		
cagtataatt taaaaaggta tggttgtaaa atgacaaaaag aaaaaaaacta gacatgtact	60	
aaagaacaaa aaaaaaactg gctgggggtg gtagcccaca cttgtatcc cagcacttcg	120	

ggaggcttaag gcaggtggat tgttttaggc caggaggtag aagttgcagt gagctgagat	180
tgc ccccactg cactccaacc tggggacag agtgagaccc tgtctcaaaa attaaaatac	240
tacttaggct acatttgtgg ggggtggta agtctatgga ttttGatttc ct ttttctatTT ttggtaacwt gtttatgtaa cttcattttt taaaaaattt ctacattcaa	300
aatttcccc aaaaaagaaa cttcatatac aagttatTC atatacaagt tagaaaatga	360
aattttaaaa taccccataa gacacatcaa agaataattc tttaaaaatg gtaccagaac	420
cctacagaga atgttaaggta ccaaaggatg ttaaagacct aaatagatca cattcatggg	480
tgcaaagaag tgatactgta aaaagaaaaga aactcaaaag atacctaag gcaggtgaaa	540
agacatttac aacagataaa gggcatataa agaacaacag gaagaaacga gggaaatctt	600
acggctcagc cactgtcagg gctgggggt ttcgggtgca ccctggaaac agctccacc	660
accggggcca cagagaaacc cacacaagcc ccagacacgt ggacaagaat actcagagca	720
gcctggctct ccacaacttc tgaccaagaa ccacccggagg cccagcagag cagaacggag	780
cagtctgctg tgccgaggtg gtttctgca gggacatta ttoggctatg aaaatgaact	840
tgtggcagcc cctctgcatg ggcaaccctc atgccaagtg agcaacgtga gacttcagca	900
aacaccaaga tccacgtaca aagctaaaa caggcaaaac tgagcatgtc caggacacgc	960
acaggtggca aagccataaa gcaaaacgag gacatggtca caggctggta tggcttaac	1020
ctoccaggtg acacctgggg atgtaaggg gctggccagg ttccatttca catgggtgca	1080
gcctaaactg catacagctc ttatagttt cccacatgtc cacaggctc acgcacttt	1140
cttctgtgtc acattccaca aaaaaagaac accacacaca ggattctggg gaatccaca	1200
ggctggaaaga gccaggagcg tggctcacc tgggttgat ctccagcgtg ggctgcagga	1260
gctgtgcgcg ctcccttgg gtttggcca gctgctgcat ggcggaaag tggcggcag	1320
cccccatctc cagcacggtg accatggcag ggtgggtgtc cagtcggagg gtcacctgt	1380
agcaaagccc ggggttgagg gtatagagg ttcccaatgt gagaggcgtg gcaggatott	1440
accaggggtg aaggtcaccc agaccacgag gtagcaggcg gggctcaag gactccctg	1500
gaccagcgct gtcctcccc cattacccac taacttgtgg ggcctgagct gatccccac	1560
gcaaaagatac tggcccgag gggctccacc accctggtgc cccgctgctg ctcaggag	1620
ctgcccgaat ccatcgctt ctgctccatg ccagccacc ctgcattgagg ccccttctc	1680
caagtg	1746

<210> 27

<211> 615

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (288)..(288)

<223> BaySNP10749, C288G

10

<400> 27

tgagaattta	tgcggttaga	ggcttgcag	acctaaggct	gtcaggcata	tgtggctgtt	60
atcatcccta	gttggtccttc	cggatcagaa	tactctagaa	tctctctaga	atcattaggt	120
ccagcctaga	gacaggagag	tagagattaa	gataactgaa	gtctttccc	atccaactgt	180
ctcctatttt	gtcacaaacg	taagaggaa	tcttcgtca	ggaaatgtcc	agaaatcact	240
tccctgtttc	agggttcaat	gcatatctt	tgaatttaat	ttgcaaasca	gggccacccc	300
atccccactg	cggcatggaa	cagctctacc	tgacacaaca	ttatctgttt	cggaaaaccc	360
cttcttttagg	tcccctttct	cgatcttcag	ctcaggtcca	taaaaggagt	tgttctttat	420
agcatcctga	ggatcacaaca	gaagtttcag	aatgtggct	tttagcaggg	aggaaaaagat	480
aggttctgat	tagggaaaga	gaagctctt	gaattgttga	ctctctcttt	ccataaaatga	540
atctctatat	gtttcacata	cagacttgaa	gtaagctcta	ctatagccca	gagaatcata	600
ttoctccatt	tcctc					615

20

<210> 28

<211> 1302

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

30

<220>

<221> variation

<222> (745)..(745)

<223> BaySNP 2203, C745T

40

<400> 28
 cccctgtgca gcccgtgagc gaggagatgc tccttggcc ctttgagtgc agtcctgatc 60
 agagccgtgg tcctttgggg tgaactacct tggttcccc actgatcaca aaaacatggt 120
 gggtccatgg gcagagccca agggaaattcg gtgtgcacca gggttgaccc cagaggattg 180
 ctgccccatc agtgctccct cacatgtcag taccttcaaa ctagggccaa gcccagcact 240
 gcttgaggaa aacaaggcatt cacaacttgt ttttgggttt taaaacccag tecacaaaat 300
 aaccaatcct ggacatgaag attcttccc aattcacatc taacctcatc ttcttcacca 360
 10 tttggcaatg ccatcatctc ctgcctteet cctggggccct ctctgctctg cgtgtcacct
 gtgcttcggg ccctccac aggacatttc tctaagagaa caatgtgcta tgtgaagagt 480
 aagtcaacct gcctgacatt tggagtgttc cccttcact gagggcagtc gatagagctg 540
 tattaagcca cttaaaatgt tcactttga caaaggcaag cacttgggg tttttgtttt 600
 gtttttcatt cagtcttacg aatacttttgc cccttgatt aaagactcca gttaaaaaaa 660
 attttaatga agaaagtggaa aaacaaggaa gtcaaagcaa ggaaactatg taacatgtag 720
 gaagtaggaa gtaaattata gtgaygtaat cttgaattgt aactgttctt gaatttaata 780
 atctgtaggg taattagtaa catgtgttaa gtatttcat aagtatttca aattggagct 840
 tcatggcaga aggcaaaccct atcaacaaaa attgtccctt aaacaaaaat taaaatccctc 900
 aatccagcta tgttatattg aaaaaataga gcctgagggta tctttactag ttataaagat 960
 acagaactct ttcaaaacct tttgaaattt acctctcact ataccagtat aattgagttt 1020
 tcagtggggc agtcattatc caggtaatcc aagatatttt aaaatctgtc acgtagaact 1080
 tggatgtacc tgcccccaat ccatgaacca agaccattga attcttggtt gagggaaacaa 1140
 acatgaccct aaatcttgcac tacagtcagg aaaggaatca tttctatttc tcctccatgg 1200
 30 gagaaaaatag ataagagtag aaactgcagg gaaaattatt tgcatataacaa ttctctact
 aacaatcagc tccttcctgg agactgcacca gctaaagcaa ta 1260
 1302

<210> 29

<211> 813

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (89)..(89)

<223> BaySNP 1722, C89T

<400> 29

tgtttatcct cctcatgtcc cctccccacc caagttccag ctgcctggg gcttgttctg	60	10
ggaccctaag aaccccagga tgcccacayc gccaggccag cagggccaat ggtcatgcag	120	
ggactgcggg acaggttccc atcatctct gtgttagccc attccacctg ggaaaccaag	180	
cgactgccgt ggctggotta ttctccctc tgccaacccc catctacaat gttctggga	240	
aaacaatgag aggtggaaaa ggttaacatac aaccacattc cacccacatc acttccagt	300	
aggcagctaa gtccaccaac agagcgtggg agagtcttc atccaaaaat cccaacacgt	360	
cgcacatgcagc gacaggaggc tgtgctgggg aaacccaagg cctggctcag cctccatact	420	
ctaaggcct cgggccagaa cgaccacgag aggggagcac ccaaaggcac gcagagggc	480	20
ccacactgggt gcactgcaga gggcacagag gggctgtgag tgggaggtgg gcacgtgt	540	
ttcaactgccc cctgctcagg accagggct gctgcagacc cagccggc tatgcccacc	600	
cccgccaggc cagcccaact tctgcacatc agatggagtg acgctgacta aaggacctgg	660	
acagcgcggg cagataactcc caacactgtc cttcttttg ggagccaaag agaagccacg	720	
cagataactcc caacactgtc ctttttttg ggagccaaa gaaaaccccg gccaggcagc	780	
caggcgagcc atttctocta caccaggcag ggg	813	

30

<210> 30

<211> 688

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (639)..(639)

<223> BaySNP:576, C639T

40

<400> 30
atggcacgc atccctggg a cttcaagta ccacccctgg t ccccttctc c agccctaga 60
gagtggacca g cccagacac ctcgtctgg a ctctcagacc tgctgctttg tctctaccaa 120
ccctggcagg gatcttagat ccatttagtg ggatcaggc ccagtcaata ccattgggc 180
tcaaataagt t cttttagaacc acagagtcta gggccagggt cccaaactcat aggtgacgga 240
gttcccttca agccacagat tctgttttt ttgtgtgtgt gtgtgttttt ttttttttt 300
atcagagtcc catacctcac g ggtatttc tcaatcagtg aacacctcaa gtactagccc 360
atgtgtttt gtaaaaagg gtcctttca acgaggatcc cttcttagag gctttgacta 10 420
accagtctct tggcaccctt agaatgaagt tgagagcgac acagggatgc ttaacgagga 480
cgagggaaag gccattaagc tggccaagga cgtggcgcc ctcagttccc agctccagga 540
caccctggc agtgtccctgc cacatcatcc aggggacctg ggggggtggcc ttctctgggg 600
caggccctg ggacctctt gcacccctt tgcaggagyt gcttcaagaa gaaacccggc 660
agaagctcaa cgtgtctacg aagctgct 688

<210> 31 20
<211> 455
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> variation
<222> (337) .. (337) 30
<223> baySNP: 8168, A337C

<400> 31
ccccccatac aataacaagat cttcccttcc cagttccctt aaagcacagc ccagggaaac 60
ctccctcacag ttttcatcca gccacgggccc agcatgtctg ggggcaaata cgtagactcg 120
gaggtaggca tccgtggggg ggccggggct cggggcggtcg gggagtgtcc gcttctgcta 180
tctgcctctc caaatatccc gactgtgtcc ctggcccccag ccctctctcc acttcggagc 240
actccctctgg cgttggcacc gctgaggaat gggcctggc ggggaggtga agagaagcca 40 300
ggaatgtttt atgttttcc aatggagagg gggcctmagg agccctgag ctaggaggac
acggaaaagg ggattgggt cctgagattg ggtctgtgg gcccaggacg cgtttctgg 360
atgggtctag gatgctcccc tgcgggaa ccccc 420
455

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

<220>
<221> misc_feature 10
<222> (85) .. (85)
<223> n=Unsure

<220>
<221> variation
<222> (543) .. (543)
<223> BaySNP:2109, A543G 20

<220>
<221> misc_feature
<222> (22) .. (22)
<223> n=Unsure

<220>
<221> misc_feature
<222> (97) .. (97)
<223> n=Unsure

<400> 32
atgcatgtt ccatagattt tntggactgg tgatcgacaa ataccatgaa gatttgagg 60
cctcatatcc cagtggaga agcanagtta caggganagt caggaggtat agccacctgt 40
ttagggcct gtaaaaccta cataaaagaaa atgggcttaa gcagtgaagt ccaaggaaa 120
atactgccag ggaactggga gatkgactgt tcctcattcc cagcattctg gttccactga 180
gccttagcctc tttctgacat gcagatgaca ctgaaacaca attaaggaga aatacaggct 240
300

ggagaggctg aatgcaccag ggtacgagt gcaaccagct gtcaactctt attaacttct	360
gcataaaaca tacctttagt gcggtttgtt atcaattact tgccgaaaag aaacaactgg	420
ggcaaggcaa gaccggcgct catatgaatt agagtgattt gttgatttat cagggcacct	480
gttgtaaatc ataactgttc caaacaatca ctagccgtg cttaatttg taaacaaaat	540
tcttgtcaact gcagaattgc ttctactgaa gatgagcatt tggttcctt tctaaatgaa	600
tctgttggta ttatgttaggg aagaatgggg cacacttaa agagatgagc	650

10

<210> 33

<211> 600

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

20

<222> (162)..(162)

<223> baySNP: 11637, A162C

<400> 33	
actcaaacga gccagaaaaa aagaggtcat attaatggga tgaaaaaccca agtgagttat	60
tatatgaccg agaaaagtctg catataagata aagaccctga aaacacatgt tatgtatcag	120
ctgcctaagg aagcttcttg taaggtccaa aaactaaaaa gmctgttaat aaaagaaaact	180
ttcagtcaga ataagtctgt aagttttttt ttttctttt aattgtaaat gtttctttgt	240
cagtttagta aaccagtgaa atgttgaat gtttgacat gtactggta aacttcagac	300
cttaaaaat tgctgtatag ctatgtata ggtttttcc tttgtttgg tatatgtaac	360
catacctata ttataaaaat agatggatat agaagccagc ataattgaaa acacatctgc	420
agatctcttt tgcaaactat taaaatcaaaa catataactac tttatgtgtat atgtgtaaat	480
ttttaccata tttttatat tctgtataaa tgtcaactat gatttagatt gacttaaattt	540
tgggctcttt ttaatgtatca ctacaaaaatg tatgtttctt ttagctggcc agtactttg	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 ctctagtgtga ggcccttgggg gatgaagagg gagggctcag ggccccattg 60
cagggccagc ctgttaggggc cgtggggcca cctggatgtg acgtctaayg ctggcggtgc 120
tcacagctcg ccacaggacc ctaaaagccc ctgccagacg agagctcatc tttccttct 180 20
ttctcttcca gttctgtctt ccattccacc attgctgaat cccgctcacg gggccctgg 240
gctgcagagg gcagatgggt gaggctggc ccctgtctcc agagagctga agagggccct 300
cggcccccacc cacgaggagg acagtcatga ggccgactgt ggagggctc tggacagagg 360
tgtccgggga tccctgagcc tggctgcact ctcccttctg gttctttct tgcgtgcaca 420
cgatcagcta tcgtttacaa agagtccttg gtgtgcctg gttggctgcc caggatggga 480
gctcctgccc ccatcgacata tgtaaaca 518
518 30

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

<220>
<221> variation 40
<222> (215)..(215)
<223> BaySNP:11073, C215G

<400> 35
 gctgcgtccg ggccccccggc tgtcgccgcc ctgcgggctc agatcatccg ggcggttggag 60
 agggaggcag agagcgggtc ccggagaagg aggaggaaga gccgaggact catcgcttcc 120
 gcgccctcagc tgtcttagagt cccccccaccc cccccctcccc aaccaccccgt tccggagcaa 180
 cagccgcctg aggacccgaa gctgcgggac ggacsagcgc cgagaccact gctctctagc 240
 tcccgccgccc gctcccgccc ctagcgcgc caccgcgcgc gccgcgcct ctagcgcgc 300
 cccgcgcagg cgcgctcacg acccgctcgc ccctcccca cccctccgct cgccccgccc 360
 cgctggctcc gccgcgccta cagctgeggc gcggcgccca gctacagaga cccggatgtc 420
 gttgggcagg aactgcggtg agggctggcg ggcgggggag gggccgcac agatgacgtc 480
 actgccttac ccagcttctt tctctgcgc tgctgctgcc gccgcctttg ctttacggcc 540
 tggagcacca ggccgaagcc gaagggagcg tccggatccc ggatagcago caggaccgg 600
 gcattcacgt tccggcgcca gggactggac agaatgtgcg gctatttaggt gcccagttaga 660
 tcgacagccc ctccgtgcgc gcccttggcc aagttagggac tcggaagcta cccctacggc 720
 gtcgcgcgcc ggagccctgg ctattctacc tgcctgcaga tacaaacccc actccctgcg 780
 aagatggtgt acacgcagcc ctaggcacag acccgaagct gtccaccctt cttggcgcc 840
 gtcgcgtctt ggccgcgtgcc cttagcaaccc atgggtggtc ccaggcagct gccagaccc 900
 cctaccccg agtcccaactc ctccagagcc ttccctctccc agtgcacccca ggaagccaa 960
 gcaggtgcca cggccacaca cctcgccacc caaagggcag agacacaagc acgttaccac 1020
 cgcccaccaa tgtgcgagtg caactgattc a 1051

<210> 36

<211> 668

30

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (354)..(354)

<223> BaySNP:1056, A354G

40

<400> 36
 agcctgtctg tcttgtctga atgtggaaa ggacaaggga ccaccttaggg taggactcac 60
 aggcttgttc aggccgagag gggatccag ggtaacagca tcagtcctg ctgtgtccca 120

gattccaggt ctgaggcagc gagtaccact gggatccata gctccggctg gaagaggcag	180	
gcccccata caggacttct gcaccagcca tgcgggctc agtccaggca gtcagcacct	240	
accctggca ggcaggggtg ggtgccagcg tctccacccct gtgggctgac ctgcacgtgt	300	
gtctatgtgt ctgtgtgtat gcacgtgagt gatctgcctt ctgcagccaa acarcaggac	360	
ggggcagccg ccatggagat gcagccccctc aagagtgcgg agggcggcga cgctgacgac	420	
aggaagaagg ccagcatgca caagaaggag aagtccgtgc tgcaggcaa gctcaccaag	480	
ctggctgtgc agatcggaa gcgggttag tgcagcatgt gggaggcagg ggacaggcgt	540	10
cacaggggaa ccccaggcag agccctgccc catgctggc ctcatgttacc tcatctgcaa	600	
agtggggggc ttgaatgagt gcctgaagcc caccttttt taccacagca cccagtctga	660	
gtcctgtg	668	
<210> 37		
<211> 555		
<212> DNA		20
<213> Homo Sapiens		

<220>
<221> variation
<222> (173)..(173)
<223> BaySNP:5245, A173G

<400> 37		30
ttagaccgaa tatcggcagt gatagcttat cacttctgt atactctatg cactagaaga	60	
agcaagacac tactaatgca gcccaaactc aaggggattt cttaggcta taatacatga	120	
ggagatggag atcactgggg gctgcttaga tgctgcctac cacaggctac atrgctattc	180	
ttttacaatc ttgatttta acttacagca acttgtactg gacagactgg aatagagaag	240	
ctcctaaaat taaaacgtca tcttttagatg gagaaaaacag aagaattctg atcaatacag	300	
acattggatt gcccaatggc ttaaccttg accctttctc taaaactgctc tgctggcag	360	
atgcaggtaa tactactgtat ggaatgcaaa tagataacct ctcacacag tgaatgttag	420	40
cactaacaga ttttactaca aaatgaaatc ccatcactta gatctccctt ctttggctcg	480	
taaactttta agtacttagta aatttaaatg ctagtaatg agtctaaaa tgaactttct	540	
ggggtttggg tggag	555	

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

<220>
<221> variation 10
<222> (464)..(464)
<223> baySNP: 8241, A464G

<400> 38		
aacaatactg ggcagccttt tttttttttt ttttaattgc aacaatgcaa aagccaagaa	60	
agtataaggg tcacaagtct aaacaatgaa ttcttcaaca gggaaaacag ctagcttcaa	120	
aaccttgctga aaaacacaac ttgtgtttat ggcatttagt accttcaaataattggcttt	180	20
gcagatattt gatacccat taaatctgac agtctcaaataatttcatttc ttcaatcact	240	
agtcaagaaa aatataaaaaa caacaaatac ttccatatgg agcatttttc agagtttct	300	
aaccaggctt tatttttcta gtcagtaaac atttgtaaaa atactgtttc actaataactt	360	
actgttaact gtcttgagag aaaaagaaaa tatgagagaa ctattgtttg gggaaagtca	420	
agtgtatctt caatatcatt actaacttct tccactttt ccaraatttg aatattaacg	480	
ctaaagggtgt aagacttcag atttcaaatt aatcttcta tattttttaa atttacagaa	540	
tattatata	549	30

<210> 39
<211> 757
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220> 40
<221> variation
<222> (71)..(71)
<223> BaySNP:8480, C71G

<400> 39
 gatcctaaaa gagggtgata gggtcagggg gcttaagttc attcattaaa gttaggatga 60
 ccaatacatt sttacactat tctcaaaaac tttatggact tttctccctt ttcaaaataa 120
 tgttgacttg tgcttatctga aaacacttcc tgcgttcaag actcagcctg caatatgtta 180
 acagccaaca gttgaacaat attctgtgtg tgcatttga gcgcagtaaa ccatttactc 240
 aaagaaaaca aaacccaaaa caacttccc 5' ccccccaaa tgaagacagc agaagagaac 300
 taactgattt gtctgttgtc tttcctgtca agatgccct cgcccttgct ttggtcagcg 360
 10 ggaaggactt tatgtatgag tcatacaa at gttttgccag gggccggagg tcagggact
 ctggattcag ctggtcgata tcactggaga tctcccca aagtttctcc ttctggccct
 gtggcatccg cccaaacctg atggctatag aggaagagga atgacaggat gaatcattgg
 attactactg ctctgaacac acactgtgct ctcccagccc tgcgttccac acagtagaaag
 ccctcctcc 5' ccactgctct tgagtccctgg tttctgtcta ccactttgct catgtttta
 tttcacaaaaa gtgcacaga ccatcagtaa aaattaaacc gttaacttcc atttttaaaa 720
 gttaatgcat actcctgctg agaaagtcaa agaattc 757
 20

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

<220> 30
 <221> variation
 <222> (675)..(675)
 <223> BaySNP:118 , C675T

<400> 40
 acaaatttta gtcaatitga aaaatcaaaa actataaaaa actggtataac aggttaggca 60
 tccctaattcc aaaaatccaa aacctgaaat gttccaaaat ccagctttc agagcaccaa 120
 40 catgacacca ccaggaggta attccatacc cgacctcg 5' tgacgggtcg cagtcaaaac
 ttggtttcag gccaaaggca gtggtccaag cctgtaaacc cagtgcctg gggggccaag
 ataggagact cgcttgagtc cagcagttca aggctacagt gagctgttaac ggcaccactg
 caataaataa tttattttgt taaaatatta aactaccc 5' aggctattta agatgaatat 300
 360

gaaacatgaa tgaatttcat gtttagactg ggtcccatcc ccaagatatac totctctctg	420	
tatctctctc tatatatata tattgcaaaa tctgaatcac ttccctgtccc aagcattca	480	
gataaggat attcaacctg tattacttct ccccgcaatg ttctctgcag tttacctgtt	540	
tctcccacac acttaaatac tatgtacaac atattaatat atgctatact tttaaagttg	600	
ctgattaatg ttatccctaa cataccttt ttggaaactgt tttgattctt cttgggttgt	660	
ctgctatctg cttyttaac attggcactt ttcacagatt tttactttt agaagtagct	720	
ttctgttag gttttctct ttggctgtc ttttttgtg gctgttacaa aagaaagtaa	780	10
aagtacacat attgatgaga ttoaatgcta tcccatccca tccctotact tcccctatgc	840	
cccttaataa tattagagaa aaccaatata tttggatca gcaattaaaa attcttttg	900	
agagatgact aatatacaac aattttatcc caacacaagt ctaagcatga caaatcacaa	960	
tcacacacac acaagagttg cccatatttta ttcaacacta tggataaact acat	1014	

<210> 41

<211> 739

20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (120)..(120)

<223> BaySNP:738, A120C

30

<400> 41		
tcgagctogg tacctgccccat cttggcgctg ctccctctca acggccacttc cactcactgc	60	
caccaacacc aacatgaacg ggagctcaac agcttccact aggtgttcat tgagaagggm	120	
acattcctct tcacctcaga gttgggtgggg gaaggcccac ccagataaga tctgtgacca	180	
gatcagttag gctgtcccttg atgcccaccc tcaacaaaat cctgatgcc aagtagcttg	240	
tgaaaactgtt gctaaaactg gaatgatccct tcttgcacgt gaaattacat ccagagctgc	300	40
tgtgactaa cagaaaatgc ttctgtgaagc tattaaacac attggatatg atgattctc	360	
caaagggttt gactacaaga cttgtaatgt gctggtagcc ttggagcaac agtcaccaga	420	
tatttctgaa ggtgttcatc ttgacagaaa tgaagaagac attgggtttg gagaccagg	480	
cttgcgtttt ggctacgccca ctgtatgaaac tgaggagtgt atgtaggcct ttaaccattg	540	

tcttagcata caagcttaaa gccaaaactgg cagaactacg ccataatggc actttgcct	600
ggttatgccc tgattctaca actcaagtta ctgtgcacta tatgcaggat tgaggtgcta	660
tgcttccccat cagagtccac acaattgtat atctgtttgg catgattaaa aggtcgctt	720
ggtgagatga gggatgccc	739

<210> 42

<211> 3350

10

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (3116)..(3116)

<223> BaySNP:8148, C3116T

20

<400> 42	
ggctccttac atggtaagaa tcaggatgtt gtaacttgtt gaaaaataac tttatTTTAT	60
tatTTTcat gttgtatctg aatcttatttgc tgcagtcct tatagattgg taaatatTTG	120
agcagttata tattgataacc tttaattat agattgcctt tgTTTTATT cactagtgtt	180
attaaggaat gttgttagagg gaacagataa tagtagtaca tgtatgttat tcaggtgtt	240
tcaaATgttc agattacttc ccagtagtaa atamagctt aagatAGTAAC aacaggatttgc	300
caaattcagt aaataaAGCT ttaAGATAGT AAAATAAGAT tgcaaattct ttcagatcca	360
cTTTATAAGA gaggctatgt atgagatctt tatttatttc tagttgacct cTTTTCTT	420
tcttttctt ttttttaAGC gatgaggTCT cgctgtgttgc cccaggctgg tctcaatttt	480
gctgggctca ggcaatcctc tgactttggc ctcccttgaag tgctggcatt acaggcatga	540
gccactgtgc ttAGCCCTGT agttgatctc ttttGAAAG gaacagactc acttatgtta	600
cttctagata aataagattt agtGAAAACG tatacatgtc tgaagactgc agataagaAG	660
ccattaggca cagggacttt ggctctacga gctggcgtct tgctttactt ctcccagagg	720
tcatacagtc ttttcttac ttctaaCTTT ttcctatggc catgacaAGC ataacttTTT	780
atgtcaattt acccccTGCT attaagaggc tcaGCTGGC atggTGGCTC ttgcctgtAA	840
tccttagcatt tttggaggcc aaggcaggat tgcttgagcc caggagttca agaccagact	900
ggacaagaga gtgagaccca gtctcaacaa AAAATTAAAAA atttagacag gtgtgggtgg	960

30

40

gtgtgcctgt agtcctagct actcgagagg ctgatgtgg cagatcgaaa gagcctggaa	1020
ggttgaggct gcattgagcc atgattgcgc cactgcaccc ccgttcgggt gatggagtga	1080
gaccctgttg caaaaaaaaaa agtctcagtg cttggaaatca gattggtgca gtagggaaat	1140
tggccccatg tgcgtgtttt gttaactgtt tcatacggtt ctgaacgact gtatgagtt	1200
cctgttgctg ttttgacata gtactgtaaa cttagtggtt tttttttttt tgggacggag	1260
tctcactctg ttgccttaggc tggagtgcag tggcactatc ttggctcaact gcaacctctg	1320
cctcctgggt tcaagtgatt ctccctggctc agcttcccgaa gtagctggaa ttgcagtcgt	1380
acaccaccac acccagctaa tttttgtat ttttagtaga gatggggtcc caccagactg	1440
gccagcctgg tgcgtttttt tttgttatgt agaggctgat tatcttttc	1500
attattgaag acatttttaa aaaatgagca actttattat ttttattaac ttttgttgg	1560
gttgtttgtt tgtttgttt tgagacagag tcttgcgttgc tggcccaggc tggagtgcag	1620
tggcgcgatc tcggctcaact gcaagctccg cctccgggt tcacgcccatt ctccctgcctc	1680
agccaccccgaa gcagccagga ctacaggcaa ccggccaccac gcccggctaa tttttgtat	1740
tttttagtaga gatggggttt cactgttta gccaggatgg tcttgatctc ctgacacctcg	1800
gatccaccccg cctcggcctc ccaaagtgtt gggattacag gcgtgagcca ctgcccctgg	1860
cctatttta tcaacattct aaatagttga aacagaagta tataaagttag gaagtgaaag	1920
agtgcggta caaaggatcg ttattgtatc tgctgtctat gtaacagcaa tgtaccaatg	1980
ttaatgtcct gctttgata ttatattgca gctattaaag acgtcaactac tgcggcaagc	2040
tgagtgaagg actgtggact tcatttttatt aatttttaac ttttttgaaa tgagatctct	2100
attgctgagg ctgagtgcag tgggtgtaat acagctcaact gcaagcctcgaa cctcctggc	2160
tcaagcagtc ctccccatctc agttcccaa ctagcaggaa ccacaggtat gcaccaccac	2220
accggctaa tttttttgtt ttttttagag atggggcttt gcatgttgc ccagggttgt	2280
cttgaactcc tggactcaag caatacttttt atcttggctt ccaaagtgtt gaggatccat	2340
gtgtgagcca ctacatctgt ctccatatac taaaaaaatt taacagttttt attatattca	2400
cacactatac aatttactca cttaaagagt acaactaaat tatttttagt atattcacgg	2460
aattctgcaa ctgtcattttt aatcagttttt acaacatttt catccccaga agaaaccctg	2520
aacctatggta ataatttagca atcattcccc atttcccttc ctacacccac cctctgtgt	2580
ataacaaccag taatctactt tttgttccata tagatttgcctt tattctggcc atttcatata	2640
aataaaaaaca tacaatatgt tattttttt tgggtttttt aagagacaga gtcttgcact	2700
gttgcggcagg ctggaatgca gtggggcaat catacgctcac ggctgccttg accttctggg	2760
ctcaagcaat cctctcacccat cagctgagag ctcttgagta gctgagacca taggtgtgt	2820

10

20

30

40

ccaccatgcc	cggctaatta	aaattttta	aaaaaacatt	ttaaaattgt	ttatttatga	2880
atcattgcaa	agaataaaact	gttatttatt	tatTTTATTa	gagatgagtt	ctgttttac	2940
ttttgtcatt	tatactctca	tacTTcagg	ctctctttt	tttttttgg	cagacagttt	3000
cactctatcc	cccaggctgg	agtgcagggg	ctcaatctca	gctcattgca	acctccacct	3060
cctggattca	agagattctc	atgoctcaac	ctcccgagta	gctgggatta	acaggygtgc	3120
accaccacac	ccagctaatt	tttgttattt	tagtagagat	ggggtttcac	catgttgcc	3180
aggctggtct	caagctcctg	acctcaggtg	atccacccgc	atcagcctct	caaagtgcta	3240
ggattacagg	tgtgagccat	cacacctggc	cgactcatat	ctaagaaggc	tttccccac	3300
ccaaggtcac	ctcttgctat	gagacagccc	aagctggtct	tgaattccag		3350
<210> 43						10
<211> 479						
<212> DNA						
<213> Homo Sapiens						20

<220>
<221> variation
<222> (263)..(263)
<223> BaySNP:1657, A263G

<400> 43	ctggcacaag	ctaaaacaaa	acagaacagc	aaaatacctt	ttgttttagc	tagtgcact	30
	tttgtacttt	tatgttaatta	gcattaaaat	aatttccaca	gcagctattc	tctatttcat	60
	aagatctcta	ccaaggctcc	tagaacattt	caaaaaccaa	aaacttgcca	agaatatgg	120
	gaaaaccatc	aaggaagtca	taacctttag	attgaacatg	ctgaatttac	gcctcctgg	180
	gacagctgcc	agtcagagtt	gargcaccaa	gaagcagagc	cacaccagac	ccagagggtg	240
	cagacagcag	agtatttctg	ctctgccagg	ctcagtgagt	cacgcatttg	gcctcctcca	300
	ctaagatcat	gtattctacc	agatttcgat	tcatggagtc	caaagatgaa	tgaatcaaac	360
	actgcttaag	ggcaatgtat	acattggat	tcctcccccac	ctctccctta	agggtttag	420
							40
							479

<210> 44
<211> 637

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (289) .. (289)

<223> BaySNP:533, A289G

10

<400> 44

ggctgagcag agcagcacag ccgcgcagct ggcccacatc ctccaggago cccacttcca 60
ggtttcgtgc tgcttagggct ggggtgaggg agcaggaggt gggtgactg gggcatgctg 120
ctgttggatg ggccagcagg aagttggatc tggatggga agagacccgg gacactgccc 180
cattgtccct tctcttccca ccaccccccgtccctg gagacgcacg actctgtggc 240
ctcaaagacc tatgagacac cacccccccag ccctggcctg gaccctacrt tcagcaacca 300
gcctgtacct ccogatgctg tgcgcatggt gggcatccgc aagacagccg gagaacatct 360
ggtgaggact gggcagggcc agaggtggtg ctggtgaggg tggggggatt gagaataacc 420
aatgaacgga caaaaaaggc caagtgtggt ctgaagatga agatggggcc agctttgtgc 480
agggaaaggat tgatgcagca aagggtcggg ggaagaccca ggagaccata gacactgcac 540
acacacctgt gtccgcacct ctccagtcgtccctc ccctcattag tacctgtgt 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 ggaggctcg 60
agaaataact gcctttaact actgtcaggg cgaagagcag gggcgagcg ctggccggg 120
gaggaccac ccgagctcg acgggtctg gggctgcggg gcagggctgg cgccggagc 180
cttagctgca ggaggtgcgc tggcttcct caacaggtgg cggggggcgc cgccggaga 240
gaccccccatt aatgcggaa aagcacgtgt ccgcattttt gagaaggcaa ggccgggtg 300
tttatctgca aggttaagcgc cccttcgttc gaggtgttgt ttaattgtct cattttgtt 360
10
gaaatcctgc ggtgagaaac cagtcgtgtt gagaacaata aaagacccaaa aaacgatcac 420
caaaaccaac tgtcctgaaa gctactggaa akttggaaaa tgcattgttt gattaaatgt 480
cttcattcaa gacactggca agttaactta ttttagttgt gccgtgagct ctgggttgat 540
tgtgctaata tgaataactg aaaaacattt tatttcctt tggtttcctt cgatggactt 600
ccccactatg ggtgaaatga caatgg 626

<210> 46
<211> 2246
20
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> variation
<222> (1960)..(1960)
<223> BaySNP:5717, A1960G 30

<400> 46
tcactggaaa aaggaattct gattgttcaa aagcacagga tatattaagg gcctcatata 60
atgcctggca cataagagac ctcagcaat tacggcatt catattatgt ttatacagt 120
aaggcatcaa gttataagc attctttttt ttcttttggg tagactgaag ctcagagagg 180
ttgagtggct tacttaaagc tgcacagcta ttagtaggca gatcaagatt agagttcaga 240
acttctcaact ccctgccag tttctgtttt ctttaccctt tgcctcttc aagttgtggg 300
40
tctccggcc aggtggagg tgctgtctgc aaaggcctt ctttcttctt tggccactat 360
ctggctgggg agaggcctca octagatgtt gttgaaggcc tgttacagcc gctttattgg 420
ggattttctg gcgatgagaa cgtgtgaatg tctggcctt tagtcaactc cotacaccc 480
tgagagtgtc agacaagaga gcccattcaca ctggtggat tgcaatctt gcctctacca 540

ctgcttagct gcctttcctt agggcaagtt acttaatggt tctgtgactc agtttcctg	600
tttgtaaaaa gtgaaggta atagtaccca ccatataggg ctgttagaat ggagtggaaat	660
aattcatgta gaataagtat gtataacagt ggctaaaaca tagtcaggct gggcgccgtg	720
gctcacgcct gtaatcccag cactttggga ggccaaggca tgtggatcac gtgaggtcag	780
gagctcaaga ccagcctggc caacatggtg aaaccccgtc tccactgaaa atacaaaaat	840
tagctggct tggtggcggg tgccctgtaat cccagctact cgggaggctg aggcaggaga	900
atcacttgaa cccaggaggc agaggttgcg gttagccaag atcacaccac tgcactccag	960
cctggcaac agagtgagac tccgtctcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaata gccagttgcc	1020
tagaatagaa ccaactaaca gtggtttat tttactgca aaaaataaaa ataaaaatag	1080
gagtagtgca agcaactggc cacatcacta caaaacaagt gtatctcagc atctccacg	1140
agaataccac tcaggtcaaa acatgatata gtgaagtggg gatgaaaagg atccaaccat	1200
gggcagaacc tggggtctgg tgccagtgga gacagccccca gtgtctagca tgagacacgg	1260
ggaatgttcc gttggagggt gggtatgtg actctcctga aagcttccct ccctccagtc	1320
cagatggccc ctccatccct caacgtgacc aaggatggag acagctacag cctgcgctgg	1380
gaaacaatga aaatgcgata cgaacacata gaccacacat ttgagatcca gtacagggaa	1440
gacacggcca cgtggaaggt gagggcctt gcccaggag gggagaaaca ctggggaggg	1500
cgggagaagg gaaagcaacc agaggcatto cacctgcaag gcgtcgggccc cttggcaggt	1560
gaccagttag aggttagccac tgggacgtgg tgatcaactag gctgtgtggc cagcaggtca	1620
ctgtcctgtc tcttggtgaa gtaactgagg tttggaaaag tggcgtggct tggccaacgt	1680
gaacagctga ccctgagtc ccaggcaaca gaagaccctc tggcaggggaa ggggttgaaa	1740
ggccactggg aagaaggaaa tcaaaaagtca tgaaagtttgggttatttc ctcagaggaa	1800
tctcatctgg acacacatgg aggctcagac agagctgtt ctaatgagtc ggggtgcgc	1860
ccaggccagg gctcggtccc ctgcctccac agagccaga acagaaacca cagaaccaac	1920
cccacacctt cagtctagaa atggggcaac tgaggctagc agggaggtgg gccagtggtg	1980
gagccaggag cgggcctgg ggtcctgaaac ccccatctc agggtccaga gtccagtcgg	2040
cctgcactgc gttcctaaaaa aggccacaat atgggtgcaa gctgccccag aagggtggg	2100
agctgagaag gctaaaata ggggtggaca ggtggcttca gggttctggg cctcagtgaa	2160
gtcaatgtca ggggctgcac tgacaggtgg agtccccggt gccatccgaa gtgctgtccg	2220
tgggtggcc ctcagggagg atccac	2246

10

20

30

40

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

<220>
<221> variation 10
<222> (302)..(302)
<223> BaySNP:2376, C302T

<400> 47
ttttctgttg ggcccactta gttattggc tcagcagatc tattcactgt gaaaatata 60
aacgatagag cagggcagga ctatatttgc gccttatagt ctattcttat caaaatgtt 120
cttttggata taaaataata tccacgctga ttctgaagat ttgaatgccc ccagaaaata 180
tttaaatcta agagaaaagg aagaaaagaac agccggttt ctggctccag tcaaaaaacac 240
tgttttggac acataagtct ctttctccca gtcttacactc catccagttt ataaaaccggg 300
cyacatcctg tccccaccagt ttgggttagc ccgcggacac tgggtaatgc tcctgagccc 360
gtgacagcca gtccaccacaca atgacattgg agtctggttc tctcttgtac agggcgccca 420
caagttttgg cacccaaactc tcatacattc ctgttacactg aagatgtga ca 472

<210> 48
<211> 590 30
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> variation
<222> (377)..(377)
<223> baySNP: 11558, A377C 40

<400> 48
gagttcaaga ccagcctggc caacatggtg aaactgtgtc tctactaaaa atacaaaaat 60
tagccaggca tggtggcacg tgccctgtat cccagctact cgggaggctg aggcaggaga 120

atcgcttgaa cctgggaggt ggaggttgca gtgggctgag atcacgccat tgcactccag	180	
cctggcgcac agagtgagac tctgtctcaa aaaaaaaaaa aattatgaaa aaagttatgg	240	
gattaaagaa agtcaggata aaaatttaa aaaggcaggcc actgtcagca aagcctggag	300	
aagtgggccc ggaggctccg ccccatcat gtgcctgccca ccccttccca gtcatccctt	360	
tactcttaca gtagcamata agacccctgt ctaatgggg gagacaaaatg tgtagaccct	420	
tagccaccc ttccaggcgt gactccttaa atttctggat gatgatgatt gttatttaat	480	
agccagaggc tcataataatt ggccttttgaagaggcct catggcctcc ttactctcac	540	10
caaagcaatt ttccctcag ggggctccc atcttcttac acagagaggc	590	

<210> 49

<211> 603

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

20

<220>

<221> variation

<222> (113)..(113)

<223> baySNP: 10785, C113T

<400> 49		
caatataatt gggactaata gttaatactt caaccgcata cacagattca tgtcctaata	60	
ttgatgtata gccaaggect ttoatttgag cctaagtcta ctgcattatt aaygatttac	120	30
aggttcaatt gtttaaagtg gaataagaat ttcaatctat tggtataaca atatatgagt	180	
gtaaaaatct tctagattta tctgatttcc cctccctaca gtcttttat tgctgatctt	240	
acaactaatt ccacagcaat gtttaatga ctcatctta ttgaatcaaa gtgaagtgt	300	
tagcattcag ctaaagaaaa gatcatagcc cactggggag attaggaaag gcttcacaga	360	
agtggcattt gagctacgcc atgaagataa gttcctaagt atatctcaga ggcaataacct	420	
taggcaacaa aattatctgt ccaagtgacc tccatggat ttccccctcca gcacccat	480	40
ctacctcaac tacgacgtta gttctacca tgacgaggac agtacctgcc accacaagag	540	
ccccgggac caccgtccac agatccaccc accagaacca cagcacagag acaccaagcc	600	
tga	603	

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

<220>
<221> variation 10
<222> (415)..(415)
<223> BaySNP:2085, G415T

<400> 50		
ggcagtccg tatgggttg gttatggato tgggtggta agtgggtggat atggtagcag	60	
aaggttctaa aaacagcaga agagggctac agttcttaag aggggagaga gcaagaagtt	120	
gttaggaaag ctgcaggta ctttgagaca gtgtcccaa atgcatttga ggaattgtaa	180	20
aaatctgcca cagaaggaac gatgatogct agtcataaaa gttactgcag cttaaacggg	240	
aaacccttct tgttcaggat tgccatagcc acagtttgc aaaaagtgcag ctattgatta	300	
atgcaatgta atatcaatta gatgtacatt tctgaggtct ttatctgtt gtagctttt	360	
cttttcatta catcaggat attgcactgt aaattgttgt agtgttacca gaaakaaaaaa	420	
atthaargaat tttaacttt tcaaaaaaaaaaa gaaaagaaaat aagatttctt taagttcttc	480	
agtgtctctg attctaaaag agg	503	

30
<210> 51
<211> 385
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> variation 40
<222> (211)..(211)
<223> BaySNP:614, C211T

<400> 51
tgccttatac ttcctaactc ccagtgggcc tgaatagaca ctggccagat tttcaaagta 60
gcttcgttcaa gatggatgat gatctgttta gaatgatcca ttcacctgtt ctgtttcagg 120
gtccaaatca gtatcataaaa aacagggctg ggtggggagt ccattgtgt catcggttct 180
actaaagggt acagaaaaacc agccccgatg ytggcatgga ttttgcaat gggcagaatg 240
aatccctgttag ggacacccttt tcgctctggg ttgtgagaca aggacaagtg tttttggcc 300
atgcagatgg ggagattccc aaagccctgc tttgtgtaga cttcagcttt gtgttgagct 360
ttgaggagta attcaatgtt gtctg 385 10

<210> 52

<211> 455

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220> 20
<221> variation
<222> (199) .. (199)
<223> baySNP: 6396, C199T

<400> 52
taaaatgtgg gtcagacgtg tttggttta taacctttaa aaggtgagtg agtccaggtc 60
ctggtaacc ctttatccag ggcaaaggga agtagtaatt tgctgcctca ctcacgttagg 120 30
tataagctag tttatggta taaaataagt tcacttttc tcttttagagc aataatttta 180
ttccttgaga aacagttgyc ctgtctgc tccttgttc ttctcctgag ctgaggctcc 240
tgccctgacc tttctttta tagaataaaa ggaacataga taatttaaag acagacggga 300
tctctgagat ctactaattt aatttgctt tgttttcag gaatgagcaa ttggtgactc 360
agtgagttag agcattatca atgcaccagt aaaagattt gtattagaat cccagtttc 420
ctgcttggtg gttcagtgaa ataccctatac ctata 455

<210> 53 40

<211> 618

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (93)..(93)

<223> baySNP: 9940, C93T

<400> 53

cagcatotcc tggaagaaca atttottcca ttctccagca accttgccca cagacagtgg	60	
ctttcttcag aatccaaaag aattctgtta acyacctatt gggccctgac tgattactc	120	10
tttcttcat gcacttatgt ttgccctgaa cccacagata tttatccac atcagccatc	180	
aatgaatct tcagagaagt tcaatttca tgaccattct gaataaaaca catgactact	240	
atagtagaga acttatttgg a taaaatttct aatcacacac acttcccttc accttcagtc	300	
aaaaatcata gcaaaacact gtgaaacaaa gaggagaaac agcactttaa actttgc当地	360	
ctgtattaaa tgattatata atacaatgac cccaatgttt ctgtattcac aaaatgc当地	420	
aactcactcc gctatttctg acaatgacag acttagaaag acaaaagagg ccaggtacgg	480	20
tggctcacac atgtaatccc agcactttgg gaggccaaagg caggcagatc atgaggtc当地	540	
gagactgaga ccattctggc taacacggtg aaaccctgtc tctactaaaa catacaaaaa	600	
attagccggg catggtgg	618	

<210> 54

<211> 582

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

30

<220>

<221> variation

<222> (194)..(194)

<223> BaySNP 2353, A194G

40

<400> 54

cctccacagt atacagaaga cgacgtgaaa tttgatctgc aagaaaaactg agtccatatt	60	
cacatatgtc tcaaatttgc acttcattta gaagtgtctg tcatcaagta cagcactgaa	120	
ttgaaaactga aaacaagagt caagaaaagag caaagtcagc catcttata ttcccacatga	180	

atccttccc tttrtggtct tatttgttc tcctcagaaa agacaaaaag ctgagctgta	240	
taaacacctg tgggctgggg gttgaggat aaatgagggg cgaatggaa gctgaaggaa	300	
ctgttggtca ggtagaaatc ttccagatg cactgaagga aacacacttc atgtttgacg	360	
taggaggtgc caccacacaa aacgtttcat ggaaggattt aaaggatctc atgatttta	420	
gtattccaag aattttcttt caccaaggc gatataatat gggcattca tactgaaaga	480	
aaaacaaaag ataataagag tttaaaaatt gcaaaacttg gagtgtagt agtaaaggta	540	
aatattcatt agagatgaga agaggagcaa ggaaatgctt tc	582	10

<210> 55

<211> 606

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

20

<221> misc_feature

<222> (513)..(513)

<223> n=Unsure

<220>

<221> variation

<222> (175)..(175)

30

<223> BaySNP52, C175T

<400> 55		
ttgaggccag gagtttggaa ccagcctgga caacatagca agatcccacc tgtagtccta	60	
gatacttggg agagtggaa gggagggta cttgagccca ggagattaag gctataatag	120	
ttagggatga ttgcaccact gcactccagc ctggcaaca gagtgagacc ctgtttctaa	180	
aaamaaaaaaaa aaattattaa aaaaaaaaaa gttttcttaa gagtccagac ttgtgaattt	240	40
ccagatttgttta aaatatgttt ctattataaa ttacccatac tcataaaaat	300	
ataaaatcaat ttattacacc ctctagaatt cactattaat ttcaacatt tttttcattc	360	
tttttccatg catatTTTT cacaattcta tgcatasttt tgcatataaa aatatttctc	420	
aatataaaaat cttttcaag gccaggcgca gtggctcatg cctgcaatcc cagcacttta	480	

(123)

JP 2004-154120 A 2004.6.3

gaaggccaag gcgagcagat cacttgaggt cangaattca agaccagcct gaccaacatg 540
gtgaaaacccc ttctctacta aaaatacataaa aattagccgg gcatggtggt gcgccctgt 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
vttcttggaaat gcctctttgc gcacccctgc cccaacaggc tgctggatc tgcacgtgga 60
atcacaggc tggttgcattt caacggcaaa gggcatgctc ttctgcctgg gggagggcct 120
cttgtccctc ccagcaggc tcgggacagg gctggcagcc accccagcac ccaaaataag 180
atgacaaaca agagggaaaca aaccaaaatg raggagagcc atccgggctg gaggagggca 240
gaggctcccc aaggggatct ggggagggct tcaacttatg aatgcatttcg gctttggaaag 300
acgtggatgg aagaggcgag ggcaaaagga agagatgagg ggcattggaga gagactcagg 360
gaagaaggag aaagagcaat catgcagctt gggacaaatc ttttggct ttatcgatt 420
ctcagtcaat caattggtgt ttgcttagaac cggggtaacgc aggggagtgt tgaagagaga 480
gtgcgcgcgc gagaagagag agatcaagag aacgggcattc gccag 525

30

<210> 57

<211> 663

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

40

<220>

<221> variation

<222> (284)..(284)

<223> BaySNP1524, A284C

<400> 57	
ggtgtggtgg cacatgcctg taatctcagc tattcaggag gctgaggcag gagaattgct	60
tgagoctggg agacagaggt tgcaagtgcg agagatcgcg ccactgcact ccagcctggc	120
cgacagagcg agactctgtc taaaaaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa agaaaagaaa	180
agaaaaagaa aaagaaaaagg aaaaagaaaa ccagaagtag gagcagcctg aagaaaatgac	240
agggagttga ttccccactg ggagccctct caaagcccac acamccgcct gcctgggta	300
acagtatctc ctccggacatc ctgcaccctc ccaygctccc ccctccctac agtagtgaaa	360
gacctaggca ggatgacccc agctcctctg tgagaatttc acaccctagt gtgaagtcata	420
agccttgtaa ctttcccttt aagaactgtc agagctgggg aggctggcca agctcaggct	480
ggaggtgggg acagagggaa gaaagaaaa aaaaaaaagag agagaggcag gaaaagtttt	540
ttcagagggaa aatgcagggt ttgtccttca ccctgacgtc agatcttgct ttataaaaac	600
cccccaaggct gcggagaagc atatctggtg ctccctgatgg gcggccagtc tgggcccagc	660
tcc	663

<210> 58

<211> 921

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

30

220

<221> variation

<222> (133) .. (133)

<223> baySNP: 4912, C133G

```

<400> 58
cccttcattg cggcgggctg cgggccaggc ttcaactgagc gtcccgacag cccggggcccg 60
40

agcccgctgt ggargggctg aggctcgccat gtccccggccc cccggggcgg gccccggggcg 120

gggtccccggc ggggcggagc catgcgc(ccc cccctttttt ttttaaaagt cggctggtag 180

cggggaggat cgccggaggct tggggcagcc gggtagctcg gaggtcgtgg cgctggggc 240

tagcaccage gctctgtcg gaggcgcagc ggtaggtgg accggtcagc ggactcaccg 300

```

gccaggcgcc tcgggtgctgg aatttgatat tcattgatcc gggttttatac cctatcttt 360
 tttcttaaac atttttttt aaaactgtat tgtttctcgta tttaatttat ttttgcgtgc 420
 cattccccac ttgaatcgaa ccgacggctt gggagattg ctctacttcc ccaaataact 480
 gtggattttgc gaaaccagca gaaagaggaa agaggttagca agagctccag agagaagtcg 540
 aggaagagag agacggggtc agagagagcg cgccggcgtg cgagcagcga aagcgcacagg 600
 ggcaaaagtga gtgacctgct tttgggggtg accgcccggag cgccgcgtga gcccctcccc 660
 ttgggatccc gcagctgacc agtcgcgtg acggacagac agacagacac cgcccccagc 720 10
 cccagctacc accttctccc cggccggcgg cgacagttt acgcggcggc gagccgcggg 780
 cagggccgg agcccgcccg cggaggcggg gtggaggggg tcggggctcg cgccgtcgca 840
 ctgaaaacttt tcgtccaact tctggctgt tctcgcttcg gaggagccgt ggtccgcgcg 900
 ggggaagccg agcccgagccg a 921

<210> 59

<211> 3051 20

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (368)..(368)

<223> BaySNP:6957 30
C368T

<400> 59
 gggtccaaac caggcgtgac tccctgtgtc ccctgacccc tggcctgcgc tggatgttc 60
 actgtctgtta tcaaataac tctccattcc cgctcaaatt tgcacatttt aacaggaaac 120
 tttatctcac cagggaaact gaaaaacca tgcactttc caagtattag aagagataac 180
 gggacaagca gatccaggaa aacaaaacccg ggatatgaaa tcccagccccc ggggtctggc 240
 aaggcgggc gacattcacg gcagctcagc ctcagcctga ggacaggaca gacgagggt 300 40
 gagtgygtaa gtctaacaag gtggcccas gctgacaggt tggacacaga gccagacttg 360
 tgtccccycc aaccagaaga ggggtccagc ccacagtccg cctggaggcc ttactgcagg 420
 aggtgtctgg gagcccacag tcagcctgga gggcttcctg caggaggtgc ctggcagag 480

ccctgagca ggcagaaggt gggtagtgg aacccagagc agtcagttt cagcaccta	540
gaagcaggct gcctggga gggtaagc tgaagctct gaaagcaaac taggcctaa	600
gccaggtctt caccctccat cgagggcct gagcctgtgc ccactaggc cgctgaaaa	660
gaacaccagt gtccccagcc cccacggcca gtaactccca ctgccttcgc ccagggtct	720
gaccatccac ctctctgcag acagggccag gcccgtctca gccccacctc ggtctgaaca	780
tcccgccag cccagggaca cagctggtgc ttaatgtttg ctggaattaa gatgcacagt	840
ggggccaggc gcagtggctc acacctgtaa tcccgact ttggaaggca gaggcggcgc	900
gatcagctga gggtggagt tcgagaccag cctaaccAAC atggtaaaccc cccgtctcta	960
ctaaaaatgc aaaattagcc aggcgtggcg ggcacctgta atcccgacta ctcagaaggc	1020
tgagggcagga gaatggcgtg aacccggag gcggagottt cagtgagctg agatcgcc	1080
accgcactcc agcctggcg acagagcgag actccttctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1140
aaaaagacgc accgtggat tttgcctcc ctggttcaca ggtgaggaaa ctgaggccca	1200
gggagtgggt aacactcgcc tcattccaag gccccaaacc caccagaact gccccaccc	1260
gtccatacct tcctttta gacagattt cgtctgtcc cccaggctgg agtgcagtgg	1320
cttgatctcg gtcactgaa acctccgcct cctgggttca agcaatttctc ctgcctcagc	1380
ctccccagta gctgggatta cagggcccg ccactaatcc acctaatttt tgcatttta	1440
gtagagactg ggttcgcca tcttggccag gctggtctca aatctctgac ctcaggtgat	1500
cctcctgcct cggcctccca aagtgcggc attacaggtg tgagccccac ccacgcccag	1560
catgtccatg ctttatTTT tattttttt tttatTTTT gagacccagt ctcactctgt	1620
tgccccaggcc agagtgcagg ggtgagatct tggctcaactg caagctccgc ctccgggtt	1680
cacGCCATTc tctgcctca gtctcatgag tagctggac tacaggtgcc cgccaccacg	1740
cctggctaat tttttgtat ttttagtaga gacggggTTT cactgtgttA gccaggatgg	1800
tatcgatctc ctgacccgtt gattcacccca cctcggtctc ccaaagtgcc aggattacag	1860
gcttgagcca cogcgccctgg ctttctctg cctcagcctc cggagtagct gggattacag	1920
gctgggcacc accacaccag gctaattttt gtatTTTAAAGATGGG gtttcaacat	1980
gttggtcagg ttggtctcga acctctgatc tcaagtgtatc ctccctgcctc ggcttccaa	2040
agtgcgtggc tcaggggtgt gaaccaccgc accccggctg tccatgcctt tacacgcct	2100
gcccaggagg gaagtccatc ccgaacaccc ccaacgtgtt ttatcaaAG caaatggca	2160
gaactggca gggagggcc cccacgggtt cagaacccag cgtctggaa gggcctgcga	2220
ggccgtgtt atccggccgg cctcccgcat ctggcactt tccctggcca gggcagacgt	2280
ttggaatctt ggttgtcaact tccctccacc ctgaccctgc tgcccccgag cacagcctgg	2340

gcctccggcc cgccggaaac tccaggcctt tggtcccagc ccccacaggg attgccactt	2400	
tccccatctt gtcccccttcc tgccccccgccc cgagcttcct gccccccag ctgtctgca	2460	
tccatcccggt tcgaaccatg ggagcgcttg cccgccagct gggctggcgc caggaagccc	2520	
ccagggaggc caatgcggc aacacccagc tccagggacc cacgagctcg acgtcacgtc	2580	
ccccgctggc cagctccagg gacccaggag ctgcacgcca cgtccctcgc tggctcaaac	2640	
gagggcggtg ggaaggaaa gggtatctc cctgcctgag gccacgcagc cagcctctgc	2700	
ccccagcaag ctgccccaga cccaggtgga tgcccaacc tgatctgtcc cgtccitgcgt	2760	10
ccccctcaaa gcatgttggg tcctggcctg cccggccac gcatctccct caaagcacac	2820	
tgacgactct tcccaagcca caccctcccg ggagccagcg gccccggagg ccccacccag	2880	
cccggtggca cccacgctgc agccccacc tggacaccga gtcctccagc agccgtgtct	2940	
tctgctcgtc gtctgcatac tgctctca ggtctctatc ccctctgag gccgaggacg	3000	
ggtcccttc cagcagccag cgctcccgca gtgccttgga ctgagcagca g	3051	
<210> 60		20
<211> 538		
<212> DNA		
<213> Homo Sapiens		
<220>		
<221> variation		
<222> (181)..(181)		30
<223> BaySNP:8816, C181G		
<400> 60		
aaaaagggtg tagcacctgg gaaaggcgat caactccag tcagggagcc cacggtgata	60	
acaccagtca gacgatcaca ccatggagg gtccaatgag atccaatgga aagacttaga	120	
acatctaagg ttggggagg tgcaaccttc tgctattcag ccctctgtct ccaagcggaa	180	
sctttttct caggaggtaa tctctaataa caagcagagt gcctcttgga gcctctcgc	240	40
tggtatctca gtgcctggac agagggggac acaccacagc acaaacacgt ggcacagact	300	
caatcccaac acacagccag tcaacgagcc tctggccctt tcctctgggt cctgatacag	360	
agctggcagc gagggccctt gaagaggtta cagggagccc aaggaggtgt caggttagagg	420	

cagcaccagg tcccgaggg acagatgagg gatccctagt aaacagctcg tggacgcact 480
 tgacttagcag ttcgaaagca aaaagagatt cggattacaa gagactttc ccttgcaa 538

<210> 61

<211> 833

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

10

<220>

<221> variation

<222> (166)..(166)

<223> BaySNP:1062, A166G

<400> 61		20
cctgctgtgc aagaaggaaa ttcacactac accaatgtcc cctgaggcac taagccactc	60	
acatccrttt ttcttttca gaacaataaa tctgagaaac mctgtgtcc agcaggtgct	120	
ggagggaaagg aatgaggtcc tgtgcgtttt gacacagaag atcacracga tgcagaagt	180	
tgtatctct gaggcacatgc aggtcgagga gaagtgtggt ggcatcgtgg gcatccagac	240	
caagacggtg caggtgcgtg cagtcggct gccatgcgtt catggctgag cagtcctgga	300	
gaccttggtt gggggcctct ttgggtggtg tcttcattag tcaggactct ttctgttagca	360	
agttaacaga aacccaactc acgttgtctt aaatgagcaa gagtgatttgcgtatgt	420	30
ctgaaacact tgggaaact ggctccagtc actgctggat ccaggccttg aggatatagg	480	
gagctgcttt ccctgggttg atgccctctc agatggctc tccctatggt gctggcagct	540	
ccaggcttgc tcttgatttgc tgcacttcc aggggtgagg ggggcctagg actgggtctc	600	
accagaccgt cccggatat gttcattctt gaagcaggc aggttgcag gcaactcgaat	660	
ggccaggcggc ggctggcgtc aggtgttctt tctgtggcgc cagatgttcc cccaaaaaa	720	
tgaacacaca gcactgatca gccaatgc agaaaatccc tagagccttt caagctggc	780	
tttacaatga ttacttgaa tagctgtgc aaatccttg tgggtttagt tag	833	40

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

<220>
<221> variation 10
<222> (479) .. (479)
<223> baySNP: 2463, C479T

<400> 62
ggaacccccc gagcgcoctg cagacgcagc agcctcttga gggagggtc tcccccacct 60
cgggctggac aaagacagct ttccccacg tccctctggg ttctcttagag caacagcaat 120
acccgcccgg caggggtgtg gcttagagcc ccgcacactcc tcgcgcgcg gcgggcctga 180 20
cttctagcca cgggtctccg cagttggccc agcgcttcgg gcgggtgttc acgctgtacg 240
tgggctcgca ggcgcattgtg gtgatgcacg gctacaaggc ggtgaaggaa ggcgcgtctgg 300
actacaagga cgagttctcg ggcagaggcg acctccccgc gttccatgcg cacaggaca 360
ggggtagtc cgcgtccctg gcacggagcg ggggtgcatt aacacgcccc gggacagtta 420
cgggcgctag ccacgtoggc gatggccaaa taataaacta acagtaatat tatagtaaya 480
gcatccgaag gatgagatca ggattagggc gatggccccc ggcgcgttgcc tgccggagcga 540
ggcgcactga gtcgcggcagg aatccggcct ctcggcgact gtgcgggaga gtt 593 30

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

<220> 40
<221> variation
<222> (187) .. (187)
<223> BaySNP4527, A187G

<400> 63
 gggtttcctc tgcccaatcc tcccaccccttc ccattcaaac ttaaactcgaa gcctgctgtc 60
 ctccggccta gcattgcgtt tgccatggct gtcagtgtatg ctgacatgcg aaagcagata 120
 aagcatatga tggctttcat tgaataagaa gccaatgaga aagcagaaga aatagatgca 180
 aaggcaraag aagagttcaa catagagaaa ggtcagcttg tgaaacccca aagactaaag 240
 attatggaaat atcatgagaa gaaagagaaa cagattgagt agcagaagaa aattcagata 300
 tccaaatttga tgaatcaagc aaggctcaaa gtcctcagag cgagagatga ccttatcaca 360
 10 gacctactaa atgaagoaaa acagagactc agcaagggtgg taaaagatac aaccaggtac 420
 caagtgcgtgc tagatggact ggttctccag ggtttgtacc agttgctgga gcaccgaatg 480
 attgttcgtt gcagggaaaca agaccccttctt ctggtaaagg ctgcggtgca aaaggcaatc 540
 cctatgtaca aaattgccac caaaaacaat gttgatgtcc aaatcgacca ggagtcc tac 600
 ctgcctgagg acatagctgg tggagtttag atcc 634

<210> 64
 <211> 586
 20 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> variation
 <222> (274)..(274)
 30 <223> baySNP: 11531, A274G

<400> 64
 ccaggggctg ggaaaggggc gagccccgtg gggcctggag acagctgagt gactgtgtgc 60
 ctcctcccca ggctggaatg agctgctcat cgcctcccttc tcccacccgtt ccatcgccgt 120
 gaaggacggg atccctctgg ccacccggct gcacgtccac cggAACAGCG cccacacgcgc 180
 aggggtgggc gccatctttg acaggtgggg gtggtcccg gaggggcgag ggccgttcgg 240
 40 tcacccctccgc caccaggcca gctgagttca gccrccttgg ccccggtgca catcctgcct 300
 agtattattt cagtgcata aggtgcaca catggaaaaa gagaaaaagca tgaggaggag
 gtcagagcc ctgtgccagc cctgcctctg gggcatctgt aaccacaggg agcacattggc 420

ctatctccct ccatcttttc tttttcacg atccccatgtt tttatccgtt ggaaggaaag	480
cttcgtttct tttaaaagt attataccgt agatgcagtt ttgtaaaagt gtcaattcca	540
gttggcatgt cgaggcgtgc ttgaggctgg cacggtaatg ccgtgg	586

<210> 65

<211> 721

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

10

<220>

<221> variation

<222> (50)..(50)

<223> baySNP: 11536, C50G

20

<400> 65	
tgctggacc cacctcccccc tccccggcca catgccgcgt ccctgcccccs acccggtct	60
ggtgctgagg atacagctct tctcagtgtc tgaacaatct ccaaaattga aatgtatatt	120
tttgcttagga gccccagatt cctgtgtttt taatataaat agtgtacaca gactgacgaa	180
actttaaata aatgggaatt aaatatattaa gagctgactg gaagctgact cagttacttg	240
catgtttttc ctggggctga cagggctcca cgcctctcc acatccagta ctggagggca	300
aaggaggctt tgggctccaa aaccctcccc tgcctccacc tcgctttgct caccgcttgt	360
cagtcaggtg gacgactatg ccatttccgc cctgcagaga gaatttgggg tgtgagggga	420
caaaggactt gtgggtccct ggcttcaccc ggtggagcac ttggggtctg gggaaaggaa	480
aggccccctgg aggaggegga tgcaggactc aatagatcaa agccagttt tcataccac	540
aagagatcac ggctttctc tcctttgctg ccacccagct ctctctgtc tttcctgagt	600
ccatctccc cagcggtcca gtogagccca gccccggca gccatgggtt ttgtttcag	660
tgtgaggcca ggtcagggtg tgtaacagat tatgtttta 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 tcccttotct ggaatccttc agatttactg

60

aagtgcgagg tggtaaagt cgtcacttct gtgaaatgta gaagatggat tggttaaaaa

120

tttagggtgt agagtcaaac caatgtgagt ttcaagtcca gctctaccat gtrgcagcat

180

20

tgcacatcttag gctaacttaac ctttgtgagc ctctgatcac atgatttagt gcccaccta

240

ccaggctgtt gtgaggaata aatgaggcag tatgtagaga gcactgttgg catggctggc

300

ccttagtaac acttatttctt tggtaataat aacatggaca attgttagtgc ttatccctc

360

tcagcactgt ggcttgcattt ccactcaggt ttttggatt tccttacaca ttttttcata

420

taaactcagg aggtccccaa gggAACACAC tccaagaatt agataaaaaa aactgcagaa

480

aaatccacct cacatgaaaaa tctctgtatt taatattttt aaaaattac cactgtgttt

540

gttgcagctg tgacctctac aagttccaga gactactctc tgacttttgg tgcaatcaac

600

30

caaacatggccttccat ccaccagaac atcacttacc aggtgtgcag gcacgcccc

660

agacacccgt cttccccac cacccagcag ctgaacgtgg accgggtctt tgccttgtat

720

aatgacgaag aaagagtgt tagatttgct gtgaccaatc aaattggccc ggtcaaaggt

780

aaggtttctt tttttgtgt tggtaaaaaa tgacatccctt ttaagtagag tttagatgt

840

tcacagaggt tactaagggt tacctagtgc catgctgtgt tatgtgttag gtataagga

899

<210> 67

40

<211> 2956

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (541)..(541)

<223> BaySNP:288, C541G

<400> 67		
cgccagcgtc ctgctgaagc actcaaaggc cgacggcctg gccccagca gacacaggta	60	
tgccgagcag gaaaacggaa tcaaccaggc gagtgcccag atgcctctcg agaatggcga	120	10
actgaagttt ccagagaaaa tgggattgyc tgcagcgccttccatcacca aaatagaacc	180	
cagcaagccc gcccggcaacga ggaagaggag gtggtcggcg ccagagagcc gcaaaactgga	240	
gaagtcagaa gacgaaccac ctttgactct tcctaaggct tctctaattc ctcaggaggt	300	
taagatttgc attgaaggcc ggtctaattgt aggcaagtag aggcaagcgtg ggggaaagga	360	
aacgtggctc tcccttatca tttgtatcca gattactgta ctgtaggcta aaataacaca	420	
gtatTTACAT gttatcttct taatTTAGG tttctgttct aaccttgcata tttagttac	480	
agcaggtgtg tcgcaggaga ctggcgcata tgcttttcc acgagtgtct gtcagtgc	540	
sggcgggagg aagggcacag caggagcggc cagggctcca ggcatccccg gggaaagaaag	600	
gaacggggct tcacagtgcc tgccttctct acggcgcacag aacgcggccgg gggcgctgac	660	
tcccgctagt gtcaggagaa aagtcccggt ggaaggccc tgcagggtg cagggttgc	720	
cgcattgtggg ggtgcacagg cgctgtggcg gcgagtgagg gtctttttt ctctgcctcc	780	
ctctgcctca ctctcttgc atcggcatgg gccggggggg ttcagagcag tgcctctg	840	
gggttcccac gtgcAAATC aacatcagga acccagcttc agggcatgc ggagacgcgt	900	30
cagatggcag atttggaaag ttaaccattt aaaagaacat tttctctcc aacatattt	960	
acaataaaag caactttaa ttgtatagat atatatttcc ccctatgggg cctgactgca	1020	
ctgatataa tttttttaa agagcaactg ccacatgcgg gatttcaattt ctgtttta	1080	
ctagtgcagc gatgtcacca ggggtttgtg gtggacaggg aagccccctgc tgtcatggcc	1140	
ccacatgggg taaggggggt tgggggtggg ggagagggag agagcgaaca cccacgctgg	1200	
tttctgtgca gtgttaggaa aaccaatcag gttattgcatt tgacttcact cccaaagaggt	1260	
agatgcAAAC tgcccttcag tgagagcaac agaagcttt cacgttgcgt ttgcgaaatc	1320	40
tttttgttct tgaactctag tactgtttat agttcatgcac tatggacaac tcgggtgcca	1380	
ttttttttt tttttcagat tccagtgtga catgaggaat tagatTTGA agatgagcat	1440	
atattactat cttaagcat taaaaatac tggcacact ttattacca gcatcttgg	1500	
ctctcattca acaagtactg tatctcactt taaaactcttt gggaaaaaaa caaaaacaaa	1560	

aaaaactaag ttgctttctt ttttcaaca ctgtaactac atttcagctc tgcagaattg	1620
ctgaagagca agatattgaa agtttcaatg tggtttaaag ggatgaatgt gaattatgaa	1680
ctagtatgtg acaataaaatg accaccaagt actacctgac gggaggcact tttcactttg	1740
atgtctgaga atcagttcaa ggcatatgca gagttggcag agaaaactgag agaaaaggga	1800
tggagaagag aataactcatt tttgtccagt gtttttcttt ttaagatgaa cttttaaaga	1860
accttgcgat ttgcacatat tgagttata acttgtgtga tattcctgca gtttttatcc	1920
aataacattg tggaaaggt ttggggact gaacgagcat aaataaatgt agcaaaattt	1980
ctttctaacc tgcctaaact ctaggcattt ttataagggtt atgttccttt gaaaattcat	2040
tttggtcttt ttaccacatc tgtcacaaaa agccaggct tagcgggctc ttagaaaactc	2100
tgagaatttt ctccagatc attgagagag tttccataa agacatttat atatgtgagc	2160
aagatttttt taaaacaatt actttattat tgggttatt aatgttattt tcagaatggc	2220
ttttttttt ctattcaaaa tcaaatcgag atttaatgtt tggtacaaac ccagaaagg	2280
tatbtcatag ttttaaacc ttcatccc agagatccga aatatcattt gtgggttttgc	2340
aatgcattt taaagtgcct taaaaaaaaag tttataagt agggagaaat ttttaaatat	2400
tcttacttgg atggctgcaa ctaaactgaa caaatacctg actttcttt taccccatgg	2460
aaaatagtagc ttcttcgtt tcacaaatta aaaaaaaaaat ctggtatcaa cccacatttt	2520
ggctgtctag tattcattta catttagggt tcaccaggac taatgatttt tataaaccgt	2580
tttctgggtt gtaccaaaaa catttgaata ggtttagaat agctagaata gttccttgac	2640
tttcctcgaa ttcatcattttt ctctcagcat gcttgcagag agctgggtgg gctcattctt	2700
gcagtcatac tgcttattta gtgctgtatt tttaaacgt ttctgttcag agaacttgct	2760
taatcttcca tatattctgc tcagggcact tgcaattatt aggtttgtt tttctttttg	2820
tttttttagcc tttgtatggta agaggaatac gggctgccac atagactttg ttctcattaa	2880
tatcactatt tacaactcat gtggactcag aaaaacacac accaccttt ggcttacttc	2940
gagtattgaa ttgact	2956

<210> 68

<211> 802

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

40

<220>

<221> variation

<222> (72)..(72)

<223> BaySNP:2371, A72C

<400> 68

ctgcgggtgta acgggtgtcct ggagggcatc cgcatctgca gaaaaagggtt cccaaacagg	60	10
attctctatg gmgattttaa acaaagggtgt gtaataaaaca tttttctatat gttttgggat	120	
gagatgtacg aacactggaa ttttagaggg agaaagattc gtatgaaaag acctatttcg	180	20
aaagaacaga tatggacctc catgtaaact gaacaaatct accatttgc caagtatat	240	
atatttgttt cttccatgtt ttctctgga atttatctga tataaaaaat ggcaggaaaa	300	30
gctctgactg aagagtcaag agatctagat tctagactgc totctagcaa tgtgactccr	360	
agctagttcc ctcatcttctt gggaccttgg ctttcygcct ataggaagag aggctgaac	420	40
tacatgttctt ccaaggtttg tgtctttgcc aacagtctgt gatgatttcc rtgtctacaa	480	
tgcagatacc gagtgctgaa tgccagtgca atccctgagg gacaattcat tgacagcaag	540	50
aaaggctgtg aaaagcttctt ggcatttcatt gatattgacc acactcagta caaatggaa	600	
cataccaagg taatgcataca gttctgacag atgctggcct ttctgttctc ttgacacagc	660	60
ttctcttagga aactgactca tgtcaccctt ctgccccata aggtgttctt caaaggctgc	720	
ttgctggaa ccctggaaaga gatgcggat gaccgcctgg caaactaata ccccgacaca	780	70
agctgtgtgc agagggtttc tc	802	

<210> 69

<211> 801

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (343)..(343)

<223> BaySNP:4383, A343G

40

<400> 69
tcaacagtaa gtgtggcagt gatgatggca ggacgtgcag acactgaaca cgaaaccagg 60
accacggctg gacaaatcca acaatcgct acccctgcag agtcaggtgt taaagcatta 120
ggtggcatat tagtttcag agataactac ttacacaatt atcttcaatg tgccacaagg 180
tagagtcatt ttgttagaaaat gtgtgtaaaat gtgcaccaca cttacaggca cccacccctc 240
tgcaacccaa gcagcacttt gttgcagaca gcaatatgta ccagaacaag agtccctaaa 300
cccacccctc cctagcgct tacacagaac gctgctgaac ccrrggccgaa tctgagcccc 360
aaagctggtg gtgttatgtgc caccctcaca tatgcatgca ttacaagggg catgaccaga 420
ggggtggaca cagccctcag catgctcgct ccttctagaa ctcaacgaaa agtgcctgaa 480
ccgtttctca tcatgaaggt tttaacaaag gtaactgggt gcctagaata cttacctcat 540
aaagtcaactc tctcaatttc agaataactt tggagcaggg ggtcacacag ccaccaccca 600
ctaaagtcag agacactctg ggctctcacc tggacgaggg tcctgtccat cactacacca 660
cacaaaacct gggactgagg gcccgccgtc ttaatgtcct gtaaattctg gctctcgatt 720
ctgaggtggg aaggagagca cacatcaaca gtcctgacaa caatgctgat tggAACCTG 780
ctgcttgtgc acttggggccc c 801
10
20

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

<220> 30
<221> variation
<222> (402)..(402)
<223> baySNP: 11654, A402G

<400> 70
ggggatttggaa aatgctgctc aagagaggaa aaataggata tcacgattgg ctcaacaatt 60
ccctgtgtta agagcggtcc ttttctattt ggtaggtgt ggggcaaata catacgtagc 120
tcaggtgatg aaatcttca tctcttagt ttgtgtactt ttaaccaagg actgcgtatc 180
tcttcctttt cttgtggttt tcacctgcaa cttaataatt ataccattgt acaccttatac 240
ctcttttccc atattcaaga aagattatct ccaactctta ctgtttaaa actcatgtgc 300
ttacttcaaa tatttctgca ctaaagctgt aatattacaa gtttgggttc ctattagagg 360
40

tttccatttc catccattta tctttactt gaaaggacac crtattttc acctaatccc 420
 tcaattttat tggggggaa 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
 ggggatttga aatgctgctc aagagaggga aaataggata tcacgattgg ctcaacaatt 60
 cccctgttta agagcggtcc ttttctattt ggttaggtgt ggggcaaata catagctgc 120
 tcaggtgatg aaatcttca tctcttagt ttgtgtactt ttaaccaagg actgcgtatc 180
 tcttgccctt ctttgtggttt tcacotgcaa cttataatt ataccattgt acaccttac 240
 ctctttccc atattcaaga aagattatct ccaactctta ctgtttaaa actcatgtgc 300
 ttacttcaaa tatttctgca ctaaagctgt matattacaa gtttgttttc ctattagagg 360
 ttccatttc catccattta tctttactt gaaaggacac cgtattttc acctaatccc 420
 tcaattttat tggggggaa 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		
taaataaaata aaataattct tggaatgttt tttcttctat atcccaactat ccttggtcag	60	
atttttttct tatttgtgtt actgtctattt aaatgtattt tctcttaagc tgagacacag	120	
atctcttaag actgatggtt tagaatatacg cagaccatat ttttatgctg cttagactc	180	10
ttgtccaggt gaaaaaattt ttaataaaatg ttgtgaacctt ctgataacaa tctctat	240	
gttagatac atctctttt ataattaaaa agtagtcaga tactaagcaa aaacagaaga	300	
acaacaacaa aaccccacag ctactaaaag atgaagagac attgaattga gaattaagca	360	
aaacccttgc aggcagcagg acaggccaga gctgaagaag ctgggagtgg tgaggtgcc	420	
ctagggaca ctgacagagc cttgaaccca ctggtcagg aggcaggat gagtgaagcc	480	
tgtctctgwc ttcaagat tggcccaca gtctctt tacctcatac gcattgcctg	540	
atttgaaga gttaagggtt cttgaagca caggtgcctc aacctctata ccacgaaaga	600	20
cacctctaca gattctaaga atcaccttac acatgggtgc catatgtttt acctgggccc	660	
actgttcttt aatatcatcc cttccctcag gttccatct ggattccaca aaagccaccc	720	
ttcctgaagt tggccctct caccggattt atccgaagac ctccctctc attttccgac	780	
cattccttta ggtctgcctc taaacaagag gccaaagctt aaattcaagt gtgaaacaaa	840	
ctcctggcaa aatggcagta tcttagaagg tgtgagatat tcttgccctc caggaatagt	900	
tgcatttaaa aagacagatg aggccaagga gggcagatca cctgaggtca gcagttcgag	960	
accagcctgg tcaacacggt gaaacccctt ctctactaaa aata	1004	30

<210> 73

<211> 1004

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

40

<221> variation

<222> (414)..(414)

<223> baySNP: 11448, A414G

<400> 73
taaataaata aaataattct tggaaatgttt ttttcttat atcccaactat ctttggtcag 60
atttttttct tatgggtt actgtctatt aaatgtat ttctttaagc tgagacacag 120
atctcttaag actgatggtt tagaatatag cagaccatat ttttatgctg cttagactc 180
ttgtccaggt gaaaaaaat ttaataaaatg ttgtgaacctt ctgataacaa tctctat 240
gttttagatac atctctttt ataattaaaa agtagtcaga tactaagcaa aaacagaaga 300
acaacaacaa aaccccacag ctactaaaag atgaagagac attgaattga gaattaagca 360
aaaccccttgc aggccaggcagg acaggccaga gctgaagaag ctgggagtgg tgargtgc 420
ctagggaca ctgacagagc cttgaaccca ctggcaggcagg aggccaggat gagtgaagcc 480
tgtctctgtc ttcaagatta tggtcccaca gtctctt tacctcatac gcattgcctg 540
attttgaaga gttaagggtt ctttgaagca caggtgcctc aacctctata ccacgaaaga 600
cacctctaca gattctaaga atcaccttac acatgggtgc catatgtttt acctgggccc 660
actgttcttt aatatcatcc cttccctcag gtttccatct ggattccaca aaagccaccc 720
ttcctgaagt tggtccctct cacccggattt atccgaagac ctcctctctc atttccgac 780
cattccctta ggtctgcctc taaacaagag gccaagctt aaattcaagt gtgaaacaaa 840
ctcctggcaa aatggcagta tcttagaagg tgtgagatat tcttgccttc caggaatagt 900
tgcatttaaa aagacagatg aggccaaagga gggcagatca cctgaggtca gcagttcgag 960
accagcctgg tcaacacggt gaaacccctt ctctactaaa aata 1004
10
<210> 74
<211> 1516
<212> DNA 30
<213> Homo Sapiens
20
<220>
<221> variation
<222> (1137) .. (1137)
<223> baySNP: 4018, C1137T
40
<400> 74
gccccagctga ccatgaagga cagoaaccag ttccacgcca cctgcctcga caccttcccg 60
cccatcttctt acctcaatgc catctctgg cgccatcatcc acctggtgca ccgttcaac 120
gccccaccacg gggacaccaa ggtgacgcgg gccgggaggg cagaggctgc gctcgccctg 180

tagcgctgt	ctaggcttgt	gctgccgtgg	agacggccccc	ggggctcgcg	tgcagggcaa	240
tctgtgtctg	aaagctccac	cctgttgtgt	gccaagctca	ctgaccatct	gggttcttct	300
gttcatttt	gtttcttgac	ttgccccgggt	cacggccccc	ccaccttctt	cctgggttca	360
caggcagacg	tgtcaagtac	caggcacttg	gggtcacagc	tccactccag	tgtggccctg	420
aggcctaga	ctgagcttt	ggagagccca	aggccgctg	gcagaccaga	gggtttggga	480
gacaagggtc	aggcaccacg	tgaatagcca	gggtgactgc	tgtgggttcc	aggtgtgcgt	540
cacctttgac	gcgggccccca	atgccgtgat	cttcaccctg	gacgacactg	tggctgagtt	600
tgtggctgct	gtgtggcacg	gctttccccc	aggctcgaat	ggagacacgt	gagtgtggac	660
cccgccccatc	ctaccttttg	ggagatggtg	ccaggaactc	tggtcggaag	agacggaggc	720
acctgaaggc	tgtggcgctg	agacagggag	tcccaggca	ggcagcagtc	ccccgagtgt	780
gggagccacg	ggcaggggtgt	ccccatagag	ccatcccaca	gcccacgtcc	acagggaaaga	840
aagagaggcc	gtcacgcgt	gtgtgagcaa	cgttttttttcc	ctcccacctc	ctgagtgaca	900
gcgtccctg	cagctcggtt	ccccgcaggt	tcttattcta	tagaacagtg	gttttaggaaa	960
cacgcctgca	ctcccaagatg	tgtgcgttaag	tgtccgacat	tttgaaggaa	aggagtcaaa	1020
gcccttgatt	tccttcttac	tgaagcgagt	tagaccagt	caaggcggcc	gggtgttgac	1080
cccgccccgg	cagttgggtg	tattttttttgc	ggtgggttcc	ggcagctgca	tcttgggygcc	1140
acagagccccc	catgtacgccc	ctctctgggtg	cacagcttgg	ccctgaaccgg	cctttttttttt	1200
tgcgtgtctc	tgtgggggtg	ccacagagcc	cccatgtacg	cccttctctgg	tgcacagctt	1260
ggcccaagct	ccttacgccc	cgggggctgtt	gattttttcc	ctccacgtttt	tttcatgggt	1320
cttattctca	atgtgagagg	cgcctcccat	ttaagggtgt	cttggaaacgt	gtggggatgt	1380
gcgtctgtcc	cgggtggggag	caataacacc	ttctaatggt	caggggcctg	ccctgtgggg	1440
tggactcaga	ccccacacccc	aggactgccc	gcctggaaag	caccaggctc	gtggctgctg	1500
ctcegggtgg	ggcttg					1516

<210> 75

<211> 662

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

40

<220>

<221> variation

<222> (281)..(281)

<223> BaySNP:2217, G281T

<400> 75				
cagtgcacat tttccatgga cagcctgtat tgaagttta tttttttct atacacgtga	60			
ttgattaaca atataattaa tggatgtca ttttataccc tgacaagttt aaatgtaaaat	120			
aaattggcac caccttaat cagactgatg tcctgacttg cacaggaaac acgcacctaa	180			
cctcaccaac ctcaagccct ccctcctcaa gtctccatgc aaagactgtg ccagtcagag	240	10		
tggagctgtc cccccgacga gccccagaa gcacccggcc kgccatggct gtcattttga	300			
ggcgaaaa taactggatt tctggtaat tggtgacatc ctcaagagct gtggcaagcc	360			
atgtctcggc cgctgtatgg ggcagacatg gtgggtcctg acggccttgt ctccaccaag	420			
tgctcctaacc tctcagcaaa cttgggttc atgaccgtcg tggggcgct cttgaaaagg	480			
ggattatcct ggtggaaat gcaaacaggg gcttgtgagt gtgggagggtt ttcagagcag	540			
aatctttctc cctgaggaca ctccccgcat ggaagccgtc actttgagga agagctagac	600			
gtggggcagc ccccccaggg tcccagcacc ggcagccaag ctcacccaca gcccggcagc	660	20		
cc	662			

<210> 76

<211> 1025

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

30

<220>

<221> variation

<222> (807)..(807)

<223> baySNP: 4966, A807G

<400> 76				
aggctcacc taatatcatc agaattctgt cttaactct tattctgtaa atgtgttttg	60			
tagagtgttgc acttatgtttt ggggtttgca gaacatgttgc gaccatgttag gagccatgtc	120	40		
aagacatgtgttgc taccatgtca ggggttatca ttgtctata gtgtgttgc	180			
agccatgttcc ggtccccctt atgccttttcc cccttcttcc ttcttctgcc catggccctcc	240			
tccatgttat gctgggtttt gagaagac gtcacaaatctt ctggctggaa gcccacccctcc	300			

atacccaaag tccctcctctt attcctctcc atggaccctg atggcctca ttcatgtcag	360	
atgccattac agacaaggac atagtcttctt acaagaccctt gaagccctgg ctggtaagt	420	
aactgttaggt ggacgggacg gggaccaact tttgtggcca ggggaagatt ctgccttgc	480	
ccacagcctt tggctgcgt actagggtat gggctcttgt taagtgttgg tgacaagtgg	540	
agacaccacc gtcgcttgc acgcctgcct tccatttcaa catcctgaag ccctatataa	600	
agattttcag caagagtgc aacatcatgc atgtgagtgc cttgaactca gcattccagc	660	
tgcagccttg ggggtggaggg atcacataca attgggtctg gaatgttggc tctcctgggt	720	10
gggtttgggg ccattgcctt tcctctctgt gccttgattt cccatgagg ctaataatcc	780	
tcactaaaag gtggtaggag catgtartgg actcatgtct ctgacactta gtaggtggc	840	
agaaggagtc aatttccaca ttttctcac agaagccctg taaactcaag aaaggaatga	900	
tgacacgtgc atagtagtca ttgctgagta cagatcactt caaaaactaat tggtttagag	960	
caataagggt ttatatttgc taacaaatct gtgggactgt tggccagccc ttctgcatgt	1020	
ggata	1025	

20

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

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

30

<400> 77		
catggtcaca actgtctgtg tgacctgtct gtgggagggc agaccccccctt cctgccaagc	60	
cacagtagca gctgacactgc caggcaaaag cattcctttt taaaggaaac cctcccaagac	120	
cctctgacca aaggggacgg gtggggactt cctggactg cagggccctt tgcctggtag	180	
tcccaagcaac tggttgcgtt ggggagggca gatctaggg tggggatggg gaggagaagt	240	40
gggaatggga aattggggagt cagagggca agtgggagag aaggcgac cttccggat	300	
aacaggccag atgaagtaaa tagaaaatcc tctgagctcc cctactggct ccagctgtgg	360	
agaaggggga ggagaaaaacc ctgtggaca ggggaggagg gtgagggctc ctcttagaa	420	

gttatttaag agccaaactgt cttgtctttc ccgagtccgt ttgaggaagt ccccgaggcg	480
cacagagcaa gcccacgcga gggcacctct ggaggggagc gcctgcaggt aagccaccga	540
ccctgcaccc tatgagccag ggcccgtgc gtccacccctc tgcacacctgg tttccctggtt	600
gaaccagcaa ggggcttgc ctggggccatg tggcgccggc cacaggcagc tccacttgcc	660
caatccctggc ttcccccccc caactccgca cctgcccagc ccagcttcta agcgggactt	720
ctctcaggct ctgcaggcag ctctcccgaa gccgttgctt gcttagaatg ccaccaaatg	780
gggatggggg agttggaggt gctcccca gggacgagcc cccttcctc agggagcaga	840
ttatggagct ggaacacaaa agtgtggaggg agtggggcca agtgagaaca gcctgctaga	900
ctggAACCCC gccggcttgg ctccccactc ctgcgcgcct cccactcct gcgcattcgcc	960
tgcctccgtc ccaatttggc gctgaactcg agccacttot cctccttaga cccggccaga	1020
agcgagggct cctgcccgc gcactcaccc agccaggcgt gcacctgggg ctccccctt	1080
ctccccctta gcactgtgtc tcccgacagc gcgccacact gttctgcacc cctggcaatg	1140
ccgcagcccta cttcggtat ttctcaactag aggatggctc tcgcagcctt ctccctatca	1200
ttaacccttt ttgcgtcttc tccctccatt cccccgtcag ctcaccaatg actgtaaata	1260
tatttatcta tacttatgga t	1281

<210> 78

<211> 823

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

30

<220>

<221> variation

<222> (290)..(290)

<223> BaySNP57, C290T

40

<400> 78	
tgtcaactgaa gtgttagagct cctgaagtct ctcaatacat ctatcaggc tacgacagca	60
ttttgaaaaa ctaacaagac tggtccagta cccttcaacc atgctgtgat cggtgcaagt	120
caagaactct taactggaag aaattgtatt gctgcgtaga atctgaacac actgaggcca	180
cctagcaagg tagtaactag tctaacctgt gctaacatta gggcacaacc tggatag	240
tttttagcttc ctgtgaacat ttgttaaccac tgcttcagtc acctcccacy tcttgccacc	300

tgctgctgct atctgtcctt acttgtggc ttctccatgc tgtgccaatg gctggcttt	360	
tctacaccct ctttgagtg tagtttggta ttttctaatt gagagctcat ttcaaaagca	420	
aaaaaagaca acaaataatta aagcaaggaa aagtgtact gaaacactgc actttactgt	480	
tttatacttt tgtacatatg agaaatcaag ggattagtgc aaccagtaga aagcattgaa	540	
atgactgtca ttaaccacac agtccctggag gcagagatgc agttacctac cctagcttt	600	
gatgggttct cttacctgta gtagccttat ccctggtcat ttggattttc agtttgcttt	660	
tttctttttt tccccctcaa actccctttc ctggccaag cttcatgct tccccctttc	720	10
catattataa ttcatttga ttgtctgca gttggaaacg gagatctct tgaatgtatgt	780	
ttcagtgtgc aaaactatacg agcctgtcag caccaagctg aca	823	
<210> 79		
<211> 1191		
<212> DNA		
<213> Homo Sapiens		20

<220>
<221> variation
<222> (1049)..(1049)
<223> BaySNP:11614, C1049T

<400> 79		
ggctaatttt ttttttaat ttttagtaga gacagtgtt caccatgttgc cccggctgg	60	30
cctogaactc ctgacctaag cgatggcc caccttggcc tcccaaagtgc ttaggattac	120	
aggcatgagc caccgcgccg agtctggta tgcagttgt tgataccaga gaggagtagc	180	
ttgaatgtgt ggacttgccc tcgctataat aaaacatagc ctctatcccc attataaaat	240	
ggggaaagaa gttagaaaac caacctgatt ttaagatgtat gaggtgaaga aaaagcagct	300	
gtttagaagt tgctgtatgt atcatttgtatgt tgtttgggtgt tggtagaaag aatcacttt	360	
attttaatat ctaatgaact gaaaagttagt agtgaggat tttccccc tttttattta	420	
tttgtaattt gattcccagg gaaattaaga cttgtgacaa gcccaaatga agatattttg	480	40
gaatttgaca ggagagtttt ttaactttagt cctaagcttc aaatttatatt aggcaataaa	540	
ttattgtatgt ttttaatca gatactggaa tatggatatt tcaaaatcac aactcagaaaa	600	
aatgaccgct cacaggcctt ctgtttata tttattttc ctttttagta ttctccaaaa	660	

ttaatcatca tcgtacatgt gtacatttat tcttattatt accacaagag ctttctgatg	720	
atcgagagga gagagaccct cagttcacct ctggaaaggga agttgttgc catgagcaca	780	
gggaggaatc agtctcaaga gccagaccc tcgtaaaacct gcagcggtgc tgagagaatc	840	
agcagcttta ctggctgaac agcagctcggtt gtttagccat ccccggtggcc aggtcatttg	900	
ctggcttcctc cgccagccaggc ttccattgtt gtctaggctg acagctccgc cctactcatg	960	
acgtgactct ctctatggga ttgtttctct cttttttttt ttttacattc agttttcaga	1020	
agacagaatg gaatacttct cattcattyc tccagcaaag tgcccctggc gggcagagct	1080	10
ctctctccca ggccttaact ggcttaataa aagtgggtgg cagctgcctt ccagacagat	1140	
gccagcctgg tactaggta gtatgattgt gtgataaaaa gctgccaatg t	1191	
<210> 80		
<211> 488		
<212> DNA		
<213> Homo Sapiens		20

<220>
<221> variation
<222> (89)..(89)
<223> BaySNP:11645, A89G

<400> 80		30
ctgggtggcac cgtgcacctg gagatcgcc tgctgtccg caacttcgac cgctaegggcg	60	
tggagtgtcg agggactctg cctccaaacrt caccaccatc cacaccccg acacccagtg	120	
atgggggagg atggcacagt ggtaagagc acagactcta gagactgtca gagctgaccc	180	
cagctaaggc atggcacccgc ttctgtcctt tctaggacct cggggccct ctgggccccag	240	
tttccctatc tgtaaatgg ggacagtaaa tggatgggt cgcagggtgt tgagtgacag	300	
gaggctgctt agccacatgg gaggtgctca gttaaggaga gcaattctta caggtgtctg	360	
cctccgtacc cttccatctt tcaggtgtcc tggccccc tctcccaact gacaccctcc	420	40
ggaggcccccc atgttgacag accctttctt cctaccttgt ttcccagcct gactctcctt	480	
cctttctg	488	

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

<220>
<221> variation 10
<222> (375) .. (375)
<223> BaySNP:384, C375G

<400> 81		
ctgcggtgca gcgtgggtcg tcatcgctct cacggcccac actgtattcg tcagctcgcc	60	
cctgctgggc agcgtcatcc tctcccacag gccccctcag gtcccggtcg gtcctcctga	120	
catgttgtcc tgaggagetc ctgccccaga gccttgcgtg tctccccctgc actaccggc	180	20
atagcccagc ggtggggctg gagaggggtc tacgcctgag accacccgccc gtctgtccca	240	
ggagcctgtc cagggccagg cgctgcactg gctcaggcct gcacgggtgg ggagaagacg	300	
tgcgtggta acacgacgccc ctccccggcg atctccgttt ccaggccatc tggatgatgg	360	
accccaagga tgcgtgtgag tggcaacatg aggagttcta ccgctacgtc ggcaggcgtc	420	
acgacaagcc ccgctacacc ctgcactata agacggacgc accgctcaac atccgcagca	480	
tattctacgt gcccgcacatg gtgaggcact gtggcagtcc cacggccctc agggtgactc	540	
tgttgtcccc tgtggcatca gctctgcaga tgtcacatga ttaacatggc agtgtgaggg	600	30
catgaaaaac ataggttagtg ctgggtgtgg tggctcacgc ctgttatccc agcactttgg	660	
gaggctgaga ggtggatcac ctgagcccaag gagttgcaga ccaggctggc cacatagtga	720	
gaccccatct ctgaaaaaaaaaaa catatgcctt tgggtgggaa accccagagg	780	
ttccttttc tcaggggtca cacatggcga ggaaggattt gatgggatct cattgcagct	840	
gggttg	846	

<210> 82	40
<211> 832	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	

<220>

<221> variation

<222> (402)..(402)

<223> BaySNP:542, A402G

<400> 82
tgaggatcaa gtaactgcc aaggcacag agttcactta ctactcagt agcttggta 60
aatggctgaa ttttgctgtt tcagtttctc cataataaaa ggattattat aataatacgt 10
aaagtgttgc tgacaaggtg aaatacataa tttcacttgc tgagtactta agaacagtta 180
gctgttatta tcaagcaaat ttgtatcaag tttccacaca cattcagcca ttttgctgtg 240
gtactgcctg gcttgtatacg ctgtgtggac aggcagaggc tccttcttc taaaagccct 300
tggcagtcac attatattta cctgtcttgc ggtattaagc cgtaatttgc atgattgagc 360
cagttgttta tcttcgctc catcaaccaa gtcacaatttgc grttggag ggaatttctc 420
aacatgttct gaaagcgtgt catgaacacc atgtcccatg ggttagccccga gtcaaaagatt 480
cggtgtatca cccatcccccc tccgggtggtg ctgaggaaca cctggaaagca atcaaagaca 540
tcccttcatt tgacactgtg aacacggctg gctggttctg ccagagattc aagaagtgtc 600
atgaatggaa aggcactgaa aagtctgcac tctcaaaata cacccctgac aagatagtct 660
tggttcttct aacttcatt taaaagttaa tccttttag attaggattc agagcatcta 720
gagtattaaa atgccttaag acatattatt gatacttatt atctgccagc ctttagtaaa 780
ccatagggac cttaagtcta cgtaagaaac aatgaacagt gattgctact tg 832

10

20

30

<210> 83

<211> 582

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

40

<222> (404)..(404)

<223> BaySNP2290, A404G

<400> 83		
atggcaattg ggagtaagac ttttagtaa agaaaactaaa cacaaggta ttagactctg	60	
taaaaagtctt accaaatttg attctggAAC acctattcta tttccgtaaa gatgatgaat	120	
tccggccaa atgttcttt catgaaggat ttgaaaactg tccatgaaaa taacgcatac	180	
aaccttttag ctggagactc tattcactga ttagattttt taaaatactg atgggcgtgc	240	
tttcagaag tgacaaggat gggcctcaat ctcaattttt gtaatacatg ttccatgtgg	300	
caatgagaaa tatcaggta ctaattttc ttctattttt ctatgtccat ttccatgtgg	360	
aagagtttct gttcacaaa cttctaaagct cacccgtgct gagrctgttt ttccatgtgt	420	10
ggactatgt aattctactg aagctgaaac cattttggat aacatcactc aaagcaccca	480	
atcatttaat gacttcactc ggggtgttgg tggagaagat gccaaaccag gtcaattccc	540	
ttggcaggta ctttatactg atggtgtgtc aaaactggag ct	582	
<210> 84		
<211> 549		
<212> DNA		20
<213> Homo Sapiens		
<220>		
<221> variation		
<222> (229)..(229)		
<223> BaySNP:2093, C229T		
 		30
<400> 84		
agtgttattt ggacagcctt cagccccaaa ggggcaaata agagaccagt ccccggtgga	60	
ggaggggcac ggggcctccg agctccagct ccgttccaa ggatactcgt gaagaccca	120	
tctgtttca tggcctggaa agagacttct cccatagcaa agaggctgtt ataaaagcaa	180	
taactttgt gtttgtgtgg gatgatttat ttaattttt agttcccyt ttgattgctg	240	
agagccattt tcctttacac ataactacac ctgacaccag gctctgctgg atgtgagttt	300	
ccactgcattg ggctgtggc tggcctgtg gtgcctggc agtggtaact gtcagtggaa	360	40
aaccgcgtgt tcctccgtc ttcaagatgct gagccaaactg cttggacagc agccagcgc	420	
tcatgacgtg catgagaggg ggaccctgggt gtcatacttc tcttgcatt catccaggca	480	
tggcgtgcca ggtttgtcc ctgcgtgtc aacagtgtga gcatttgcgtc ctgttatcta	540	
atgtatgttc	549	

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

<220>
<221> variation 10
<222> (467)..(467)
<223> BaySNP:11585, G467T

<400> 85		
aaacagaaga accacccaggc cgagacagaa gaaccggcca gcgaaggccca gcctcaatca	60	
ctgacctgca gatgcattttttt gattattgtt tgaggtcact gatatttgag	120	
gtgattttttt atgcaggcatt attttgtcaa tagataactg atacaaaactc atataaaagg	180	20
ccccatctgt ttactcgcat attcagggtgt tccaaacacaa ctttgtgaaa cacccactct	240	
gtaaccaggg atagagtttc agcaaaggcct tcgtgaagcc cacagctcag aagagagaga	300	
aagattaaga cccaaatgtct cactacacgt gattaagtga agagcccagg catagcctat	360	
ggcaagagca cacagccaaag gcttgagaga tcaagggaaatcttccggag gaggagtgtat	420	
caaaaatagag gcccgaagaa gaagggggag aagacagatt ggggtkgca tccaggcagg	480	
aacagaagaa gttccgggtg gaaaaaaacaa ggataaaatgc cgtggctggg tggcggggag	540	
tgcgtggatg tcacagccctg gctgcttgaa agaattgcaa ggccctttggg	590	30

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

<220> 40
<221> variation
<222> (266)..(266)
<223> baySNP:777, C266T

<400> 86
 acggccccgtt gcgcccccggc ctggggggcgc cgcgagctgg cgccggccgc cccgcggcctc 60
 cccgcggccctt ccgcgcctca ttcatatttc tttctcccaag cgacaggccct cggctggag 120
 ctgcgaggcc cagctgtctc ggagggccgc tagctctgtt ggggcaggcc aggaggatgt 180
 aggagccctag agaaggggcc tccgcttccc tgccgcaggc ccccacagac ccaaaccagc 240
 tgccaggccggg aactcggtatc agagcyyggag aggccctgtg gaccccccagg acactgggtgg 300
 tcgccttgggg gagggggaggg aggccggcccg ggttttgtcc ctctctctga ggcctgcatt 360
 gagggccaggc tggggccggg gaaggtgacg gtccgcgtct caggccctcgc gaatgagcag 420
 caccagagaa aggagccgagc ccctgccagg cggtgacagg tgtactcttc tcagtgccga 480
 t 481

10

<210> 87

<211> 1161

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

20

<220>

<221> variation

<222> (349) .. (349)

<223> baySNP: 2000, C349T

30

<400> 87
 aaccacccta accctgactt ccctaattcc ccccatcctt accaccctcg ttaaccctaa 60
 caaaaaaaaaac tcataaccccc attatgtaaa atccattgtc gcattccacct ttattatcag 120
 tctcttccccaca acaacaatat tcatgtgcct agaccaagaa gttattatct cgaactgaca 180
 ctgagccaca acccaaacaa cccagctctc cctaagcttc aaacttagact acttctccat 240
 aatattcattc cctgttagcat tggtcggttac atggccatc atagaattct cactgtgata 300
 tataaactca gacccaaaca ttaatcagtt cttcaaatat ctactcatyt toctaattac 360
 catactaattc ttagttaccg ctaacaacctt attccaactg ttcateggct gagagggcgt 420
 aggaattata tccttcttgc tcatcagttt atgatacgcc cgagcagatg ccaacacagc 480
 agccattcaa gcaatccat acaaccgtat cggcgatatac ggtttcatcc tcgccttagc 540
 atgatttatac ctacactcca actcatgaga cccacaacaa atagcccttc taaaacgctaa 600

40

tccaaaggcctc acccccactac taggcctcct cctagcagca gcaggcaaatt cagcccaatt	660
agggtctccac ccctgactcc cctcagccat agaaggcccc acccccagtct cagccctact	720
ccactcaagc actatagttg tagcaggaat cttcttactc atccgcttcc acccccctagc	780
agaaaaatagc ccactaatcc aaactctaacc actatgccta ggcgctatca ccactctgtt	840
cgcagcagtc tgccgcctta cacaaaatga catcaaaaaa atcgtagcct tctccacttc	900
aagtcaacta ggactcataa tagttacaat cggcatcaac caaccacacc tagcattcct	960
gcacatctgt acccacgcct tcttcaaagc catactattt atgtgcctcg ggtccatcat	1020
ccacaacctt aacaatgaac aagatattcg aaaaatagga ggactactca aaaccatacc	1080
tctoacttca acctccctca ccattggcag octagcatta gcaggaatac cttcctcac	1140
aggtttctac tccaaagacc a	1161

<210> 88

<211> 598

<212> DNA

20

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (272)..(272)

<223> baySNP: 2297, C272T

30

<400> 88	
aggactttgg gaggctgaag tgggtggagc acctcaggc aggagttcaa gaccagcctg	60
gtcaacatgg gaaaaccta tctctactaa aaataaaaaa aattagccag tcatgggt	120
ggcacctgt aatcccagct actcaggagg ctgaggcagg aaaatcgctt gaacccggga	180
ggcagagggtt gcagtaagct gagatggcgc tggcactc cagcctgggt ggcagagtga	240
gactccatct caaaaagaaa aagccatgc ayggcagatt ataatttaag caactgaaaa	300
tttcttccat ctttttcca gtttgacata tttaaagata cccttattgt cacatgctt	360
ttaaaaaatg atactcgat catgcctatt aatttgcatt gttttccagc taaacaaaac	420
ctactccctcc aaagcttaca atacagcctg ttcatgggc agagagccca gcctagttag	480
cagcctgcag tgtggggcca aacagtgagc tacagaagtg ctcattagg gactcctgg	540
actacagtca aaacaagggaa 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 atgttttta atctgacttt tatAGGAACC gTTggAAACT ggAGACAGTC	60
atATGGGTGC ATTCAAGATGT GTGTGtgaca GGGAAGGAGC AGATAAGTAC AGCATATCAG	120
aATGGGTCTC TAATCCTGTG TGTGACCAAC ACTGCTCTGC GTATTTATTc CTATTGATGG	180
TGTGATCATG CTATTGGCTG TAATGcAGCC AGCATTACAT GTCAGCAAGC ATGCAACTTC	240
CTGAAGATTc TCTTACTGC CCCTGCTGA CCCTGGTGCT CAATTCTGA TGCTCTCTCT	300
CTCTGTCCCC AGGCTCAACA AGGGCTTCA CTTGCCATTG CAGAAGGTCC TGTtATTCAA	360
CAGAAATTc CTATGGGACC TGCACTGTCA TGGGTATTAA CCACAGATTc TGCTGCCTCT	420
GAGGGATGAG AACAGAGAGA AATATATTCA TAATTTACTT TATGACCTAG AAGGAAACTG	480
TCGTGTGTCC YATACATTGC CATCAACTTT GTTCCCTCAT CTCAAATAAA GTCCTTCAG	540
CAAGTTCTTT TGTGTTGTG CTtttCTGGT GTTGTATAAT TCAGGATTCT TCAGATGCAA	600
AAACAAAAAAC CCAAGTCGTA TCTCAGAACa CTAGCTCTTC	640

20

30

<210> 90

<211> 1020

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (773)..(773)

<223> BaySNP 5093, A773G

<400> 90			
tggggaaaca attcacatct ttctcaatct gacctaaga cagtcagag tgggtgacat	60		
ttgtccata ctgcaaacga ggaaaggcaga gaagggggag gaagcacagc ctggcagcgg	120	10	
gactgggct gggcagctgc acggcaggc cctcaggacc ctggagcctg caccacccc	180		
cactgcaagt gactgcttgg agcccaggca ctactgtggc ctctgcaagt gcctcacagg	240		
cctttctgga gcagagcaag gcacacataa ccacacatga cccctgagct cccacctgag	300		
ccccgccagg tctccagaaa catcccagcc acgtgtcccc gcagccaccc acgtgtgctg	360		
tgggttaggc tcgcaccacc ccagacctgg ggagggcaact ccgagtgtct ttacgggaa	420		
gcactaccgc ggctgctgag ggacacgggg cagaggaagg aaccatgcaa agggacggac	480	20	
cttgggctgc tgtgccagca atccccctc agcccctgaa ccccacccaa gcatgccagt	540		
gccccctgc tcctgcagct ccgccagcct ggtggccgc tcctcctccg agtccgagct	600		
gcctgagtcc gaagagctct cctcaactgct acggctgctc tcagcgccct tgctcaccat	660		
ggggccgcg gggcaggca gcgcgggtgc ctccacggc tcatctggca tcttggcaaa	720		
cctcatctca aacacgtcct gcggcagaac agaggctgcc ctgaagacat ggrtgcccat	780		
ggggctgccc cttggtgtgg gccctcaggg tttctgaggt gcccctgagg cagcacccac	840		
agctgttacg aaggtggggc taggaggaga cagggtcccg cctgcctggg gggctgtggt	900	30	
tgcttccagc ttgcccaccc tccctccccaa ggcaattcct gcggacaggg ctgggaagag	960		
gggacacagg agctggccca cagtcctt cagcaactcc atgagccctc tctagaagat	1020		

<210> 91

<211> 723

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

40

<220>

<221> variation

<222> (307)..(307)

<223> baySNP: 1275, C307G

<400> 91

ctgaagtgtg aggccaacac cagggagccc ctagggaga acagagttga ggggggctct	60
agggctcaag gtttggctga gccaccccaag cagccccat tctcctgctg cctcacctgg	120
gccccaggca gcagaaccag cagcagcccc agaaggagga ggtgttagggt ggtgccacac	180
acccttggga ggaagagacg ttcatgggt gtcatggga gaaacctgcag agaaagagag	240
agagagagag agagcagtga gcggggcggg gcacgcggcg gaagacagac ctccccct	300
gggagagase acccccccac ccccgagaga gagatcgaca gagaagggga caagatcgag	360
tcaagaaaaac cccaaggta gcagagggag acagagagag acaggaaggg aacagagagg	420
aatcatggca gaaacagaga atgtgtgaca gagacaatga gactgacaga tggagagtca	480
gagacagaga agggaaaccaa aaccaaacc accaaggccc agggccaggc aggccgggga	540
tccaggcagc aggtgcagga gggaccgagg cccaggcaga gggcaggaca ctgctggcg	600
gtagtccaaa gcacgaagca cgggcagccc aaggagatgg ggcaggagaa cctcacctgc	660
tgtgcggagc ccctggcccg gacgctcagg tcctttata aagaaccgga ttggcaacct	720
tgc	723

10

20

20

<210> 92

<211> 903

30

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (317)..(317)

40

<223> baySNP:1669, C317T

<220>

<221> misc_feature

<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)

30

<223> n: Unsure

<400> 92

gcatcaactga caacatgttc tgtgtctggca agtctgtgca gggcgggctg agggAACAGT 60

ggggcccaag ctgggagaac tgagttgtgc ctgggttcaa gccatgtgac tttgagcaag 120

ttgcctaacc tcttggtggc tcagtttctt cctctgtaaa atggaggtaa aagtctctat 180

cccataaggt tatgggaggg ttAAATGAAG tagtatatat taatgtactt ggcatagtat 240

40

cagtcaccag tgagctcaga tagcagcaag aggctgcggg tagggaaatg ccattcatc 300

agtcaactcag caaataytta ttgagcgct atcacgttcc aggcaGCGTT cttagggata 360

cagcagggac ccagacggac aatgtctgtg ccctcagaga gcttccttcc taggaggcga 420

catccataaaa cagatctaaa acagcaatcc ctgaccagtg ctgtgaagaa aatgaagcac 480

agggagagag aacggctgat gaagtggcgt totaaatagg gtggccagac caggctgggt	540	
cataatctctg gaggggcang nnnnnnnnaac cnncnnggg caccacggc aaaaccccgc	600	
ccttcctaaa aaaccaaaaat taactggcc tggggaccca tgccctgtgt tgcactttct	660	
taggaaggct tgaggcggag aatcggtga cccacggagc ggagggtgaa tnagcttaaa	720	
cttgccttt ttgccttcca ctgggtaacc tgccgactcc ttgtttgtt gccaattatt	780	
cataaggggc cagaaatgct cgaaaaggc cccataatgg cactttgcc cggcttgatc	840	
aggctacgca agggcccccc ctttttgtg ggcacccccc tgtggcgatg aacgtccctaa	900	10
aaa	903	

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

20

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

<400> 93		
acgccccctgg cctccaccc tccaaacccca aaaagctctg gaagccgggg gagggacgga	60	
gcgaagccccc ggctccctga gttgaacagc acttggcgac agccggtgcg cgccctgcca	120	30
cttcttgctt gctatagttt gaaaaaaaaata tatatatatg catctacccg ggcaccaata	180	
actagccaga cccggctgaa ggaaagctaa ctccccgtac ggcaygcacaa gcaaaagaat	240	
cagcagtcga gtgagccggt cgctttggta agatttccc tcccttaccc ttcaactcct	300	
cccgctgcca ggagagctgc caggttaggac ggccggcaaa gcgccttcttc aagttcctgc	360	
gctggagtca ccacccgaga ggcacgcgc tctggcgatc gtgtctgagc agaagccgca	420	
ggaaccagcg ggagcagcag gaggagctgc gggactcgat tgccgaggct cgtgttctgc	480	40
tcaaaagttt gtagacgcgc	500	

<210> 94
<211> 851

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (516)..(516)

<223> BaySNP 2321, G516T

10

<400> 94		
ctgcatgttc tgccggggga gctggggcgc ttccggcccg agagtctccg ccggggccgt	60	
cggcgatctctt ggccccggcc ccgggtggggaa cgtgcgtcc gcccgaaggg gtggccgcct	120	
gcggccggcg gccccggcgc ctccctgactc tccgggaaca ccggggccctg tgcacccctgg	180	
gtctcatcat gggcaccccttc actctctgtct ggttgcctt ctttctggcc aacgtgtgc	240	
gcgccttggg gggccctctt ctatgtccgg gcccggcttt ccttgccttg aactggctag	300	20
gttatgccaa ttctgccttc aaccggctca tctactgccc cagccggac ttccgcagcg	360	
ccttcggccg tcttctgtgc cgtgcggcc gtcgcctgcc tcggagccc tgcgcggcg	420	
cccgccccggc cctattcccc tccggcggttc ctgcggcccg gagcagccca ggcagccca	480	
ggctttgcca acggctcgac gggtaggtaa ccgggkccaga gggaccggcg gctcagggtc	540	
gggaagcatg cgatgtgtcc gtgggtcaac ttttgagtg tggagtttat taagagaagg	600	
tggatggct ttgcttggag agaaaaggga acgaggagta gcgaacccaa atgggaccca	660	
gggtcccttt cttccgatc cagtcactag ggtagaagca aaggaggccg agccggccgt	720	30
cgttcctcac ccaagaccca aggtgcgcga ccggaaaggcc tggcggtgtc ccggaggactc	780	
tccgtcgccct ggtcgcttta gggatttttt tttttttaa tagaaacagg gttttgtttt	840	
tgtggccagc g	851	

フロントページの続き

(51) Int.CI. ⁷	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
C 0 7 K 14/47	A 6 1 P 9/12	4 C 0 8 4
C 1 2 N 1/15	C 0 7 K 14/47	4 C 0 8 7
C 1 2 N 1/19	C 1 2 N 1/15	4 H 0 4 5
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・シュトラーセ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

【外國語明細書】

Single Nucleotide Polymorphisms predicting Cardiovascular Disease and Medication EfficacyTechnical 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, β 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 predisposed 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 cholestryl 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 hemizygosity is implicated in the impaired visuospatial constructive cognition of Williams syndrome. Two splice variant 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 thromophilia. 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 Mc11-deficient blastocysts showed no evidence of increased apoptosis, but exhibited a delay in maturation beyond the precompaction stage. This model indicates that Mc11 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 -/- 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⁺⁺ 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 cholesteral 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 homo-trimeric 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 isotypes: a shorter form and a longer form.

Cytochrome P450, subfamily IIC (mephénytoïn 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 mephénytoïn, 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⁺-translocating subunit of F0 ATP synthase; catalyzes the synthesis of ATP during oxidative phosphorylation.

Calmodulin

Calmodulin binds Ca²⁺, regulates proteins and enzymes in a Ca²⁺-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⁺ ATPase E subunit (ATP6E)

Subunit E of the vacuolar H⁺-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 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 deoxyribonucleic 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 nitrates, 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 LA 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 TM 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); Uguzzoli, L. et al., GATA 9:107-112 (1992); Nyren, P. et al., Anal. Biochem. 208:171-175 (1993)). These methods differ from GBA TM 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 a 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, phosphoroamidates, 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, CaCl_2 mediated DNA uptake, fungal or viral infection, microinjection, microprojectile, or other established methods. Appropriate host cells included bacteria, archebacteria, 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 immuno-genic 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)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 PyrosequencingTM 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 PolymeraseTM 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, programms like Oligo 6TM (Molecular Biology Insights) or Primer SelectTM (DNAStar) are used. PCR setup is performed by a BioRobot 3000TM from Qiagen. PCR takes place in T1 or Tgradient ThermocyclersTM from Biometra.

The whole PCR reaction is transferred into a PSQ plateTM (Pyrosequencing) and prepared using the Sample Prep ToolTM and SNP Reagent KitTM from Pyrosequencing according to their instructions.

Preparation of template for PyrosequencingTM:

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 DynabeadsTM 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 µl 1x Annealing buffer per well and mix thoroughly.
6. Transfer the beads to a PSQ 96 Plate containing 45 µl 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	AAAGAAAGTCAGGATAAAAAA	11558
11558_A251C_ER	TTTGGTGAGAGTAAGGAG	
11558_A251C_AR	gggacggtcggtagatTTAGACAGGGGTCTTATT	
11558_A251C_CR	gctggctcggtcaagattAGACAGGGGTCTTATG	
1657_C236T_CF_	gggacggtcggtagatGCTCTGCTTCTGGTGCC	1657
1657_C236T_EF_	CAGAAATACTCTGCTGTCTG	
1657_C236T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTGAAAACCATCAAGG AA	
1657_C236T_TF_	gctggctcggtcaagaGCTCTGCTTCTGGTGCT	
11652_C251T_EF	CACGAGGTCAGGAAGATG	11652
11652_C251T_ER	GACGGTGTCAAGGAAGAGA	
11652_C251T_CF	gggacggtcggtagatGAGATGAGGGCTCCTGGC	
11652_C251T_TF	gctggctcggtcaagaGAGATGAGGGCTCCTGGT	
6734_A251C_EF	AAGGAATGTTGTAGAGGGA	6734
6734_A251C_ER	AGAAAAAGAAAAGAAAAGGAG	
6734_A251C_AF	gggacggtcggtagatCTTCCCAGTAGTAAATAA	
6734_A251C_CF	gctggctcggtcaagaCTTCCCAGTAGTAAATAC	
1504_C180T_CF_	gggacggtcggtagatGTGACTTTGGTTCCCAC	1504
1504_C180T_EF_	AACTCGGGGTCACTGGTCT	
1504_C180T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACACAGCGGGTATGGAGGA TG	
1504_C180T_TF_	gctggctcggtcaagaGTGACTTTGGTTCCCAT	
11536_C50G_EF	GACCCACCTCCCCCTCCC	11536
11536_C50G_ER	TTGTTCAGACACTGAGAAGAGCTGTAT	
11536_C50G_CF	gggacggtcggtagatTGCCCGTCCCTGCC	

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
11536_C50G_GF	gctggctcggtcaagaTGCCCGCTCCCTGCCCG	
7363_A94G_EF	TGGTGTAGGAGAAAAAGTAG	7363
7363_A94G_ER	AAGGGAAGAGGAGAGAAA	
7363_A94G_AF	gggacggtcggtagatAGGCTGGTTCCACACA	
7363_A94G_GF	gctggctcggtcaagaAGGCTGGTTCCACACG	
11001_C286T_EF	TTCCCAAAGACCCACA	11001
11001_C286T_ER	CCTCCACCGCTATCAC	
11001_C286T_CR	gggacggtcggtagatTGGCTGCAGGACGTCCAG	
11001_C286T_TR	gctggctcggtcaagatGGCTGCAGGACGTCCAA	
10948_G140T_EF	AAGGACAGGGTCAGGAAAG	10948
10948_G140T_ER	CAGAGGGAGGAAGGAGGT	
10948_G140T_GF	gggacggtcggtagatATGGAGGAGGGTGTCTGG	
10948_G140T_TF	gctggctcggtcaagaATGGAGGAGGGTGTCTGT	
2353_A194G_AF	gggacggtcggtagatATGAATCCTTCCCTTA	2353
2353_A194G_EF	GAGCAAAGTCAGCCATCT	
2353_A194G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACACCCTCATTATCCCTC AAC	
2353_A194G_GF	gctggctcggtcaagaATGAATCCTTCCCTTGT	
10785_C113T_EF	ATACTTCAACCGCATACACA	10785
10785_C113T_ER	GGAGGGAAATCAGATAAA	
10785_C113T_CR	gggacggtcggtagatAATTGAACCTGTAAATCG	
10785_C113T_TR	gctggctcggtcaagaAATTGAACCTGTAAATCA	
4018_C251T_EF	CGAGTTAGAGCCAGTCAAG	4018
4018_C251T_ER	GGAGGGAAGAAATCAACA	
4018_C251T_CR	gggacggtcggtagatCATGGGGCTCTGTGGCG	

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
4018_C251T_TR	gctggctcggtcaagaCATGGGGCTCTGTGGCA	
11654_A251G_EF	CGTATCTCTGCCTTCCTT	11654
11654_A251G_ER	CTTCTCTTATGCCTTCCC	
11654_A251G_AF	gggacggtcggttagattTACTTGAAAGGACACCA	
11654_A251G_GF	gctggctcggtcaagaTTACTTGAAAGGACACCG	
11655_A251C_EF	CGTATCTCTGCCTTCCTT	11655
11655_A251C_ER	CTTCTCTTATGCCTTCCC	
11655_A251C_AF	gggacggtcggttagattTCTGCACAAAGCTGTA	
11655_A251C_CF	gctggctcggtcaagaTTCTGCACAAAGCTGTC	
11637_A162C_EF	AAAGACCCTGAAAAACACA	11637
11637_A162C_ER	AACTGACAAAGAACCAATTAC	
11637_A162C_AF	gggacggtcggttagatGTCCAAAAACTAAAAAGA	
11637_A162C_CF	gctggctcggtcaagaGTCCAAAAACTAAAAAGC	
11627_C251T_EF	TTTATCACTACACCCCTACTC	11627
11627_C251T_ER	GACAGACCGACCAATCAC	
11627_C251T_CR	gggacggtcggttagatCCCTGGGAAGGTTGAGAG	
11627_C251T_TR	gctggctcggtcaagaCCCTGGGAAGGTTGAGAA	
2463_C479T_EF	GGCGATGGCCAATAATAAA	2463
2463_C479T_ER	AACTCTCCCGCACAGTCG	
2463_C479T_CR	gggacggtcggttagatCTCATCCTCGGATGCTG	
2463_C479T_TR	gctggctcggtcaagaCTCATCCTCGGATGCTA	
11456_A251G_EF	GGTTAGGGTAGGGTAG	11456
11456_A251G_ER	CTGAGACTGTGGTTCTGG	
11456_A251G_AR	gggacggtcggttagatCCATGCCCTTGTACTAT	
11456_A251G_GR	gctggctcggtcaagaCCATGCCCTTGTACTAC	

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
4966_A251G_EF	CATTGCTCTTCCTCTCTGT	4966
4966_A251G_ER	GTGTCATCATTCCCTTCTTG	
4966_A251G_AR	gggacggtcggttagatTCAGAGACATGAGTCCAT	
4966_A251G_GR	gctggctcggtcaagaTCAGAGACATGAGTCCAC	
11531_A251G_EF	CTTGACAGGTGGGGTG	11531
11531_A251G_ER	TGCACTGAAATAATACTAGGCAGG	
11531_A251G_AR	gggacggtcggttagatGTGCACCGGGCCAAGGT	
11531_A251G_GR	gctggctcggtcaagaGTGCACCGGGCCAAGGC	
7075_C182G_EF	TGGCCAATAATAAACTAACAA	7075
7075_C182G_ER	CCATCCCCATAAAACTCTC	
7075_C182G_CR	gggacggtcggttagatCTCAGTGCGCCTCGCTCG	
7075_C182G_GR	gctggctcggtcaagaCTCAGTGCGCCTCGCTCC	
6396_C199T_EF	CAGGGCAAAGGGAAGTAG	6396
6396_C199T_ER	GAAAGGTCAAGGCAGGAG	
6396_C199T_CR	gggacggtcggttagatCAAGGAGCAGAGCAAGGG	
6396_C199T_TR	gctggctcggtcaagaCAAGGAGCAGAGCAAGGA	
8480_C71G_EF	CCTAAAAGAGGGTGATAG	8480
8480_C71G_ER	GGAGAAAAGTCCATAAAG	
8480_C71G_CR	gggacggtcggttagatTTTGAGAATAGTGTAAAG	
8480_C71G_GR	gctggctcggtcaagaTTTGAGAATAGTGTAAAC	
4912_A74G_EF	CTTCACTGAGCGTCCGCAGAG	4912
4912_A74G_ER	CCGTCGGCCCGATTCA	
4912_A74G_AR	CAGGCGAGCCTCAGCCCT	
4912_A74G_GR	CAGGCGAGCCTCAGCCCC	

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
6872_A254G_EF	CATCAAGGCAGACCAA	6872
6872_A254G_ER	GAAGGGAGAGCAAAGGG	
6872_A254G_AF	gggacggtcggttagatAAGATAACCTAAATAACAA	
6872_A254G_GF	gctggctcggtcaagaAAGATAACCTAAATAACAG	
5704_C61T_EF	ACAGGCCATAACAGGGAGTG	5704
5704_C61T_ER	GGGTTACTCAACCTAACAGAGA	
5704_C61T_CR	gggacggtcggttagatGTTCTCTTGGGAAAACG	
5704_C61T_TR	gctggctcggtcaagagTTCTCTTGGGAAAACA	
8138_C251T_EF	TCCTGTTCCCTGTCTCTCT	8138
8138_C251T_ER	CATCATCTCTGACTCCTGTG	
8138_C251T_CR	gggacggtcggttagatACTTAACTTACAGGCGG	
8138_C251T_TR	gctggctcggtcaagaACTTAACTTACAGGCGA	
10830_A194G_EF	AGAGTTGATAGTTCCGAGAGA	10830
10830_A194G_ER	CAGACATTGGTAGTGATTG	
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	TCCACAAACCTCAAAACCAC	9883
9883_A249G_ER	CACAGTCCTGCAAGCTCA	
9883_A249G_AR	gggacggtcggttagatCCGTGGCCGTGGCTCACT	
9883_A249G_GR	gctggctcggtcaagaCCGTGGCCGTGGCTCAC	
11462_G251T_EF	GAGAACATAAAAGACCAAAAA	11462

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
11462_G251T_ER	TAGCACAAATCAACCCAGA	
11462_G251T_GF	gggacggtcggtagatCTGAAAGCTACTGGAAAG	
11462_G251T_TF	gctggctcggtcaagaCTGAAAGCTACTGGAAAT	
8241_A251G_EF	TTTTCTAACCCAGTCTTATT	8241
8241_A251G_ER	TGAAATCTGAAGTCTTACACC	
8241_A251G_AF	gggacggtcggtagattTCTTCCACTTTTCCAA	
8241_A251G_GF	gctggctcggtcaagaTTCTTCCACTTTTCCAG	
11248_C225T_EF	TGAGTTGAACACGCAC	11248
11248_C225T_ER	GGGGTAAGGGAGGGAAAA	
11248_C225T_CR	gggacggtcggtagattGATTCTTCGCTTGGCG	
11248_C225T_TR	gctggctcggtcaagaTGATTCTTCGCTTGGCA	
11448_A251G_EF	ACAGAAGAACAAACAACAAAAC	11448
11448_A251G_ER	TGCGTATGAGGTAAAGAGA	
11448_A251G_AF	gggacggtcggtagatGAAGCTGGGAGTGGTGAA	
11448_A251G_GF	gctggctcggtcaagaGAAGCTGGGAGTGGTGAG	
11449_C251G_EF	ACAGAAGAACAAACAACAAAAC	11449
11449_C251G_ER	TGCGTATGAGGTAAAGAGA	
11449_C251G_CF	gggacggtcggtagatATGAGTGAAGCCTGTCTC	
11449_C251G_GF	gctggctcggtcaagaATGAGTGAAGCCTGTCTG	
11450_A251T_EF	ACAGAAGAACAAACAACAAAAC	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	CAACATAGTCATGAAAG	
9940_C93T_CR	gggacggtcggtagatGTCAGGGCCAATAGGTG	
9940_C93T_TR	gctggctcggtcaagaGTCAGGGCCAATAGGT	
11624_C251T_EF	TCGGGAGGTGTAAGTAAG	11624
11624_C251T_ER	CCACAGTCAGAAGAGACAA	
11624_C251T_CR	gggacggtcggtagatAGAGACCCTGGTCCCAAG	
11624_C251T_TR	gctggctcggtcaagaAGAGACCCTGGTCCAAA	
10388_A251G_EF	CACCCCTATACACATATCC	10388
10388_A251G_ER	GTTTCCAATACATCATTGTC	
10388_A251G_AR	gggacggtcggtagattTTTTATTGGCTATAT	
10388_A251G_GR	gctggctcggtcaagaTATTATTGGCTATAC	
10877_A251C_EF	CCTTTCTAACCTTCTC	10877
10877_A251C_ER	ATGGTCTATGGAACCTAATCT	
10877_A251C_AF	gggacggtcggtagatGCACTGATTCTGCTTCCA	
10877_A251C_CF	gctggctcggtcaagaGCACTGATTCTGCTTCCC	
52_C397G_CR_	gggacggtcggtagattTTTATAATGCAAAG	52
52_C397G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTGAATTGCCAGATTA GTG	
52_C397G_ER_	TCTAAAGTGCTGGGATTG	
52_C397G_GR_	gctggctcggtcaagaTATTATAATGCAAAAC	
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_	gggacggtcggtagatGTGCTGCTATCTGCTTT	118
118_C675T_EF_	TACCTGTTCTCCCACAC	
118_C675T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAAAAGACAGCCAAAAGA GA	
118_C675T_TF_	gctggctcggtcaagaGTGCTGCTATCTGCTTTT	
152_A587G_AF_	gggacggtcggtagatGGTGGGAGGTTCCAGCCA	152
152_A587G_EF_	GCAGGAAGAAAGCTAGAA	
152_A587G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAAAGGCAGGATAATGACA AC	
152_A587G_GF_	gctggctcggtcaagaGGTGGGAGGTTCCAGCCG	
288_C541G_CR_	gggacggtcggtagatGTGCCCTTCCTCCCCGCCG	288
288_C541G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATAGGTTCTGTTCTAA CCTTG	
288_C541G_ER_	GGACTTTCTCCTGACACT	
288_C541G_GR_	gctggctcggtcaagaGTGCCCTTCCTCCCCGCC	
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	GACGATGCCTTCAGCACATCCGTTCCAGGCCAT 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	GACGATGCCTTCAGCACAAACAGCATGGGAGGTA CA	
533_A289G_GF_	gctggctcggtcaagaCCTGGCCTGGACCCTACG	
542_A402G_AR_	gggacggtcggtagatAGAAATTCCCTCCCAACT	542
542_A402G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATGATTGAGCCAGTTGT TT	
542_A402G_ER_	GGGGTGTATTTGAGAGTG	
542_A402G_GR_	gctggctcggtcaagaAGAAATTCCCTCCCAACC	
555_A202G_AF_	gggacggtcggtagatGTGAGAGGGGTTCTGGAA	555
555_A202G_EF_	GAATGCAGGAGAAGATG	
555_A202G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACACTTGGCTTGAATAGA GA	
555_A202G_GF_	gctggctcggtcaagaGTGAGAGGGGTTCTGGG	
576_C639T_CF_	gggacggtcggtagatCATCCCTTTGCAGGAGC	576
576_C639T_EF_	ACCCCTAGAATGAAGTTGAGAG	
576_C639T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGCTCGTAGACACGTT GAG	
576_C639T_TF_	gctggctcggtcaagaCATCCCTTTGCAGGAGT	
608_A182G_AR_	gggacggtcggtagatCCTGGCCTCTGTGAAC	608
608_A182G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACTTATCCAGGGTGATG GT	
608_A182G_ER_	TGTCAGATCCCAGTTCA	
608_A182G_GR_	gctggctcggtcaagaCCTTGGCCTCTGTGAACC	
614_A150G_AF_	gggacggtcggtagatTCGCAACATCCATGCCAA	614

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
614_A150G_EF_	ACACACTTGTCCCTTGTCTC	
614_A150G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGCTCATCGTTCTACT AAA	
614_A150G_GF_	gctggctcggtcaagaTCGCAACATCCATGCCAG	
738_A120C_AR_	gggacggtcggtagatGAGGTGAAGAGGAATGTT	738
738_A120C_CR_	gctggctcggtcaagaGAGGTGAAGAGGAATGTG	
738_A120C_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACTCCTCTAACGCCA CTTC	
738_A120C_ER_	CCTTCCCCCACCAACTCT	
777_C266T_CR_	gggacggtcggtagatTCCACAGGGCCTCTCCG	777
777_C266T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGGGCAGGCCAGGAGG ATGTA	
777_C266T_ER_	CCTGAGACGCGGACC GT	
777_C266T_TR_	gctggctcggtcaagaTCCACAGGGCCTCTCCA	
1056_A354G_AR_	gggacggtcggtagatGCGGCTGCCCGTCCTGT	1056
1056_A354G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTGTGTCTATGTGTCT GTGTG	
1056_A354G_ER_	CGGACTTCTCCTTCTTGT	
1056_A354G_GR_	gctggctcggtcaagaGCGGCTGCCCGTCCTGC	
1275_C307G_CF_	gggacggtcggtagatCCTCCGCCCTGGGAGAC	1275
1275_C307G_EF_	GAGAAAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG	
1275_C307G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTGGTTGGTTGG TT	
1275_C307G_GF_	gctggctcggtcaagac CCTCCGCCCTGGGAGAG	
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_	gggacggtcggttagatAGTTGATGGCAATGTATG	1583
1583_C491T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGGGATGAGAACAGAGA GAA	
1583_C491T_ER_	CCAGAAAAGCACAAACAC	
1583_C491T_TR_	gctggctcggtcaagaAGTTGATGGCAATGTATA	
1669_C317T_CR_	gggacggtcggttagattGATAGGCGCTCAATAAG	1669
1669_C317T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATCAGATAGCAGCAAGA GG	
1669_C317T_ER_	GTGCTTCATTTCCTTCACA	
1669_C317T_TR_	gctggctcggtcaagatGATAGGCGCTCAATAAA	
1722_C89T_CF_	gggacggtcggttagatACCCCAGGATGCCACAC	1722
1722_C89T_EF_	GTTTATCCTCCTCATGTCC	
1722_C89T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGTTACCTTTCCACCT CTC	
1722_C89T_TF_	gctggctcggtcaagaACCCCAGGATGCCACAT	
1757_A210G_AF_	gggacggtcggttagatGGAAACAAACCAAAATGA	1757
1757_A210G_EF_	CCAGCACCCAAAATAAGA	
1757_A210G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAAATAAGTTGAAGCCCTC CC	
1757_A210G_GF_	gctggctcggtcaagaGGAAACAAACCAAAATGG	
1765_A240G_AF_	gggacggtcggttagatGGCTTCACGGAGGAAGAA	1765
1765_A240G_EF_	TTAGGAGCTGTGAGGTATG	
1765_A240G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACATAAGATGGAGCAGGGT	

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
	AG	
1765_A240G_GF_	gctggctcggtcaagaGGCTCACGGAGGAAGAG	
1837_C413T_CF_	gggacggtcggtagatCTCAGCTTCATGCAGGGC	1837
1837_C413T_EF_	CCCACTCAGCCCTGCTCTT	
1837_C413T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGCATCCTGGCGGTCT TG	
1837_C413T_TF_	gctggctcggtcaagactCAGCTTCATGCAGGGT	
1862_C109T_CF_	gggacggtcggtagatCTGGATGTGACGTCTAAC	1862
1862_C109T_EF_	TTGGGGGATGAAGAGGGA	
1862_C109T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAAATGGTGGAATGGAAG 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_	GCTTTTCTTTCAATTACATC	2085
2085_G415T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACACCTCTTTAGAATCAG AGACA	
2085_G415T_GF_	gggacggtcggtagatGGTAGTGTACCAGAAAG	
2085_G415T_TF_	gctggctcggtcaagaGGTAGTGTACCAGAAAT	
2093_C229T_CR_	gggacggtcggtagatGGCTCTCAGCAATCAAAG	2093
2093_C229T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACTTTGTGTTGTGTG GG	
2093_C229T_ER_	CTGGTGTCAAGGTGTAGTTATG	

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
2093_C229T_TR_	gctggctcggtcaagaGGCTCTCAGCAATCAAAA	
2109_A543G_AR_	gggacggtcggttagatGCAATTCTGCAGTGACAT	2109
2109_A543G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGCATAAAACATAACCTT GAGTG	
2109_A543G_ER_	CTTCCCTACATAATAACAAACAGA	
2109_A543G_GR_	gctggctcggtcaagaGCAATTCTGCAGTGACAC	
2187_C99T_CR_	gggacggtcggttagatGAGTCCTAAAGTTGGTG	2187
2187_C99T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACGTAAGTGCCATGAAG AC	
2187_C99T_ER_	AGAAAAGCCAAAGAAAGTG	
2187_C99T_TR_	gctggctcggtcaagaGAGTCCTAAAGTTGGTA	
2203_C745T_CF_	gggacggtcggttagatGAAGTAAATTATAGTGAC	2203
2203_C745T_EF_	GTGGGTTTTGTTTGT	
2203_C745T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACATTGTTGATGGTT TG	
2203_C745T_TF_	gctggctcggtcaagaGAAGTAAATTATAGTGAT	
2217_T281G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACATAACCTCACCAACCTC AA	2217
2217_T281G_ER_	TGTCACCAATTAAACCAGAA	
2217_T281G_GR_	gctggctcggtcaagaAAAATGACAGCCATGGCC	
2217_T281G_TR_	gggacggtcggttagatAAAATGACAGCCATGGCA	
2284_A220G_AF_	gggacggtcggttagatGGAGGGCAGATCTAGGG	2284
2284_A220G_EF_	TTGTAAAGGAAACCTCCC	
2284_A220G_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACATTCTCCTCCCCCTT CT	
2284_A220G_GF_	gctggctcggtcaagaGGAGGGCAGATCTAGGGG	

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
2290_A404G_AR_	gggacggtcggttagatCACATCAGGAAAAACAGT	2290
2290_A404G_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACAGAAGTGACAAGGAT GG	
2290_A404G_ER_	GGTGCTTGAGTGATGTT	
2290_A404G_GR_	gctggctcggtcaagaCACATCAGGAAAAACAGC	
2297_C272T_CF_	gggacggtcggttagatAAGAAAAAGCCAATGCAC	2297
2297_C272T_EF_	TGCAGTAAGCTGAGATGG	
2297_C272T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACAGGAGGTAGGTTTG TTTAG	
2297_C272T_TF_	gctggctcggtcaagaAAGAAAAAGCCAATGCAT	
2321_G516T_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACAGGCTCGACGGTAGGT AAC	2321
2321_G516T_ER_	GGGTCTTGGGTGAGGAACGAC	
2321_G516T_GR_	gggacggtcggttagatAGCCGCCGGTCCCTCTGC	
2321_G516T_TR_	gctggctcggtcaagaAGCCGCCGGTCCCTCTGA	
2354_C145T_CF_	gggacggtcggttagatAACTAGAGAGTACTGGC	2354
2354_C145T_EF_	CAGAACACTAGGAAGACAA	
2354_C145T_ER_U	GACGATGCCTTCAGCACATCAAAGAAAACACAGC CA	
2354_C145T_TF_	gctggctcggtcaagaAACTAGAGAGTACTGGT	
2371_A72C_AR_	gggacggtcggttagatCACCTTGTTAAAATCT	2371
2371_A72C_CR_	gctggctcggtcaagaCACCTTGTTAAAATCG	
2371_A72C_EF_U	GACGATGCCTTCAGCACACTGCGGTGTAACGGTG TC	
2371_A72C_ER_	CCCTCTCAAATTCCAGTGTTC	

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	AGGGCACTCTGCTTATTAGA	
SP-8816 seq Py F	GCCCCTCTGCTCCAAGCG	
SP-1653FPy: BIO	AAGTGAGGGATTATTATGAC	1653
SP-1653RPy:	TAAGATGCTAACTGTAGGGA	
SP-1653seqPy	GGAAAGGCCAACTGAGGAG	
5564 FW	ACTCCCACAGGTTAATTAGT	5564
5564 REbio	AGACAGTGCAGGTTATCTCA	
5564 SQ	ATCCTGGGAAAGGTACT	
5320 FW	TGCTAGGTGCTCGGGATA	5320
5320 REbio	GCAC TGGCCA ACTTAATCACT	
5320 SQ	GTAAGAGAGGTTAAGGAAAGC	
1062 FW	GAATGAGGT CCTGT CG GT TT	1062
1062 REbio	ACCACACTTCTCCTCGACCTG	
1062 SQ	CGTTTGACACAGAAGAT	
SP10811Fint seq	TTCAGTTCCAGCTCTACCAT	10811

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
SP10811F	AGATTTACTGAAGTGCAGGGTG	
SP10811RBio	GATCAGAGGCTCACAAAGGTT	
SP4383FPy	CCAGAACAAAGAGTCCTAAACCCAC	4383
SP4383RPy BIO	GGTCAGGCACTTTCGTTGAGTT	
SP4383seqPy	CTTACACAGAACGCTGCTGA	
SP-3843FPy	ATTGTTGAGGCCAGGAGGTAGAAGT	3843
SP-3843RPy BIO	GGGGGAAATTTGAATGTAGCA	
SP-3843seqPy	TTGCTGTTTCTATTTTGGTA	
SNP4527-FW	AAGCAGATAAAGCATATGATG	4527
SNP4527-REbio	GGGTTCCACAAGCTGAC	
SNP4527-SQ	CAGAAGAAATAGATGCAAAGG	
SNP5019-FWbio	TCCTTGGGTCTCACCGTGTAT	5019
SNP5019-RE	AGCGCAGAAGGGTATAG	
SNP5019-SQrev	CAGTCCTGTGCTGGGGAGAAC	
SNP5093-FW	ATCTGGCATCTGGCAAACCT	5093
SNP5093-REbio	CCCCACCTCGTAACAGC	
SNP5093-SQ	CAGAGGCTGCCCTGAAGACAT	
SNP5717-FW	AATGGCAGAAATCCGGAGA	5717
SNP5717-REbio	CCGCAAAGAGCTTGACAATGT	
SNP5717-SQ	GGATATGATCTAAAAGGGA	
SP5245Rint	CAAGATTGTAAGAATAGC	5245
SP5245FBio	TGGGGGCTGCTTAGATGCT	
SP5245R	GATGACGTTCAATTAGGAG	

Primer Name	Primer Sequence	baySNP
SP1574F	CAATGCAGGCCAGGAAAACACT	1574
SP1574RBio	ACCCCCAAAAGACACCAAAACA	
SP1574Fint	CCCTGGGCAATGAAAAAGT	
SP4838Rint	TGACTAAGAACATGTAATGGGGAAGA	4838
SP4838FBio	CAAAGATGACCTTATGGCTCTGA	
SP4838R	GTCTCGGAACATGACCTTTAGT	
SP4856Fint	CTGCAGAACGCTGAGTTACC	4856
SP4856F	CGTGGTCCGGGCTTTTGCT	
SP4856RBio	GGTGGGGGTCAAGCAGTGG	

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 11	GT 12	GT 22	Accession	DESCRIPTION of putative CA genes
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-UBIQUITONE 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	DESCRIPTION of putative CA genes			
	GT 11	GT 12	GT 22	Accession
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	Activin beta-C chain
614	AA	AG	GG	J04031	Methylenetetrahydrofolate dehydrogenase- cyclohydrolase-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	AI246000	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	XIII A 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	GT	Accession	DESCRIPTION of putative CA genes
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, FQ12 A, FQ22 A) were compared with the respective patients in cohort B (FQ11 B, FQ12 B, FQ22 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	GTYPE P	GTYPE A PVAL	COHORT A		SIZE A	FQ11 A	FQ12 A	COHORT B		SIZE B	FQ11 B	FQ12 B
			A	B				A	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	PVAL	COHORT A		SIZE	FQ11	FQ12	FQ22	COHORT B		SIZE	FQ11	FQ12	FQ22
				A	A		A	A	A	B	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	GTTYPE	A	PVAL	COHORT A		SIZE	FQ11	FQ12	FQ22	COHORT B		SIZE	FQ11	FQ12	FQ22
		P		A	A	A	A	A	A	B	B	B	B	B	B
3843	0,0167	0,0355	CVD_ALL_CASE	99	44	34	21	CVD_ALL_CTRL	71	17	37	17	17	17	17
10749	0,0647	0,0249	HELD_FEM_BAD	86	48	33	5	HELD_FEM_GOOD	83	33	39	11	11	11	11
2203	0,0074	0,0097	HELD_FEM_BAD	85	6	45	34	HELD_FEM_GOOD	83	4	26	53	53	53	53
1722	0,0308	0,5747	CVD_ALL_CASE	95	22	29	44	CVD_ALL_CTRL	73	12	37	24	24	24	24
576	0,0574	0,0585	HELD_FEM_BAD	85	85	0	0	HELD_FEM_GOOD	83	79	4	0	0	0	0
8168	0,0201	0,1107	HELD_FEM_BAD	84	4	15	65	HELD_FEM_GOOD	83	2	30	51	51	51	51
2109	0,0498	0,0224	HELD_FEM_BAD	85	64	20	1	HELD_FEM_GOOD	82	48	31	3	3	3	3
111637	0,0098	0,0208	HELD_FEM_BAD	82	38	31	13	HELD_FEM_GOOD	83	47	34	2	2	2	2
1862	0,0553	0,0288	HELD_FEM_BAD	85	48	34	3	HELD_FEM_GOOD	80	32	40	8	8	8	8
111073	0,0644	0,0172	HELD_FEM_BAD	83	17	39	27	HELD_FEM_GOOD	82	9	33	40	40	40	40
1056	0,0472	0,0613	HELD_FEM_BAD	83	33	36	14	HELD_FEM_GOOD	81	39	38	4	4	4	4
5245	0,0698	0,0601	CVD_ALL_CASE	96	2	41	53	CVD_ALL_CTRL	68	6	33	29	29	29	29
8241	0,0113	0,0082	HELD_FEM_BAD	81	64	17	0	HELD_FEM_GOOD	81	51	26	4	4	4	4
5093	0,0357	0,0667	CVD_ALL_CASE	90	23	33	34	CVD_ALL_CTRL	72	7	34	31	31	31	31
8480	0,0014	0	CVD_ALL_CASE	86	71	10	5	CVD_ALL_CTRL	74	73	1	0	0	0	0
1275	0,0105	0,0004	CVD_ALL_CASE	81	27	23	31	CVD_ALL_CTRL	34	21	8	5	5	5	5
1118	0,0462	0,0509	CVD_MAL_CASE	70	51	19	0	CVD_MAL_CTRL	34	19	13	2	2	2	2
738	0,0062	0,001	CVD_MAL_CASE	69	17	32	20	CVD_MAL_CTRL	34	17	15	2	2	2	2
8148	0,0126	0,182	CVD_MAL_CASE	69	17	42	10	CVD_MAL_CTRL	34	9	12	13	13	13	13

BAYSNP	GTYPE	A	COHORT A		SIZE	FQ11	FQ12	COHORT B		SIZE	FQ11	FQ12	FQ22
			P	PVAL		A	A	A	A		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				
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	B	B	B	B
						A	A	A						
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

$$\boxed{RR1 = \frac{N11}{N21} / \frac{N12 + N13}{N22 + N23}}$$
$$\boxed{RR2 = \frac{N12}{N22} / \frac{N11 + N13}{N21 + N23}}$$
$$\boxed{RR3 = \frac{N13}{N23} / \frac{N11 + N12}{N21 + N22}}$$

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	GTTYPE1	GTTYPE2	GTTYPE3	RR1	RR2	RR3	FRE01_A	FRE02_A	FRE03_A	FRE01_B	FRE02_B	FRE03_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

BAV SNP	GTTYPE1	GTTYPE2	GTTYPE3	RR1	RR2	RR3	FREQ0_A	FREQ0_A	FREQ0_A	FREQ1_B	FREQ2_B	FREQ3_B
1037	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	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	18	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	GTTYPE1	GTTYPE2	GTTYPE3	RR1	RR2	RR3	FRE01_A	FRE02_A	FRE03_A	FRE01_B	FRE02_B	FRE03_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	0.46	2.02	1	5	43	1	13	28
6734	AA	AC		0.67	1.48	0	87	15	0	68	3	0
6987	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	38	40	31	63	30
8148	AA	AG	GG	0.97	1.41	0.59	17	42	10	9	12	13
8168	AA	AG	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
9340	CC	CT	TT	1.97	0.47	0.95	42	5	1	23	13	1
10388	AA	AG	GG	0.58	1.13	1.17	11	61	32	18	38	17
10749	CC	CG	GG	1.37	0.84	0.59	48	33	5	33	38	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
11101	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	38	27	9	33	40
11249	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	GTTYPE1	GTTYPE2	GTTYPE3	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	28
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	58	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 cccccagcccc ctctccagat tacattcatc cagggcacagg aaaggacagg	60	
gtcaggaaag gaggactctg ggaggcagcc tccacatcc ctttccacgc ttggccccc	120	
gaatggagga gggtgtctgk attactgggc gaggtgtctt cccttcctgg ggactgtggg	180	
gggtggtcaa aagacctcta tgccccaccc ctttccctccc tctgccctgc tgtgcctggg	240	
gcagggggag aacagcccac ctgtgactg ggggctggcc cagcccgccc tatccctggg	300	
ggagggggcg ggacaggggg agccctataa ttggacaagt ctggatcct tgagtcc tac	360	
tcaaaaaaaaaa cggaggtgaa ggacgtcctt cccaggagc cggtgagaag cgcaagtggg	420	
ggcacgggaa tgagtcagg ggctctaga aagagctggg accctggaa cccctggc	480	

ccaggttagtc tcaggagagc tactcggtt cgggcttggg gagaggagga ggggggtga 540
ggcaagcago aggggactgg acctgggaag ggctggcag cagagacgac cogaccgcct 600
agaagggtggg gtggggagag cag 623

<210> 2

<211> 432

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (94)..(94)

<223> BaySNP7363, A94G

<400> 2
gtgcgttttag aaaaggcata aatggtgtta ggagaaaaag taggtggccc ggtttttcc 60
cattctggca caggtcaggc tggtttccca cacrtgcccc attgactttg ttttctctcc 120
tcttccctta cacttcataa tgaagactct ttcactactg ggttcacaa atgagagaaa 180
ttgattagaa caattacatt tcagtcatt ccaggcatcc cacttggcct tgcccgtaa 240
gtccaacatc ccggccggtt cttaaacaag ggaagaaaaag gcattagatc tggttcaa 300
tctaattggag aacttgatca accttcttgc cataaatgcc atcttctatt acacctgttc 360
cttctaggct ctgtcatggg gttaaatagg tcttagtagag tgggttctgc cctaaagaaaa 420
ccaaatgtatg cc 432

<210> 3

<211> 1413

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (146)..(146)

<223> BaySNP 11377, C146T

<400> 3

agaagcacca	tttccttaggc	gaggcagacc	tttgcgac	cacagctgt	tccacctgaa	60
cttacagca	gaccattgt	cctgccccgg	gacacagtcc	cacccatccc	cogctgcctg	120
gcaagggcc	gcaacacaac	gttaygctc	tctcaacttc	ctggccttgg	ccagttcaaa	180
gcctttgg	ccatcacaga	gttccgagca	acagtccaa	ccccaggca	ggaagaccca	240
ggaacggcc	tgacaacgaa	ttaacaacat	gggaaagcca	ggggcaggag	ggtgaaccga	300
ccatgtcacc	caaggccacg	ctgggcacgt	ctgggatgcc	ctgtaactac	ttactgactg	360
acacacacca	ccgccttct	gcaagatccg	acctcgccac	acctgacaaa	actcccagga	420
cacctgacat	tggctcagtc	gtgctggcgc	aggtgttaggc	accaaatgtc	ttgtttgt	480
gctagggcc	caaatactctg	tctataaaaca	tgcctogtct	ctccacctgg	accgccaggg	540
catccagtaa	caggataatg	tcaaaacctc	ctggcattct	ggcaccttct	gtcacctacc	600
tccacggcct	aatccaaggc	actacatgt	gtgatgcccc	accegtgccc	acggcagaca	660
gcactaatcc	atctcagaat	tcctgcatcg	agtctcaa	cattgcccagc	acagggtctc	720
aggcagccac	tactgatcga	tcggagatga	cactcaaagt	aaaactaato	tgcaatgtt	780
agtccagtag	ttcttaactg	ggaataatct	tgccccccac	ggaaacttga	tggcaatgtc	840
tgagaatatt	tttgttgc	acaactggag	agggaaagg	tagctggcac	caagtgaata	900
gaggccacga	tgctgctaaa	aatcc tacag	tgctcaggaa	gatccccac	ccccaacaga	960
gaatcatcca	gcctcaaata	tcactagtgc	caagagttag	aatccctggc	ttagtctgac	1020
aataggtgag	tgacatataa	tttatccctcc	aaactggat	gcttctgaaa	gtgaaagaga	1080
gtgttattaa	taataactgt	ggaacaacag	gcataaaatca	ggactgtaca	ggcaaaccag	1140
tacactgaac	agataaaggc	agatggaggt	ccccaggaag	ggtcaaagag	ctccttotct	1200
acaagtcccc	agacagagcc	accaactgcc	ccgttggca	gaataaaatgc	tagtatgtca	1260
taaggcacag	ccagctcagg	aaggaaatct	ttgtctagtt	cttgtttaaa	aaaaaagcac	1320
aaaaggaact	ttccggctgt	gccttttaag	atgtaaagtgg	cagagaacaa	atctgtttcc	1380
ctcaaagcca	ggggggcagc	atgcactaag	act			1413

<210> 4

<211> 527

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (413)..(413)

<223> BaySNP 1837, C413T

<400> 4

ctcaccagtc ccctttctga gagccccgtat gagcagggag ccggccctta ctccttctgg	60
cagacccagc taaggttcta ccttaggggc cacgcccacctt ccccagggag gggtccacag	120
gcatggggac ctggggtgcc cctcacagga cacttccttg caggaacaga ggtgccatgc	180
agccccgggt actccttgtt gttgccttcc tggcgctcct ggctctgcc cgtaagcact	240
tggtggact gggctggggg cagggtggag gcaacttggg gatcccagtc ccaatgggtg	300
gtcaagcagg agcccagggc tcgtccagag gccgatccac cccactcagc cctgctctt	360
cctcaggagc ttcaagaggcc gaggatgcct ccatttcag cttcatgcag ggytacatga	420
agcacgcccac caagaccgcc aaggatgcac tgagcagcgt gcaggagtcc caggtggccc	480
agcaggccag gtacacccgc tggctccct ccccatcccc cctgcca	527

<210> 5

<211> 607

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (194)..(194)

<223> BaySNP 10830, A194G

<400> 5

aaatccaaag gcagtgaggg tagttttcag catgctttat ttaggaaggt agttatTTGG	60
atcaaataata agattccctt ctatTTTGGC tgaggctggg tcaagtgtat gaagagaaac	120
agattttagt agttgatagt tccgagagaa ttttctgaag tccatgacag ttggaaatttG	180
agatttttc agarcttctt tcactaactt tttcagacta gataagaaga agtatatttt	240
gagctgacac accatgttat tatcctttga ctcttgacc ccaagtaaat atggatttcc	300

aatcaactacc aaaatgtctg gatttcattg accctaagtc tttgggtctt gatctgctac	360
acatttgcac aagtgttgtt ttcaagaagca agggcagaca gtggctatgc caaaacctag	420
ggtttggaaatt ccagctcagg gcoctcagtg gtatatgggg tgaatagctc ttacttactc	480
ttggatatecc aattttcttg agtcaagat attggcaata tggaagcca caaagttctt	540
cacttgcctca 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	
tggaggctcc ccataggcac tcggggcctc ccctggatg agactccagc tttgctccct	60
gccttcctcc cccaggcatg gctggggact ggaagaccac cttcaccgtg ggcagaatg	120
agcgcttoga tgcggactat gcggagaaga tggcaggctg cagcctcagc ttccgctctg	180
agctgtgaga ggggttcctg grtcactgc agagggagtg tgcaatcaa gcctgaccaa	240
gaggctccag aataaaagtat gatttgttt caatgcagag tctctattcc aagccaagag	300
aaaccctgag ctgaaagagt gatcgccccac tggggccaaa tacggccacc tccccgctcc	360
agctcctcaa cttgcctgt ttggagaggg gagagggctt ggagaagtaa aacccaggag	420
acgagtagag gggaaatgtg tttaatccca gcacgtcctc tgctgtcctg ccctgtgtcg	480
ttggggatg gcgagtctgc caggcggcat cacttttct tgggttcctt acaagccacc	540
acgtatctct gagccacatt gaggggaggg gaatagccat ctgcata	587

<210> 7
<211> 2090
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> variation
<222> (1429)..(1429)
<223> BaySNP 11652, C1429T

<400> 7	
cgacacctgc agccagctct gegtgaacct ggagggtggc tacaagtgcc agtgtgagga	60
aggcttccag ctggaccccc acacgaaggc ctgcaaggct gtgggtgagc acgggaaggc	120
ggcggtggg ggcggccctca ccccttgcag gcagcagtgg tgggggagtt tcatcctctg	180
aactttgcac agactcatat cccctgaccg ggaggctgtt tgctcctgag ggctctggca	240
ggggagtctg cgcgcctgtt aggacttggg cttgccaggg ggatgcctgc atatgtccta	300
gtttttggga atatccagtt aacggaacccc tcagccctac tggtgaaaca ggaaccggct	360
tcccttcag ggacaacctg gggagtgact tcaagggtt aaagaaaaaaaa aatttagctgg	420
gcatggtgcc acacacctgt ggtcccaagct actcagaagg ctgaggcggg aggattgctt	480
gagggcagga ggattgggtt atccctccac ctcagccctcc ggagtagctg ggacctcagg	540
tgcacatgccac tatgcctggc taattttctt ttccctttt tttttttt cgagacggag	600
tctcgctctg ttgcaggcggc tggagtgcag tggcaggata tcggctcaact gcaagctccg	660
cctccccgggt tcacgcatt ctcctgcctc agcctcccca gtagctggga ctacaggagc	720
ccggccactgc accaggccaa ttttttgtt ttttttagtag agacgggtt tcactgtgtt	780
agccaggatg gtctcgatct cctgacttcg tgatccggcc acctcgccct tccaaagtgc	840
tggattaca ggctgtgagcc actgcggcca gccgctaatt ttcatatattt tagaaaaaac	900
agggtttcac catgttgcc aggttagtct tgaactcctg aacccaagtgc atccctcctgc	960
cttggcctcc caaatgtctg ggattacaga caccacaccc ggctattattt attttttaga	1020
gacagggtgc tgctctatct tccagcctgt agtgcagtgc agcctccatc atagctcgct	1080
gcagccttgc cctcctgggt tcacgtgatc gtcccgccctt agcctctggaa ggagctggaa	1140
gtactggcat gtgccaccat gcctggtaa tttttttttt tttttttt gagacagagt	1200
ctcattctgt cacccaggct ggagtgcgggt ggtgcgatct tggcttactg aaacccac	1260

ctcccagggtt ccagcaattc tcctgcctca cccttctgag tagctggat tacaggttcc	1320
ggctacccaaa cctggctagt ttttgtatgt ttagtagaga cagggttca ccatgttggt	1380
gaggctggtc tcgattctcc cgccctcagcc tcccaaagtg ctgggattac aggcttgagc	1440
caccgtgcct ggctttttt tttttttttt tttttgtgg caataaggtc tcattgtctt	1500
gcccaggcta gccttatgct cctagoctca agtgatcctc ctccctcagc ctcccaaagt	1560
gctgggatta caggtgggog ccactgtgcc tgttcccggtt gggaggtctt ttccaccctc	1620
tttttctggg tgccctccct ggctcagccg caccctgcag gatgacacaa gggatgggg	1680
aggcactctt ggttccatcg acgggtcccc tctgacccccc tgacctcgct ccccgaccc	1740
ccaggctcca tcgcctaccc ctcttcacc aaccggcacg aggtcaggaa gatgacgctg	1800
gaccggagcg agtacaccag cctcatcccc aacctgagga acgtggtcgc tctggacacg	1860
gaggtggcca gcaatagaat ctactggtct gacctgtccc agagaatgat ctgcaggtga	1920
gcgtcgcccc tgccctgcagc cttggcccgc aggtgagatg agggctctg gygctgatgc	1980
ccttctctcc tcctgcctca gcacccagct tgacagagcc cacggcgtct cttectatga	2040
caccgtcatac agcagggaca tccaggcccc cgacgggctg gctgtggact	2090

<210> 8

<211> 628

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (487)..(487)

<223> BaySNP 8138, C487T

aatcataaaaa acctacacctgt gtctgaatct gtttcctctt ccttctttcc agttatgaca	60
gagtttttagt cttaagacta atcattcata ctttggatcc tatctctctt gccttctcag	120
ggaccttaca tcattattac cactcattct cttctgtatc ttccatcttt ccctctcaac	180
tggatctgtc ccattggcat tgacacatca aggcaactgat gcccttcatg gagccacccc	240
tgccagctcc ctacacacac aaaagtggcc tttgcgttct gtcttgattt cgccattgac	300
ttagttctca acctattgaa gtttggctcc tgttcctgtc tctctctaca ttcaagtggac	360

attttaaaat tctatcttga tctctcagca gcacttagac ttttccttat attttttgta	420
tttgcttcgt ttatgtcacg gtttgcgtat ttccctccag ctcttggct ttttcttg	480
ctgccccycgc ctgtaaaagtt aagtccctca accccttatac acaggagtcg gagatgtgt	540
ggacattcct atagttccac aaagccattt tcaaattttt tttattctca tgcaaactcc	600
tttgcattt gagtttcattt ctgcataaa	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 cttgaccac gtgttctcca	60
taggcgggga gtcctgcagt tactcatgga tgagtacctg tgtttgcgtc tcagcaggca	120
aatttgtaaa tgtacaagcc ttcaaggctg cacaagcata aatgtcactg tgtgggggtg	180
cttgagagtc tgtgagcctg cccttaggag ctgtgaggta tggccttcac ggaggaagar	240
gtcatagctg caggaagata tactgtcttg ggaccttcag ctgcattttt acatctctgg	300
ctccccatgg aaagggcatac cctagctgat atgcaggacc tctgagaaga ggcaggggtt	360
aaaggatcg ataagccctc cattcccccc atccaagtga agagagaagg aggggaggta	420
cccccttacc ctgctccatc ttagagcaag gtagaccagg ctcaggaggt ctgtttggg	480
aagtgtatcg accttgactt ttccagtctg ttttttcccc ctagcaccccc caaactcccc	540
ttaatcacca tcctaagttt ctgtgggtga tgcaatagca agatgaggag cagatctgg	600
ctgtttaaac taagaggctg ggtgagggtgg gggattttt ggcctggagc ttagagttca	660
acctaccaac gaccctgaa gagggaaaggc atctgacacc cacaacctgt tctagggatg	720
atttttccctc caatcccttc tccctgcattt ctccactgca gaggcaggct tcactgtccc	780
ccattaccc agtggctgtg aagggcagcg tgggagttgg gggaaaggac gacactggtg	840
ggagggagcc cagctgtctc cagctaccac ggagaggctg agatgggggg agcggtggcg	900

gattcccagc	tgcccccaact	ctgtcccagc	ctctggattt	ctaaaaagg	actctctgtt	960
ctccttcagc	attcaagacc	cagagagggg	gacttgttgtt	tggggaggg	aggagtggag	1020
ggaggttggg	ggggtccttg	cttcctctct	ttctttcttg	cctggcagc	cgctggccccc	1080
aaatctctgc	aggctcctgg	ctgcagagcc	tgagatcttt	gccaggacag	gaggaggggg	1140
aaggggcagt	gtgtctcaag	ctctaaggct	gctggagagc	agggcgggag	cttggaaaaa	1200
ggagggcactg	cgtggagctg	cttagctcag	ccacaatcca	gcatgccaaa	gtgcattggac	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						
cggacatatg	aatgaatcag	gccactcctt	ctcactctc	ggctttata	tagtgattt	60
cctccaccca	aacactgtcc	ccagaccctc	ttcacctggc	tctccctt	cctccttggg	120
tctaccgtg	tatctccaaa	gagtctcccc	ttggtctggg	ctagggcatc	tctgtgtct	180
tttatatatg	ctttctatgt	ggcacagccw	gttctccca	gcacaggact	gtcccttct	240
ggaaactgg	ctataccctt	ctgcgctgtg	gccttcata	gggcttct	cacagggct	300
gcacccagaa	ggcacttaac	acaaatatgc	tgcataaatg	agttaggcaga	gcaggaatgt	360
gtcctttcc	catttaacag	gtgatgaaac	cgagaaatgg	ctatgaaata	gcagggattg	420
gatgctata	ttctggttcc	tagtccacaa	ccccagactg	actttccaag	ttcacaagag	480
cagacatctc	catatacagg	agaccacgct	cacgttcaga	ccccacact	ctcagacaca	540
cagacccaca	ageacagcag	ctaccagcaa	aagccgcctt	tcacttgtgc	gacgctctg	600
gctcagggga	atccccagct	catccaatcc	acccatcagg	atgcgagcc	ggagagtccc	660
cgcctggcac	cccaaggcca	tgcctccag	ccaggggcca	agaagccact	tactcatcat	720
ctccccccaga	cagcttcagc	agagtcttct	tgtactcgcc	agaggtgtca	ttctgaagag	780

aaagaaaagaa aggttacctc tcacccagcc ctgggctct ctcagacaag gaggtgaagg	840
ttctgcacag cctgaaaagag gggaaaggctg aatgaacact tattcatagc agccctggcc	900
ctcctgtgct ggttaatatt gaataactgg ttctcagcgg gcaggttggaa ggaagcccta	960
atttatagca tttgcctatt tctgtggtgt aaatacttct agcaatggac aatttcaagt	1020
taccaatatg actttgctac caatatgcgg agttgagaag agatgctcgc tgcccttca	1080
agccagtgcc ccagcacagc actgccacca gacagtcocc agcccg	1127

<210> 11

<211> 814

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (99)..(99)

<223> BaySNP 2187, C99T

<400> 11	
ctgagcctcg gcaatgcctt tttcaccgac ctgggtggtag acctgcagga caccttcgta	60
agtgccatga agacgctgta cctggcagac actttccoya ccaacttttag ggactctgca	120
ggggccatga agcagatcaa tgattatgtg gcaaagcaaa cgaaggcca gattgtggac	180
ttgtttaaga acctcgatag caatgcggc gtgatcatgg tgaattacat cttttttaaa	240
ggtaaggccc ttgggccccaa acctgcactt tctttggctt ttctgctgct tttatctaaa	300
gaatacccaa ttccctcaca tacataaaaag acggggagta cgttaagtcc ttttgggtgc	360
ctgttgagaa aaattaagta aacaagcagc cagagaaggt aagatgaatg ctttcttgc	420
gtggatggaa ttagtgaggc tgagatgctg tttcctccac ggaggaagag ctgggtgctg	480
tcttcgggccc cctggggaca tctgaagccc cagctttcta caggctctga agtatgaacc	540
cattgtggcc accatggcaa agacaccaac accttagcca ctcagggcag gacacagacc	600
ccaaagggcct taaagggcat ttcccagtc cccgtatccc tcaaatcttg gcccctctgc	660
cctcatagag ccaaaattcc ctcagacaaa tgcttgtcc cctgaatgcc tccccctgac	720
tcctcaaaaag aagctgacct ctgtttattc cccgacactc cttgtaaaaa ttctgctcg	780
ctttgcaact cccgccaatt gctacccttg ggaa	814

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

<220>
<221> variation
<222> (31)..(31)
<223> BaySNP 11000, C31T

<400> 12
ggcccaagcc tgcaaacttc ttgatattcc ytcgatatac caaagaccct cagaaaacat 60
cctcgccgac cacacaggca cgaggatgac gctgcacaga gaaggagcca ctgggcaccg 120
ggcgcccccc ttcccaaaga cccacagtgt gggggcacac accacgatca tcatgttagcg 180
ccggccgccc tggtgcaagct cctgcaccat ggccgggaag tcccggaagc catccttgtt 240
gaacgtgaag tccctccggg agtccatgtt gtccaggctcg ttccactgga cgtcctgcag 300
ccacaacacg ggaccgtctg ctggggcctg aggagacgcg tcccgccag ccccttgctt 360
ccccctgccac caccccaact caccaggggg aagtgggccc tggtcatgtt ctccaccacc 420
tggcggtga tagcggtgga ggagtagccc cagcggcaca ggtggaagcc caggccccag 480
tatggcggca tgaacgggta tcctgcaggc caacgcccac 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

<400> 13

tcaatggcta ggattcctca aagccattcc agctaagatt catacctcag agccacccaa	60
gtggcaaatc ataaataggt taaagcatct ccccacttcc aatgcaaggat attttggtcc	120
tgtttggtag aaagaaaaaga acacaggagg ggagatgggg agccccacact cgaattctgg	180
ttctgccaaa ccagccttgt gatcttggtt aaattcccta ccacctctgg actccatcag	240
taaaaattggg cgtggactag gtgatctcat agatccttcc tgctgaaaca ttctatggct	300
tgaattatac ttccttaattt attgtcaaaa ttgctgttat taagtatcta ctgtgtgc	360
ggcactttaa ataaatattt tgctaatct tcacaaacaaa ttgcagggaa aggtttttgg	420
agataaggaa actgagactc aggattaagt aacacaccta aagtcacagg tgagcttgg	480
actgaaccca agtgtgcctt cactccactg gaatttgctt gccaggatgc caatgagtt	540
tagtttcatt ttcttagag actttcttgg ctgtgggtga acaatgaaaa ggcctcttag	600
tggtgtttgt tttagggaca cttaggtgat aacaattctg gtattcttc ccagacatgt	660
aacaagagta acatgtgtga aagcagcaaa gagggactgg cagaaaaacaa cctgaacctt	720
ccaaagatgg ctgaaaaaga tggatgcttc caatctggat tcaatgaggt accaacttgt	780
cgcactcaactt ttctactatt ccttaggcaa aacttctccc tcttgcattgc agtgcctgt	840
tacatataga tccaggcagc aacaaaaagt gggtaaatgt aaagaatgtt atgttttttt	900
catgaggagg ccaacttcaa gctttttaa aggcaatttta ttcttgacca ggtatggcca	960
gagatggtgc cactgtggtg agattttaac aactgtcaaa tggtttaaac tcccacaggt	1020
ttaatttagtt catcctggga aaggtactck cagggccttt tccctctctg gtcgccttg	1080
gcagggtcca ggtctgcctt ccctccctgc ccagctcatt ctccacagtg agataacctg	1140
cactgtcttc tgattattta tcaaaggag tttccagctc agcatacaca aggcaagagag	1200
tgcagacaga acatcaaggg gacaattcag agaaggatcc	1240

<210> 14

<211> 1405

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (1207)..(1207)

<223> BaySNP 10388, A1207G

<400> 14	
agaaaacaaa ttggaagaaa gtctcatatg ctagtcagag aggatgacaa cctaaattag	60
gcaggtctca ctcaaaggga aaggagttt gggtagagg aaggaggcac aggtagaacc	120
aacaggacct gcctacaggg tggataggaa tggtgaaaga ggagtaaaag ctgattctcc	180
cttttcatta ttgttatttt ttgttagct tgggtgattt gaaagtttga ctctcataat	240
ggaaatataa gagtgaaaaa cagatttggc tgcagagggtt ggatcaggc agttagagac	300
aatttaaatt aaatgattct acattttttt tctatagtca acaagaaaagg aggagaaatt	360
ggattacaaa aataaggca tttagttgtc aaggagtgcc aaatttattt tatgttgtat	420
ttgttagtagt ttaaattttt cagtgtgtc aggcagtaga taagaaagct atcaagaatt	480
taatatcttc tcttataaggt tgggttgtc catataaaaa taatgagata attctggagg	540
acaatttggc aatatctatt aaagttaca tttaaaagaa tcacactgtt tgagcaaata	600
gttctatttc taggggtctg ttctacagaa aagtagctca tagaaccatt tagccagtgc	660
cctgggtggg atttgaaccc aggcctgtat gagtccaaaa tctgcaagtt taaccattat	720
gttataatac tctcttagag ccaggtgtgg tggcatatgc ctgtaatccc agcacttcgg	780
gaggctgagg tggcggatc acctgagggtt ggaggttcaa gactgcctg accaacatgg	840
agaaaacctca tctctactaa aaatacaaaa ttagccaagc atggggcgc atgcctataa	900
tccagctac ttgggaggct gaggcaggag aatcacttga acccaggagg cgagggttga	960
ggtgagctga gatcatgcca ttgcactcca gcctggcgca cggagtgaga ctccatctcc	1020
aaaaaacaaa aaaaaaaaaa aacactctcc tagggacttt ttctttaaaa aaaatacttg	1080
tttaaaattc catggtaaat aagaagtata aaatattttt tatgttagaac tccccacccc	1140
tatacacata tccatcaata gagaatttgtt taaatttagtt taagatcatc cttataatgg	1200
aataatrtat agccaataaa aataatacat ttattttaaa ggaaataccct gataacttcaa	1260
tatgtatgca tcagtttat cacactttaa aatttatatt tataaaatta aatttgacaa	1320
tgtatgtattc caaactttat atattatata taaatacata tatattactg tattatata	1380
tttacttaaa tatggtattt tattt	1405

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

<220>
<221> variation
<222> (286)..(286)
<223> BaySNP 11001, C286T

<400> 15
ggccaagcc tgcaaacttc ttgatattcc ctcgatatca caaagacccct cagaaaacat 60
cctcggcgac cacacaggca cgaggatgac gctgcacaga gaaggagcca ctgggcaccg 120
ggcgcccccc ttcccaaaga cccacagtgt gggggcacac accacgatca tcatgttagcg 180
ccggccgccc tggtgcagct cctgcaccat ggccgggaag tcccggaagc catccttgtt 240
gaacgtgaag tccctccggg agtccatgtt gtccaggtcg ttccaytgga cgtcctgcag 300
ccacaacacg ggaccgtctg ctggggcctg aggagacgctg tcccgccag ccccttgct 360
ccccctgccac caccccaact caccaggggg aagtggccc tggtcatgtt ctccaccacc 420
tggcgggtga tagcggtgga ggagtagccc cagcggcaca ggtggaaagcc caggccccag 480
tatggcggca tgaacgggta tcctgcaggc caacgcccac ttcatgaggg agggaggagg 540
gagccttggg gcg 555

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

<220>
<221> variation
<222> (321)..(321)
<223> BaySNP 4856, A321G

<400> 16
 gggccaagcc tgcaaacttc ttgatattcc ctgcatatca caaagaccct cagaaaacat 60
 ctcggcgac cacacaggca cgaggatgac gctgcacaga gaaggagcca ctgggcaccc 120
 ggccggccccc ttcccaaaga cccacagtgt gggggcacac accacgatca tcatgttagcg 180
 ccggccgccc tggtgcagct cctgcaccat ggccggaaag tcccggaagc catccttgtt 240
 gaacgtgaag tccctccggg agtccatgta gtccaggtcg ttccaytggc cgtcctgcag 300
 ccacaacacg ggaccgtctg ctggggcctg aggagacgag tcccgccag ccccttgct 360
 cccctgccac caccacaact caccaggggg aagtggccc tggtcatgtt ctccaccacc 420
 tggcgggtga tagcggttggc ggagtagccc cagcggcaca ggttggaaagcc caggccccag 480
 tatggcggca tgaacgggta tcctgcaggc caacgccgac ttcatgaggg agggaggagg 540
 gagccttggg gcggg 555

<210> 17

<211> 492

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (412)..(412)

<223> BaySNP 1574, C412T

<400> 17
 tgaattctcc ttataatttc ttaccaaata tgtgtaaata tttaaatga tctgtaccag 60
 gaaagagtcc aaagaactag tggactctt gaaattatgc aaaaaattgt gtgtgtcag 120
 tgctccaggg agcaggttt tcagggtccg gggacccat gggatgaa gtccctgct 180
 ctggacctcg gcacatgctg ggagtgactt tgggtatg agtgtatgg aatttctgg 240
 gctgcaatgc agccagggaa aacactgact taatctaagt taaggacaaa gtgtgttag 300
 agagatagtg acatccttggc ttggaaaaga aacaaattct aattcagagt ctgattctag 360
 aaaacaccc tc agaaagctag agtccacact gcccggca ataaaaaagt tyttatgtt 420
 gtttgaatgg gatgggtgtg ttttgggtgt cttttgggg tgaccctggc tacatattt 480
 ctttctggtg ag 492

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

<220>
<221> variation
<222> (194)..(194)
<223> BaySNP 2353, A194G

<400> 18
tggtaaccat aacggaaact gccagaagca ctaggaagac aattcatgt a gctcgctcg 60
gggttggaca aggctgtgca ctgaaaagct gagacatcaa aatgtatggc agaaaaatatt 120
gcagtggAAC tagagAGTAC ttggYgtttg ttgagtGAAC ccAGttcATT caAGcaACAC 180
ttggagaACT gaagATTCTT tataATTccc tggacAAATG ggaAGATGGC tGTGTTTCT 240
ttGAATTCA gccccCTCAC tgATCATGGC actAATTAAA agACTAATTa aycAGAAACAT 300
tagttcCTGA gcACTGTTCT tctaACACAC AAAATAAATT atGGTCCAAG gaaAGATTc 360
acgcAGTCTG aggACAACAT atGGGTCAATG gATGTTATA gATGGTGccA AAAAGAAAAGA 420
aaAGAAAAGCA cccCTATAAA atttGTCATG tttGcAGTTT ggTTTTGTG ttATGTTTGT 480
ctACTGGAAA tcATTCTGTG ctggCTTGG ctAgGAcAAg gCcAGTGCCT gAtAGTAAA 540
actGCTTGTt ttcaatatCC ttGCTCtCAC ttAAAGTGA attAAATTTt actGCTTATA 600
tatGcatCAA tactATCTTt gtagCTGACA ccatGCTGA aacAGTCTCA tcACTGCTAA 660
ttatGATCCT ttTCAGAAGA caggTGTGAT gagAGTTAC actCAATCAT gttCTCATAT 720
tctGCTTTCG aatttCTAAT atGATCCTTA gataAGAAAT tGtCTATTCA tgCTAATGTC 780
tacaAGTTA tcAGCCATCC AGTTAAAAAA aacAGCAAGA ttCATTCTTA cacATATGAA 840
ccttCCtGG ccaaACATTA atCCTTAAAT gaATCTCAAG acGAGGGTGC tcATCACCTG 900
attCTTAGTA agggcGATTG gTTTTT 927

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

<220>

<221> variation

<222> (182)..(182)

<223> BaySNP 608, A182G

<400> 19

ctgccccacac ctgagaccca ataacaatgg ccccatcagg gtcacctctg gttccaggga	60
cgtggggccag ccagtggccc ctaccacaaa gcccccttca atgcacctggg cgttcagtcc	120
ttccagcccg acgcaggc tt atccagggtg atggtccccca ggatacacaa gaagagacca	180
grgttcacag aggccaaggg ctcttggcaa gcaggggctg aactgggatc tgacacccac	240
caggctccat gccccatgcg cctgactgtt aacacttcac gggaygcct gccagccca	300
gcagcctgga ctcagaccca gggcacacca ctcaggctcc agggaggccc agtggggta	360
caccagcaca tggaggttct atgactgcgg cagccgtct gagacggtgc ctggtgccac	420
catcatcccc acccaccccc gccaagtccct gtgcctccag tcccctgacc ccactcacac	480
cccatccgtg gccaccctcg ccctccgtcc ccaccaccta ccgtgaccat ctggccggcg	540
cgcaggatgt acttggcgt gaacttggag gogatctctt cccctccag acctggctct	600
tgattttcca gttcccaaag actgatcctg gagaaaacgga cacactgacc tt	652

<210> 20

<211> 641

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (348)..(348)

<223> baySNP: 11456, A348G

<400> 20

tggccagagg cttgcaggaa cctaaccctg tatttccctt atgagtgagg attcagtgtt	60
cacagtgact ttacggaaca taattaccgc aaacaatgag gattgattgt cctatgtgtc	120
aggccattgt aggtgtgtgg tggcacacag aggctgacaa gacatcgtcc ttgcccttga	180

gcctaaatata tcagggggag ctggatgcac gagccatgga taaaatggct gggggaaagag	240
tgggtttagg ggtggggtag actggctctg agcaaagaga gccgggaaag gcttgggggt	300
tcctgtggct gcctcgagg aggaaatctc agcaccttt tgtccccrtta gtaacaagg	360
catggaacat ctgctcaaca tgaagtgc aaatgtggtc ccagtgtatg acctgctgct	420
ggagatgctg aatgccacg tgcttcggg gtgcaagtcc tccatcacgg ggtccgagtg	480
cagcccccga gaggacagta aaagcaaaga gggctccag aacccacagt ctcagtgacg	540
cctggccctg aggtgaactg gcccacagag gtcacaggct gaagcgtgaa ctccagtgt	600
tcaggagcct gggcttcata tttctgtgt gtggccctc 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 gtaacttgtt gaaaaataac tttattttat	60
tattttcat gttgtatctg aatcttattt tgcagtcctt tataatttttgg taaatatttg	120
agcagttata tattgataacc ttttaattt agattgcott tgtttttattt cactagtgt	180
attaaggaat gtttagagg gaacagataa tagtagtaca tttatgtatgat tcaggtgtt	240
tcaaattgttc agattacttc ccagtagtaa atamagctt aagatagtaa aacaggattt	300
caaatttcaat ttaagatagt aaaataagat tgcaatttct ttcagatcca	360
ctttataaga gaggctatgt atgagatctt tatttttttcc tagttgaccc cttttttttt	420
tctttttttt ttttttaagc gatgaggctt cgctgttttgg cccaggctgg tctcaatttt	480
gctgggctca ggcaatcctc tgactttggc ctccatttgaag tgctggcatt acaggcatga	540
gccactgtgc ttagccctgt agtgatctc tttttgaaag gaacagactc acttatgtca	600
cttcttagata aataagattt agtggaaaacg tatacattgc tgaagactgc agataagaag	660
ccatttaggca cagggacttt ggctctacga gctggcgat tgcctttactt ctcccagagg	720

tcatacagtc ttttctttac ttcttaacttt ttccatggc catgacaaggc ataaactctt	780
atgtcaattt acccccctgct attaagaggc tcagctggc atgggtggc ttgcctgtt	840
tccttagcatt tttggaggcc aaggcaggat tgcttgagcc caggagttca agaccagcct	900
ggacaagaga gtgagaccca gtctcaacaa aaaattaaaa atttagacag gtgtgggt	960
gtgtgcctgt agtcctagct actcgagagg ctgatgtgg cagatcgaaa gaggctggg	1020
ggttgaggct gcattgagcc atgattgcgc cactgcactt ccgttcgggt gatggagtga	1080
gaccctgttg caaaaaaaaaa agtctcagtgc ttggaaatca gattggtgca gtagggaaat	1140
tggccccatg tgtctgtttt gttaactgtt tcatagggtt ctgaacgact gtatgagttt	1200
cctgttgctg ttttgacata gtactgtaaa cttagtggtt tttttttttt tgggacggag	1260
tctcactctg ttgccttaggc tggagtgcag tggcactatc ttggctcaact gcaacctctg	1320
cctcctgggt tcaagtgatt ctcoctggctc agcttcccga gtagctgggat ttgcagtcgt	1380
acaccaccac acccagctaa tttttgtat ttttagtaga gatggggtcc caccagactg	1440
gccagcctgg tgtcaaactg ttctttttt tttgttatgt agaggctgat tatcttttc	1500
attattgaag acattttaa aaaatgagca actttattat ttttattaac ttttgggttt	1560
gttgggtttt tgttttttt tgagacagag tcttgctctg tggccaggc tggagtgcag	1620
tggcgcgatc tggcgtcaact gcaagctccg cctccgggt tcacgccatt ctccctgcctc	1680
agccacccga gcagccagga ctacaggcaa ccggccaccac gccggctaa tttttgtat	1740
tttttagtaga gatggggttt cactgtgttta gccaggatgg tcttgatctc ctgacccgt	1800
gatccaccccg cctcggcctc ccaaagtgtt gggattacag gctgtgagccat ctgcgcctgg	1860
cctattttta tcaacattct aaatagttga aacagaagta tataaagttag gaagtgaaag	1920
agtgcggcgtt caaaggatcg ctatttgatc tgctgtctag gtaacagcaa tgtaccaatg	1980
ttaatgtccct gcttttgata ttatattgca gctattaaag acgtcaactac tgcggcaagc	2040
tgagtgaagg actgtggact tcatttttatt aatttttaac tttttttttt tgagatctct	2100
attgctgagg ctgagtgcag tgggtgtaat acagctcaact gcagcctcga cctccctggc	2160
tcaaggcagtc ctcccatctc agcttcccaa ctggcaggaa ccacaggtat gcaccaccac	2220
accggctaa tttttttttt ttttttagag atggggctt gcatgttgc ccaggttgg	2280
cttgaactcc tggactcaag caatactctt atcttggcct ccaaagtgtt gagatttcag	2340
gtgtgagccat ctacatctgt ctccatatac ttaaaaattt taacagttttt attatattca	2400
cacactatac aatttactca cttaaagagt acaactaaat ttttttagt atattcacgg	2460
aattctgcaa ctgtcattac aatcagttt acaacattttt catccccaga agaaaccctg	2520
aacctatggt ataatttagca atoattcccc atttccctc ctacccacac cctctgtgt	2580

atacaaccag	taatctactt	tttgttccta	tagatttgcc	tattctggcc	atttcatata	2640
aataaaaaca	tacaatatgt	tattcttttt	tgttgttttt	aagagacaga	gtcttcact	2700
gttgcagg	ctggaatgca	gtggggcaat	catagctcac	ggotgccttg	accttctggg	2760
ctcaagcaat	cctctcacct	cagctgagag	ctcttgagta	gctgagacca	tagtggttg	2820
ccaccatgcc	cggctaatta	aaattttta	aaaaaacatt	ttaaaattgt	ttatTTatga	2880
atcattgcaa	agaataaaact	gttattttt	tatTTtttta	gagatgagtt	ctgttttac	2940
ttttgtcatt	tatactctca	tacTTcagg	ctctttttt	tttttttgg	cagacagttt	3000
cactctatcc	cccaggctgg	agtgcagggg	ctcaatctca	gctcattgca	acctccacct	3060
cctggattca	agagatttctc	atgcctcaac	ctcccgagta	gctgggatta	acaggygtgc	3120
accaccacac	ccagcttaatt	tttgtatTTt	tagtagagat	ggggTTTcac	catgtggcc	3180
aggctggtct	caagctcctg	acctcagggtg	atccacccgc	atcagcctct	caaagtgcta	3240
ggattacagg	tgtgagccat	cacacctggc	cgactcatat	ctaagaaggc	ttttccccac	3300
ccaaggtcac	ctcttgctat	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						
tgttgctagg	tgctcgggat	atatagtaga	aaaacaagcc	tgtttttttt	aatgtatgca	60
ggaaatctct	ggagaagtaa	gagaggttaa	ggaaagctgg	rtatgtgcct	gctttacatg	120
gagtagtagt	gattaagttg	gccagtgcCcC	agaagtgcTT	actgggtgcc	aggattgttG	180
ctgtggaata	tcgagtacca	ctaactttta	aattctcaa	agagggtgt	gctgaagttt	240

gctgctgccca ctggagccac tccaaattgct ggcccgcttca ctcctggAAC cttcactaac	300
cagatccagg cagccttccg ggagccacgg cttcttggtt ttactgaccc agggctgacc	360
accaggctct cacggaggca tcttatgtta acctacccatc cattgcgctg tgtaacacag	420
attctcctct gcgctatgtg gacattgccca tccccatgc	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 agcaaactgg	60
atgagagcag caaggcottc atgcattttc aggctccatc agcagaggga gagaatgcat	120
tagacgggag tttcctgact cctatTTTCT aatgtggcag tcctaatgag aagagggtt	180
gaagcgctaa gatgtgctga cagtcctaat ggTTTGTAT gagTTTCTT agaaaaattta	240
aacactgaaa aacaaaactg cctccctccc tccctttgtg gttgctgaca tcagaggta	300
ggaatataac aggccctgttc gtcaGCCAAG ctctccacga gagCCCTTG ttccagaaga	360
gcaccaaggc agtgacccatca acatacttgg gcaacattcc ctttcttggt aacccaggct	420
gagaaggtag aaagaatgtc tccaggttat gcaggaagaa agctagaagg gggaggggtg	480
gatattaaag tttcagttcc cagggaaacc ggatgttaca caaaaaggc aaaaatagcc	540
aagaccagg ggaaggccct gggcacagag gtgggagggtt ccagccrgcg ccctgcgagc	600
tggctgaatt acctccctct cctgggaggg tgacacacgc tcttggtacc attctccatt	660
aatccctttt tggaaattgg gaaagtacaa catgaatagt tgtcatttac ctgcctattt	720
cacagggttg gtcaggaagt aaaagaagac tgtgaatgtg aaatgcttcc aaaatataaa	780
aatctcaaca taagttaact atactgaaat ccattaggac agaggttccc aaccttttag	840
gcaccaggga ctggtttcag ggaagacaat tttccatgg acagggaggt gggatggtt	900

tcagaatgaa actgttccac cccagatcat caggcattag tttgatcctc 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
cttgccctcg agccactgcc accctgtgta aaccctcatg cccagtcttg cgggtgccat 60
cccttcttctt tgaagctgaa tggaccaaac atacccattt agtgttgggt ggggacatct 120
ctggaaaagtc agcaccttgg ccagctccac ccctctctga ggacaccccttc ttccctttc 180
agaacaaaaga acagccacca tgcaagctttt cctcccttttgc ttccctgggc ttctcagccc 240
tcagggggcc tcccttcacc gccaccaccc ccgggagatg aagaagagag tcgaggaccc 300
ccatgttaggt gccaacggtgg cccccagcag cagaaggaccc ttaccccttgc acctctacag 360
ggcccttggct tccgtgtccc ccagccagar catcttcttc tccctgtga gcatctccat 420
gagaactggcc atgtctccc tggggctgg gtccagcaca aagatgcaga tcctggaggg 480
cctgggcctc aacccctccaga aaagctcaga gaaggagctg cacagaggct ttcagcagct 540
ccttcaggaa ctcaaccagc ccagagatgg ctcc 574

<210> 25

<211> 801

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (583)..(583)

<223> BaySNP:4838, A583G

<400> 25	
ttaaccaga accaagtgtt caccccccac agaatgtaca taaaacacta gaggactgca	60
tgttttccc tgagagaagc gtaagacaaa cagaagtcaa aaagtagtca ctgggagcgc	120
catccttcta agcaaattctt ccctttccct tttggaggat ttggccgaac tacgttagcca	180
gtcagcaccc agaccacccg ccttccttc cccctataaa cccaccactc cccttcctt	240
ttcccaaacc acttgggttg tcctaagccc tcactgcccc aagccaaaa tatcaactaa	300
gatccttgc tttttttcca cagtcatacc taatgaattt ggaagtgggg cccctaaaaaa	360
ccaaattcaca ttatgcact ttttccact ggatttggca gacaggcttt ttttagttacc	420
gtaccatgtt cttaaagatta attaaaaact acataaagtg cttttagtgc cttagagata	480
catgatataa ataagcggtt tatgtcaag aacgataaat acataggtaa aaatagctct	540
agcaaagatg accttatggc ttgttgcgtt gcaggcaggg cttttttcc ccattacatt	600
cttagtcatac ttattcatac ctattttaa atggagtcca cagactaaag gtcatgttcc	660
gagactgaag ctttcaaattt acccttagttc caatataagac actttttca gtttatcagt	720
agcttttaaa ctctgagggtt aacacagctc actctttctg taattttagtg agcataactcc	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 taaaaaggta tggttgtaaa atgacaaaaag aaaaaaaacta gacatgtact	60
aaagaacaaa aaaaaaactg gctgggggtg gtagccaca cttgtatcc cagcacttcg	120

ggaggcttaag gcaggtggat tgttttaggc caggaggtag aagttgcagt gagctgagat	180
tgcocccactg cactccaacc tggggacac agtgagaccc tgtctcaaaa attaaaatac	240
tacttaggct acatttgtgg ggggtggta agtctatgga ttttGatttc ctttttgctg	300
ttttctatTT ttggtaacwt gtttatgtaa cttcattttt taaaaaattt ctacattcaa	360
aatttcccc aaaaaagaaa cttcatatac aagtttagttc atatacaagt tagaaaatga	420
aattttaaaa taccccataa gacacatcaa agaataattc tttaaaaatg gtaccagaac	480
cctacagaga atgttaaggta ccaaaggatg ttaaagacct aaatagatca cattcatgg	540
tgcAAAAGAAG tgataactgta AAAAGAAAGA aactcaaaag atacctaag gcaggtgaaa	600
agacattttac aacagataaa gggcatataa agaacaacag gaagaaacga gggaaatctt	660
acggctcagc cactgtcagg gctgggggt ttcgggtgca ccctggaaac agctccacc	720
accggggcca cagagaaacc cacacaagcc ccagacacgt ggacaagaat actcagagca	780
gcctggctct ccacaacttc tgaccaagaa ccacccggagg cccagcagag cagaacggag	840
cagtctgctg tgccgaggtg gtttctgca gggacatta ttoggctatg aaaatgaact	900
tgtggcagcc cctctgcatg ggcaaccctc atgccaagtg agcaacgtga gacttcagca	960
aacaccaaga tccacgtaca aagctaaaa caggcaaaac tgagcatgtc caggacacgc	1020
acaggtggca aagccataaa gcaaaacgag gacatggtca caggctggta tgtggctaacc	1080
ctoccaggtg acacctgggg atgtaaggg gctggccagg ttccatttca catgggtgca	1140
gcctaaactg catacagctc cttatagttt cccacatgtc cacaggctc acgcacttt	1200
cttctgtgtc acattccaca aaaaaagaac accacacaca ggattctggg gaatccaca	1260
ggctggaaaga gccaggagcg tggctcacc tgggttgat ctccagcgtg ggctgcagga	1320
gctgtgcgcg ctcccttgg gtctggcca gctgctgcat ggcggaaag tggcggcag	1380
cccccatctc cagcacggtg accatggcag ggtgggtgtc cagtcggagg gtcacctgt	1440
agcaaagccc ggggttgagg gtgatagagg ttcccaatgt gagagggctg gcaggatott	1500
accaggggtg aaggtcaccc agaccacgag gtagcaggcg gggctcaag gactccctg	1560
gaccagcgct gtcctcccc cattacccac taacttgtgg gcctgagct gatccccac	1620
gcaaagatac tgtgcccag gggctccacc accctggtgc cccgctgctg ctccaggag	1680
ctgcccgaat ccatcgctt ctgctccatg ccagccccacc ctgcatgagg ccccttctc	1740
caagtg	1746

<210> 27

<211> 615

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (288)..(288)

<223> BaySNP10749, C288G

<400> 27
tgagaattta tgccgttaga ggcttgcag acctaaggct gtcaggcata tgtggctgtt 60
atcatcccta gttggcttc cggatcagaa tactctagaa tctctctaga atcattaggt 120
ccagcctaga gacaggagag tagagattaa gataactgaa gctttccc atccaactgt 180
ctcctatttt gctacaaaacg taagaggaa tcttctgtca ggaaatgtcc agaaatca 240
tccctgtttc agggttcaat gcatatctt tgaatttaat ttgcaaasca gggccacccc 300
attccccactg cggcatggaa cagctctacc tgacacaaca ttatctgtttt cggaaaaccc 360
cttctttagg tcccccttctt cgatcttcag ctcaggttcca taaaaggagt tggttttat 420
agcatcctga ggatcacaaa gaagtttcag aaatgtggct ttttagcaggg agggaaagat 480
aggttctgat tagggaaaga gaagctctt gaattgttga ctctctctt ccataaaatga 540
atctctatat gtttcacata cagacttgaa gtaagctcta ctatagccca gagaatcata 600
ttccctccatt tcctc 615

<210> 28

<211> 1302

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (745)..(745)

<223> BaySNP 2203, C745T

<400> 28
 cccctgtgca gcccgtgagc gaggagatgc tccttggcc ctttgagtgc agtcctgatc 60
 agagccgtgg tcctttgggg tgaactacct tggttcccc actgatcaca aaaacatggt 120
 gggtccatgg gcagagccca agggaaattcg gtgtgcacca gggttgaccc cagaggattg 180
 ctgccccatc agtgctccct cacatgtcag taccttcaaa ctagggccaa gcccagcact 240
 gcttgaggaa aacaaggcatt cacaacttgt ttttgggttt taaaacccag tecacaaaat 300
 aaccaatcct ggacatgaag attcttccc aattcacatc taacctcatc ttcttcacca 360
 tttggcaatg ccatcatctc ctgcctteet cctggggccct ctctgctctg cgtgtcacct 420
 gtgcttcggg ccctccac aggacatttc tctaagagaa caatgtgcta tgtgaagagt 480
 aagtcaacct gcctgacatt tggagtgttc cccttcact gagggcagtc gatagagctg 540
 tattaagcca cttaaaatgt tcactttga caaaggcaag cacttgtggg tttttgtttt 600
 gtttttcatt cagtcttacg aatacttttgc cccttgatt aaagactcca gttaaaaaaa 660
 attttaatga agaaagtggaa aaacaaggaa gtcaaagcaa ggaaactatg taacatgttag 720
 gaagtaggaa gtaaattata gtgaygtaat cttgaattgt aactgttctt gaatttaata 780
 atctgtaggg taattagtaa catgtgttaa gtatttcat aagtatttca aattggagct 840
 tcatggcaga aggcaaaccct atcaacaaaa attgtccctt aaacaaaaat taaaatccctc 900
 aatccagcta tgttatattg aaaaaataga gcctgagggta tctttactag ttataaagat 960
 acagaactct ttcaaaacct tttgaaattt acctctcact ataccagtat aattgagttt 1020
 tcagtggggc agtcattatc caggtaatcc aagatatttt aaaatctgtc acgtagaact 1080
 tggatgtacc tgcccccaat ccatgaacca agaccattga attcttggtt gagggaaacaa 1140
 acatgaccct aaatcttgac tacagtcagg aaaggaatca tttctatttc tcctccatgg 1200
 gagaaaaatag ataagagtag aaactgcagg gaaaattatt tgcatataacaa ttctctact 1260
 aacaatcagc tccttcctgg agactgcacca gctaaagcaa ta 1302

<210> 29

<211> 813

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (89)..(89)

<223> BaySNP 1722, C89T

<400> 29	
tgtttatcct cctcatgtcc cctccccacc caagttccag ctgcctggg gcttgttctg	60
ggaccctaag aaccccagga tgcccacayc gccaggccag cagggccaat ggtcatgcag	120
ggactgcggg acaggttccc atcatctct gtgttagccc attccacctg ggaaaccaag	180
cgactgccgt ggctggotta ttctccctc tgccaacccc catctacaat gttctggga	240
aaacaatgag aggtggaaaa ggttaacatac aaccacattc cacccacatc acttccagt	300
aggcagctaa gtccaccaac agagcgtggg agagtcttc atccaaaaat cccaacacgt	360
cgcacatgcagc gacaggaggc tgtgctgggg aaacccaagg cctggctcag cctccatact	420
ctaaggcct cgggccagaa cgaccacgag aggggagcac ccaaaggcac gcagagggc	480
ccacactgggt gcactgcaga gggacagag gggctgtgag tggaggtgg gccagtgt	540
ttcaactgccc cctgctcagg accagggct gctgcagacc cagccggtc tatgcccacc	600
cccgccaggc cagcccaact tctgcacatc agatggagtg acgctgacta aaggacctgg	660
acagcgcggg cagataactcc caacactgtc cttcttttg ggagccaaag agaagccacg	720
cagataactcc caacactgtc ctttttttg ggagccaaa gaaaaccccg gccaggcagc	780
caggcgagcc atttctocta caccaggcag ggg	813

<210> 30

<211> 688

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (639)..(639)

<223> BaySNP:576, C639T

<400> 30
atggcacgc atccctggga cgttcaagta ccatcctggc ctcccttetc cagccttaga 60
gagtggacca gccagagcac ctcgtctggc ctctcagacc tgctgctttg tctctaccaa 120
ccttggcagg gatcttagat ccatttagtg ggatcaggc ccagtcaata ccattgggc 180
tcaaataagt tcttagaacc acagagtcta gggccagggt cccaaactcat aggtgacgga 240
gttcccttca agccacagat tctgttttt ttgtgtgtgt gtgtgttttt ttttttttt 300
atcagagtcc catacctcac gggattttc tcaatcagtg aacacctcaa gtactagccc 360
atgtgtttt agtaaaaagg gtcctttca acgaggatcc cttcttagag gctttgacta 420
accagtctct tggcaccctt agaatgaagt tgagagcgac acagggatgc ttaacgaggg 480
cgagggaaag gccattaagc tggccaagga cgtggcgcc ctcagttccc agctccagga 540
cacccaggtg agtgtccgtc cacatcatcc aggggacctg ggggggtggcc ttctctgggg 600
caggtccctg ggacctctt gcatccctt tgcaggagyt gcttcaagaa gaaacccggc 660
agaagctcaa cgtgtctacg aagctgctg 688

<210> 31

<211> 455

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (337) .. (337)

<223> baySNP: 8168, A337C

<400> 31
ccccccatac aataacaagat cttcccttccct cagttccctt aaagcacagc ccagggaaac 60
cttcctcacag ttttcatcca gcccacggcc agcatgtctg ggggcaaata cgttagactcg 120
gaggtaggca tccgtggggg ggccgcggct cgggcgtgcg gggagtgtcc gcttctgcta 180
tctgcctctc caaatatccc gactgtgtcc ctggcccccag ccctctctcc acttcggagc 240
actccctctgg cgttggcacc gctgaggaat gggcctggc ggggaggtga agagaagcca 300
ggaatgtttt atgttttccct aatggagagg gggcctmagg agcccccgtgag ctaggaggac 360
acggaaaagg ggattgggt cctgagattg ggtctgtgg gcccaggacg cgttttctgg 420
atgggtctag gatgctcccc tgcgcggga 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
atgcatgtt ccatagattt tntggactgg tgatcgacaa ataccatgaa gatttgagg 60
cctcatatcc cagtggagaaga agcanagtta caggganagt caggaggtat agccacctgt 120
tttagggcct gtaaaaccta cataaaagaaaa atgggcttaa gcagtgaagt ccaaggaaaa 180
atactgccag ggaactggga gatkgactgt tcctcattcc cagcattctg gttccactga 240
gccttagcctc tttctgacat gcagatgaca ctgaaacaca attaaggcaga aatacaggct 300

ggagaggctg aatgcaccag ggtacgagt gcaaccagct gtcaactctt attaacttct	360
gcataaaaca tacctttagt gcggtttgtt atcaattact tgccgaaaag aaacaactgg	420
ggcaaggcaa gaccggcgct catatgaatt agagtgattt gttgatttat cagggcacct	480
gttgtaaatc ataactgttc caaacaatca ctagccgtg cttaatttg taaacaaaat	540
tcttgtcaact gcagaattgc ttctactgaa gatgagcatt tggttcctt tctaaatgaa	600
tctgtttagtta ttatgttaggg aagaatgggg cacacttaa 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 aagaggtcat attaatggga tgaaaaaccca agtgagttat	60
tatatgaccg agaaaagtctg catataagata aagaccctga aaacacatgt tatgtatcag	120
ctgcctaagg aagcttcttg taaggtccaa aaactaaaaa gmctgttaat aaaagaaaact	180
ttcagtcaga ataagtctgt aagttttttt ttttctttt aattgtaaat gtttctttgt	240
cagtttagta aaccagtgaa atgttgaat gtttgacat gtactggta aacttcagac	300
cttaaaaatat tgctgtatag ctatgtata ggtttttcc tttgtttgg tatatgtaac	360
catacctata ttataaaaat agatggatat agaagccagc ataattgaaa acacatctgc	420
agatctcttt tgcaaactat taaaatcaaaa catataactac tttatgtgtt atgtgtaaat	480
ttttaccata ttttttatat tctgtataaa tgtcaactat gattttagatt gacttaaattt	540
tgggctcttt ttaatgtatca ctacacaaatg tatgtttctt ttagctggcc agtactttg	600

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

<220>
<221> variation
<222> (109)..(109)
<223> BaySNP:1862, C109T

<400> 34
ggggaccacc ctctagtgtga ggcccttgggg gatgaagagg gagggctcag ggccccattg 60
cagggccagc ctgttaggggc cgtggggcca cctggatgtg acgtctaayg ctggcggtgc 120
tcacagctcg ccacaggacc ctaaaagccc ctgccagacg agagctcatc tttccttct 180
ttctcttcca gttctgtctt ccattccacc attgctgaat cccgctcacg gggccctgg 240
gctgcagagg gcagatgggt gaggctggc ccctgtctcc agagagctga agagggccct 300
cggcccccacc cacgaggagg acagtcatga ggccgactgt ggagggctc tggacagagg 360
tgtccgggga tccctgagcc tggctgcact ctcccttctg gttctttct tgcgtgcaca 420
cgatcagcta tcgtttacaa agagtccttg gtgtgcctg gttggctgcc caggatggga 480
gctcctgccc ccatcgacata tgtaaacaaa ccaaggtc 518

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

<220>
<221> variation
<222> (215)..(215)
<223> BaySNP:11073, C215G

<400> 35
gctgcgtccg ggccccccggc tgtcgccgcc ctgcgggctc agatcatccg ggcggttggag 60
agggaggcag agagcgggctc ccggagaagg aggaggaaga gccgaggact catcgcttcc 120
gcccctcagc tgtcttagagt cccccccaccc cccccctcccc aaccacccgt tccggagcaa 180
cagccgcctg aggacccgaa gctgcccccc ggacsagccgc cgagaccact gctctctagc 240
tccccggcgcg cgtcccgctcc ctagcggcgc caccggccgc gccggccgcct ctagcggcgc 300
ccccgcgcagg cgccgtcacg acccggtccgc ccctccccca cccctccgct cgccccggcc 360
cgctggctcc gccggccgcta cagctggcgc gcggcgccgc gctacagaga cccggatgtc 420
gttgggcagg aactgcggtg agggctggcg ggccggggag gggccgcccac agatgacgtc 480
actgccttac ccagcttctt tcttcgtccgc tgctgtgcgc gccgcctttg ctttacggcc 540
tggagcacca ggccgaagcc gaagggagcg tccggatccc ggatagcgc caggaccgg 600
gcattcacgt tccggcgcca gggactggac agaatgtgcg gctatttaggt gcccagttaga 660
tcgacagccc ctccgtggcg gcccattggcc aagttagggac tcgaaagcta cccctacggc 720
gtcccgccccc ggagccctgg ctattctacc tgcctgcaga tacaaacccc actccctgcg 780
aagatggtgt acacgcagcc cccggccacag accccgaagct gtccaccctt cttggcgcc 840
gtcgccgtct ggccgcgtgcc cttcgaaccc atgggtggtc ccaggcagct gcccggcc 900
cctaccccg agtcccaactc ctccagagcc ttccctctccc agtgcacccca ggaagcccaa 960
gcaggtgcca cggccacaca cctcgccgacc caaagggcag agacacaagg acgttaccac 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
agccctgtctg tcttgtctga atgtggaaa ggacaaggga ccaccttaggg taggactcac 60
aggcttgttc aggccgagag gggatccag ggtaacagca tcagtcctg ctgtgtccca 120

gattccaggt ctgaggcagc gagtaccact gggatccata gctccggctg gaagaggcag	180
gcccccata caggacttct gcaccagcca tgcgggctc agtccaggca gtcagcacct	240
accctggca ggcaggggtg ggtgccagcg tctccacccct gtgggctgac ctgcacgtgt	300
gtctatgtgt ctgtgtgtat gcacgtgagt gatctgcccc ctgcagccaa acarcaggac	360
ggggcagccg ccatggagat gcagccccctc aagagtgccg agggcggcga cgctgacgac	420
aggaagaagg ccagcatgca caagaaggag aagtccgtgc tgcagggcaa gctcaccaag	480
ctggctgtgc agatcggaa gcgggttag tgcagcatgt gggaggcagg ggacaggcgt	540
cacaggggaa ccccaggcag agccctgccc catgctggc ctcaagttacc tcatctgcaa	600
agtggggggc ttgaatgagt gcctgaagcc caccttttt taccacagca cccagtctga	660
gtcctgtg	668

<210> 37

<211> 555

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (173)..(173)

<223> BaySNP:5245, A173G

<400> 37	
ttagaccgaa tatcggcagt gatagcttat cacttctgt atactctatg cactagaaga	60
agcaagacac tactaatgca gcccaaactc aaggggattt ctttaaggcta taatacatga	120
ggagatggag atcactgggg gctgcttaga tgctgcctac cacaggctac atrgctattc	180
ttttacaatc ttgatttta acttacagca acttgtactg gacagactgg aatagagaag	240
ctcctaaaat taaaacgtca tcttttagatg gagaaaaacag aagaattctg atcaatacag	300
acattggatt gcccaatggc ttaaccttg accctttctc taaaactgctc tgctggcag	360
atgcaggtaa tactactgat ggaatgcaaa tagataacct ctcacacag tgaatgttag	420
cactaacaga ttttactaca aaatgaaatc ccatcactta gatctccctt ctttggctcg	480
taaactttta agtactagta aatthaagta ctagtaaatg agtctaaaa 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

aacaatactg ggcagccttt tttttttttt ttttaattgc aacaatgcaa aagccaagaa 60

agtataaggg tcacaagtct aaacaatgaa ttcttcaaca gggaaaacag ctagcttcaa 120

aacttgctga aaaacacaac ttgtgtttat ggcatttagt accttcaaattt aattggcttt 180

gcagatattt gatacccat taaatctgac agtctcaaattt ttttcatctc ttcaatcact 240

agtcaagaaa aatataaaaaa caacaaatac ttccatatgg agcatttttc agagttttct 300

aaccaggctt tatttttcta gtcagtaaac atttgtaaaa atactgtttc actaataactt 360

actgttaact gtcttgagag aaaaagaaaaa tatgagagaa ctattgtttg gggaaaggta 420

agtgtatctt caatatcatt actaacttct tccactttt ccaraatttg aatattaacg 480

cataaagggtgt aagacttcag atttcaaattt aatctttcta tattttttaa atttacagaa 540

tattatata 549

<210> 39

<211> 757

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (71)..(71)

<223> BaySNP:8480, C71G

<400> 39
 gatcctaaaa gagggtgata gggtcagggg gcttaagttc attcattaaa gttaggatga 60
 ccaatacatt sttacactat tctcaaaaac tttatggact tttctccctt ttcaaaataa 120
 tgttgacttg tgcttatctga aaacacttcc tgcgttcaag actcagcctg caatatgtta 180
 acagccaaca gttgaacaat attctgtgtg tgcatttga gcgcagtaaa ccatttactc 240
 aaagaaaaca aaacccaaaa caacttccc cttcccaa tgaagacagc agaagagaac 300
 taactgattt gtctgttgtc tttcctgtca agatcgccct cgcccttgct ttggtcagcg 360
 ggaaggactt tatgtatgag tcatacataat gttttgccag gggccggagg tcagcggact 420
 ctggattcag ctggtcgata tcactggaga tctcccaa cagtttctcc ttctcggcct 480
 gtggcatccg cccaaacctg atggctatacg aggaagagga atgacaggat gaatcattgg 540
 attactactg ctctgaacac acactgtgct ctcccagccc tgcgttccac acagtagaaag 600
 ccctcctcct ccactgctct tgagtccctgg tttctgtcta ccactttgct catgtttta 660
 tttcacaaaaa gtagcacaga ccatcagtaa aaattaaacc gttaactttc atttttaaaa 720
 gttaatgcat actcctgctg agaaagtcaa agaattc 757

<210> 40

<211> 1014

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (675)..(675)

<223> BaySNP:118 , C675T

<400> 40
 acaaatttta gtcaatitga aaaatcaaaa actataaaaa actggtataac aggttaggca 60
 tccctaattcc aaaaatccaa aacctgaaat gttccaaaat ccagctttc agagcaccaa 120
 catgacacca ccaggaggta attccatacc cgacctcggt tgacgggtcg cagtcaaaac 180
 ttggtttcag gccaaaggca gtggtccaag cctgtaaacc cagtgtctcg gggggccaag 240
 ataggagact cgcttgagtc cagcagttca aggctacagt gagctgttaac ggcaccactg 300
 caataaataa tttattttgt taaaatatta aactacccaggctattta agatgaatat 360

gaaacatgaa tgaatttcat gtttagactg ggtcccatcc ccaagatatac totctctctg	420
tctctcttc tatatatata tattgcaaaa tctgaatcac ttccctgtccc aagcattca	480
gataaggat attcaacctg tattacttct ccccgcaatg ttctctgcag tttacctgtt	540
tctcccacac acttaaatac tatgtacaac atattaatat atgctatact tttaaagttg	600
ctgattaatg ttatTTCTAA cataccttt ttggaaactgt tttgattctt ctgggggtg	660
ctgctatctg cttyttaac attggcactt ttcacagatt tttactttt agaagtagct	720
ttctgttag gttttctct tttggctgtc tttttggtg gctgttacaa aagaaagtaa	780
aagtacacat attgatgaga ttoaatgcta tcccatccca tccctotact tcccctatgc	840
cccttaataa tattagagaa aaccaatata tttggtatca gcaattaaaa attcttttg	900
agagatgact aatataacaac aattttatcc caacacaagt ctaagcatga caaatcacaa	960
tcacacacac acaagagttg cccatatttA ttcaacacta tgataaaact acat	1014

<210> 41

<211> 739

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (120)..(120)

<223> BaySNP:738, A120C

<400> 41	
tcgagctgg tacctgccccat cttggcgctg ctcccttcata acggccacttc cactcactgc	60
caccaacacc aacatgaacg ggagctcaac agcttccact aggtgttcat tgagaaggm	120
acatttcctct tcacctcaga gttgggtggg gaaggcccac ccagataaga tctgtgacca	180
gatcagttag gctgtccctt atgcccaccc tcaacaaaat cctgatgcc aagtagcttg	240
tgaaaactgtt gctaaaactg gaatgatct tcttgcacgt gaaattacat ccagagctgc	300
tgtgactaa cagaaaatgc ttctgtgaagc tattaaacac attggatatg atgattttc	360
caaagggttt gactacaaga cttgtaatgt gctggtagcc ttggagcaac agtcaccaga	420
tatttctgaa ggtgttcatc ttgacagaaa tgaagaagac attgggtttg gagaccagg	480
cttgcgtttt ggctacgccca ctgtatgaaac tgaggagtgt atgtaggcct ttaaccattg	540

tcttagcata caagcttaaa gccaaactgg cagaactacg ccataatggc actttgcctt	600
ggttatgccc tgattctaca actcaaggta ctgtgcacta tatgcaggat tgaggtgcta	660
tgcttcccat cagagtccac acaattgtat atctgtttgg catgattaaa aggtcgcttt	720
ggtgagatga gggatgcccc	739

<210> 42

<211> 3350

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (3116)..(3116)

<223> BaySNP:8148, C3116T

<400> 42
ggctccttac atggttaagaa tcaggatgtt gtaacttggt gaaaaataac tttattttat 60
tatTTTcat gttgttatctg aatcttatttgc tgcaGccct tatagattgg taaaatatttg 120
agcagttata tattgataacc tttaatttat agattgcctt tgTTTTTATT cactagtgtta 180
attaaggaaat gtttagagg gaacagataa tagtagtaca tGTATGtGat tcaggTgctt 240
tcaaATgttc agattacttc ccagtagtaa atamagcttg aagatagtaa aacaggattg 300
caaattcagt aaataaaagct ttaagatagt aaaataagat tgcaaattct ttcaGatcca 360
ctttataaga gaggctatgt atgagatctt tattttatttc tagttgacct cctttcttt 420
tctttttttt ttTTTTAAGC gatgaggTct cgctgtgttg cccaggctgg tctcaatttt 480
gctgggatca ggcaatcctc tgactttggc ctccTTgaag tgctggcatt acaggcatga 540
gccactgtgc ttAGCCCTGT agttgatctc ttttGAAAG gaacagactc acttatgcta 600
cttctagata aataagattt agtGAAAACG tatacatTCG tGAAGACTG agataagaag 660
ccattaggca caggacttt ggctctacga gctggcgTct tgctttactt ctcccagagg 720
tcatacagtc ttTCTTTAC ttctaaCTTt ttccTatggc catgacaAGC ataactctt 780
atgtcaattt accccCTgtC attaagaggc tcagctggc atggTggctc ttgcctgtaa 840
tcctagcatt ttggaggcc aaggcaggat tgcttgagcc caggagttca agaccagcct 900
ggacaagaga gtgagaccca gtctcaacaa aaaatttaaaa attttagacag gtgtgggtgg 960

gtgtgcctgt agtcctagct actcgagagg ctgatgtggg cagatcgaaa gagcctggaa	1020
ggttgaggct gcattgagcc atgattgcgc cactgcactt ccgttcgggt gatggagtga	1080
gaccctgttg caaaaaaaaaa agtctcatgt cttggaaatca gattggtgca gtagggaaat	1140
tggccccatg tgtctgtttt gttaactgtt tcatagggtt ctgaacgact gtatgagttt	1200
cctgttgctg tttgacata gtactgtaaa cttagtggtt tttttttttt tggacggag	1260
tctcaactctg ttgcctaggc tggagtgcag tggactatc ttggctcaact gcaacctctg	1320
cctcctgggt tcaagtgatt ctccctggctc agcttcccga gtagctgggaa ttgcagtcgt	1380
acaccaccac acccagctaa tttttgtat ttttagtaga gatggggtcc caccagactg	1440
gccagcctgg tgtcaaactg ttcttttttt tttgttatgt agaggctgat tatcttttc	1500
attattgaag acatttttaa aaaatgagca actttattat ttttattaac ttttgggttt	1560
gttgggggtt tggttttttt tgagacagag tcttgctctg tcgcccaggc tggagtgcag	1620
tggcgcgatc tcggctcaact gcaagctccg cctccgggt tcacgccatt ctccgtcctc	1680
agccacccga gcagccagga ctacaggcaa ccgccaccac gcccggctaa tttttgtat	1740
ttttagtaga gatggggttt cactgttta gccaggatgg tcttgatctc ctgacctcg	1800
gatccaccccg cctccgtcctc ccaaagtgtt gggattacag gcgtgagcca ctggccctgg	1860
cctattttta tcaacattct aaatagtga aacagaagta tataaagtag gaagtgaaag	1920
agtgcacgtt caaaggatcg cttattgtat tgctgtctag gtaacagcaa tgtaccaatg	1980
ttaatgtccct gctttgata ttatattgca gctattaaag acgtcaactac tgccgcaagc	2040
tgagtgaagg actgtggact tcatttttatt aatttttaac tttttgaaa tgagatctct	2100
attgctgagg ctgagtgcag tgggtgtaat acagctcaact gcaagctcgaa cctccctggc	2160
tcaaggatcg ctcccatctc agcttcccaa ctagcaggga ccacaggtat gcaccaccac	2220
acccggctaa tttttttgtt tttttagag atgggtctt gccatgttgc ccagggttgg	2280
cttgaactcc tggactcaag caatactctt atcttggctt ccaaagtgtt gagatttcag	2340
gtgtgagcca ctacatctgt ctccatatac ttaaaaaatt taacagttt attatattca	2400
cacactatac aatttactca cttaaagagt acaactaaat tatttttagt atattcacgg	2460
aattctgcaa ctgtcattac aatcagttt acaacatttt catccccaga agaaaccctg	2520
aacctatggt ataatttagca atcattcccc atttcccttc ctcacccac cctctgtgt	2580
atacaaccag taatctactt tttgttccca tagatttgc tatttgcattt atttcatata	2640
aataaaaaaca tacaatatgt tattttttt tgggtttttt aagagacaga gtcttgcact	2700
gttgcggcagg ctgaaatgca gtggggcaat catagctcac ggctgccttg accttctggg	2760
ctcaaggaaat cctctccacct caqctqagaaq ctcttqagta qctqagacca taggtgtgt	2820

ccaccatgcc	cggctaatta	aaatttttta	aaaaaacatt	ttaaaattgt	ttatttatga	2880
atcattgcaa	agaataaaact	gttatttatt	tatTTTATTa	gagatgagtt	ctgttttac	2940
ttttgtcatt	tatactctca	tacTTcagg	ctctctttt	tttttttgg	cagacagttt	3000
cactctatcc	cccaggctgg	agtgcagggg	ctcaatctca	gctcattgca	acctccacct	3060
cctggattca	agagattctc	atgoctcaac	ctcccgagta	gctgggatta	acaggygtgc	3120
accaccacac	ccagctaatt	tttgttattt	tagtagagat	ggggtttcac	catgttgcc	3180
aggctggtct	caagctcctg	acctcaggtg	atccacccgc	atcagcctct	caaagtgcta	3240
ggattacagg	tgtgagccat	cacacctggc	cgactcatat	ctaagaaggc	tttccccac	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	tagtgcact	60
	tttgtacttt	tatgttaatta	gcattaaaat	aatttccaca	gcagctattc	tctatttcat	120
	aagatctcta	ccaaggctcc	tagaacattt	caaaaaaccaa	aaacttgcca	agaatatgg	180
	aaaaaccatc	aaggaagtca	taacctttag	attgaacatg	ctgaatttac	gcctcctgg	240
	gacagctgcc	agtcagagtt	gargcaccaa	gaagcagagc	cacaccagac	ccagagggtg	300
	cagacagcag	agtatttctg	ctctgccagg	ctcagtgagt	cacgcatttg	gcctcctcca	360
	ctaagatcat	gtattctacc	agatttcgat	tcatggagtc	caaagatgaa	tgaatcaaac	420
	actgcttaag	ggcaatgtat	acattggat	tcctcccac	ctctcccta	agggtttag	479

<210> 44

<211> 637

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (289) .. (289)

<223> BaySNP:533, A289G

<400> 44
ggctgagcag agcagcacag ccgcgcagct ggcccacatc ctccaggago cccacttcca 60
ggttcctggc tgcttagggct ggggtgaggg agcaggaggt gggtgactg gggcatgctg 120
ctgttggatg ggccagcagg aagttggatc tggatggga agagacccgg gacactgccc 180
cattgtccct tctcttccca ccaccccccgttccctg gagacgcacg actctgtggc 240
ctcaaagacc tatgagacac cacccccccag ccctggcctg gaccctacrt tcagcaacca 300
gcctgtacct ccogatgctg tgcgcatggt gggcatccgc aagacagccg gagaacatct 360
ggtgaggact gggcagggcc agaggtggtg ctggtgaggg tggggggatt gagaataacc 420
aatgaacgga caaaaaaggc caagtgtggt ctgaagatga agatggggcc agctttgtgc 480
agggaaaggat tgatgcagca aagggtcggg ggaagaccca ggagaccata gacactgcac 540
acacacctgt gtccgcacct ctccagtcgt cccacctctc ccctcattag tacctgtgt 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 ggaggctcg 60
agaaataact gcctttaact actgtcaggg cgaagagcag gggcgagcg ctggccggg 120
gagggaccac ccgagctcg acgggtctg gggctgcggg gcagggctgg cgccggagc 180
cttagctgca ggaggtgcgc tggcttcct caacaggtgg cggcgccggc cgccggaga 240
gaccccccct aatgcggaa aagcacgtgt ccgcattttt gagaaggcaa ggccgggttg 300
tttatctgca aggttaagcgc cccttcgttc gaggtgttgt ttaattgtct cattttgtt 360
gaaatcctgc ggtgagaaac cagtcgtgtt gagaacaata aaagacccaaa aaacgatcac 420
caaaaccaac tgtcctgaaa gctactggaa akttggaaaa tgcattgttt gattaaatgt 480
cttcattcaa gacactggca agttaactta ttttagttgtt gccgtgagct ctgggttgat 540
tgtgctaata tgaataactg aaaaacattt tatttcctt tggtttcctt cgatggactt 600
ccccactatg ggtgaaatga caatgg 626

<210> 46

<211> 2246

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (1960)..(1960)

<223> BaySNP:5717, A1960G

<400> 46
tcactggaaa aaggaattct gattgttcaa aagcacagga tatattaagg gcctcatata 60
atgcctggca cataagagac ctcagcaat tacgggcatt catattatgt ttatacagt 120
aaggcatcaa gttataagc attctttttt ttcttttggg tagactgaag ctcagagagg 180
ttgagtggct tacttaaagc tgcacagcta ttagtaggca gatcaagatt agagttcaga 240
acttctcaact ccctgccag tttctgtttt ctttaccctt tgcctcttcc aagttgtggg 300
tctgcggcc aggtgggagg tgctgtctgc aaagggttcc ctttcttctt tggccactat 360
ctggctgggg agaggcctca octagatgtt gttgaaggcc tggtagcc gctttattgg 420
ggattttctg gcgatgagaa cgtgtgaatg tctggcctt tagtcaactc cotacaccc 480
tgagagtgtc agacaagaga gcccattcaca ctggtggttgat tgcaatctt gcctctacca 540

ctgcttagct gcctttcctt agggcaagtt acttaatggt tctgtgactc agtttcctg	600
tttgtaaaaa gtgaaggta atagtaccca ccatataggg ctgttagaat ggagtggaaat	660
aattcatgta gaataagtat gtataacagt ggctaaaaca tagtcaggct gggcgccgtg	720
gctcacgcct gtaatcccag cactttggga ggccaaggca tgtggatcac gtgaggtcag	780
gagctcaaga ccagcctggc caacatggtg aaaccccgtc tccactgaaa atacaaaaat	840
tagctggct tggtgtgggg tgccctgtaat cccagctact cgggaggctg aggcaggaga	900
atcacttgaa cccaggaggc agaggttgcg gttagccaag atcacaccac tgcactccag	960
cctggcaac agagtgagac tccgtctcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaata gccagttgcc	1020
tagaatagaa ccaactaaca gtggtttat tttactgca aaaaataaaaa ataaaaatag	1080
gagtagtgca agcaactggc cacatcacta caaaacaagt gtatctcagc atctccacg	1140
agaataccac tcaggtcaaa acatgatata gtgaagtggg gatgaaaagg atccaaccat	1200
gggcagaacc tggggtctgg tgccagtgg gacagccccca gtgtctagca tgagacacgg	1260
ggaatgttcc gttggagggt gggtatgtg actctcctga aagcttccct ccctccagtc	1320
cagatggccc ctccatccct caacgtgacc aaggatggag acagctacag cctgcgctgg	1380
gaaacaatga aaatgcgata cgaacacata gaccacacat ttgagatcca gtacagggaa	1440
gacacggcca cgtggaaggt gagggcctt gcccaggag gggagaaaca ctggggaggg	1500
cgggagaagg gaaagcaacc agaggcatto cacctgcaag gcgtcgccctt cttggcaggt	1560
gaccagttag aggttagccac tggacgtgg tgcactact gctgtgtggt cagcaggtca	1620
ctgtcctgta tttgggtgaa gtaactgagg tttggaaaag tggcgtggct tggccaacgt	1680
gaacagctga ccctgagtc ccaggcaaca gaagaccctc tggcagggg ggggttgaaa	1740
ggccactggg aagaaggaaa tcaaaagtca tgaaagttt ggttatttc ctcagaggaa	1800
tctcatctgg acacacatgg aggctcagac agagctgtt ctaatgagtc ggggtgcgc	1860
ccaggccagg gctcggtccc ctgcctccac agagccaga acagaaacca cagaaccaac	1920
cccacacctt cagtctagaa atggggcaac tgaggctgr agggaggtgg gccagtggtg	1980
gagccaggag cgggcctgg ggtcctgaac ccccatctc agggtccaga gtccagtcgg	2040
cctgcactgc gttcctaaaa aggccacaat atgggtgcaa gctgccccag aagggtggg	2100
agctgagaag gctaaaata ggggtggaca ggtggcttca gggttctgg cctcagtgtt	2160
gtcaatgtca ggggctgcac tgacaggtgg agtccccgtt gccatccgaa gtgctgtccg	2220
tgggtggcc ctcagggagg 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 gttattggc tcagcagatc tattcactgt gaaaatata 60
aacgatagag cagggcagga ctatatttgc gccttatagt ctattcttat caaaatgtt 120
cttttggata taaaataata tccacgctga ttctgaagat ttgaatgccc ccagaaaata 180
tttaaatcta agagaaaagg aagaaaagaac agccggttt ctggctccag tcaaaaaacac 240
tgttttggac acataagtct ctttctccca gtcttacactc catccagttt ataaaaccggg 300
cyacatcctg tccccaccagt ttgggttagc ccgcggacac tgggtaatgc tcctgagccc 360
gtgacagcca gtccaccacaca atgacattgg agtctggttc tctcttgtac agggcgccca 420
caagttttgg cacccaaactc tcatacattc ctgttacactg aagatgtga ca 472

<210> 48
<211> 590
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> variation
<222> (377)..(377)
<223> baySNP: 11558, A377C

<400> 48
gagttcaaga ccagcctggc caacatggtg aaactgtgtc tctactaaaa atacaaaaat 60
tagccaggca tgggtggcacg tgccctgtat cccagctact cgggaggctg aggcaggaga 120

atcgcttgaa cctgggaggt ggaggttgca gtgggctgag atcacgccat tgcactccag	180
cctggcgcac agagtgagac tctgtctcaa aaaaaaaaaa aattatgaaa aaagttatgg	240
gattaaagaa agtcaggata aaaatttaa aaagcaggcc actgtcagca aagcctggag	300
aagtgggccc ggaggctccg ccccatcat gtgcctgccca ccccttccca gtcatccctt	360
tactcttaca gtagcamata agacccctgt ctaatgggg gagacaaaatg tgtagaccct	420
tagccaccc ttccaggcgt gactccttaa atttctggat gatgatgatt gttatttaat	480
agccagaggc tcataataatt ggccttttgaagaggcct catggcctcc ttactctcac	540
caaagcaatt ttccctcag ggggctccc atcttcttac acagagaggc	590

<210> 49

<211> 603

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (113)..(113)

<223> baySNP: 10785, C113T

<400> 49	
caatataatt gggactaata gttaatactt caaccgcata cacagattca tgtcctaata	60
ttgatgtata gccaaggect ttoatttgag cctaagtcta ctgcattatt aaygatttac	120
aggttcaatt gtttaaagtg gaataagaat ttcaatctat tggtataaca atatatgagt	180
gtaaaaatcttcttata tctgatttcc cctccctaca gtcttttat tgctgatctt	240
acaactaatt ccacagcaat gtttaatga ctcatctta ttgaatcaaa gtgaagtgt	300
tagcattcag ctaaagaaaa gatcatagcc cactggggag attaggaaag gcttcacaga	360
agtggcattt gagctacgcc atgaagataa gttcctaagt atatctcaga ggcaataacct	420
taggcaacaa aattatctgt ccaagtgacc tccatggat ttccccctcca gcacccat	480
ctacccctcaac tacgacgtta gcttctacca tgacgaggac agtacctgcc accacaagag	540
ccccccggac caccgtccac agatccaccc 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
ggcagtccg tatgggttg gttatggato tgggtggta agtgggtggat atggtagcag 60
aagggttctaa aaacagcaga agagggctac agttcttaag aggggagaga gcaagaagtt 120
gttaggaaag ctgcaggta ctttgagaca gtgtcccaa atgcattttaga ggaattgtaa 180
aaatctgcac cagaaggaac gatgatogct agtcataaaa gttactgcag cttaaacggg 240
aaacccttct tgttcaggat tgccatagcc acagtttgc aaaaagtgcag ctattgatta 300
atgcaatgtt atatcaattt gatgtacatt tctgaggtct ttatctgtt gtagctttt 360
cttttcattt catcaggat attgcactgtt aaattgttgtt agtgttacca gaaakaaaaaa 420
atthaargaat tttaactttt tcaaaaaaaaaaaa gaaaagaaaat 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 ttcctaactc ccagtgggcc tgaatagaca ctggccagat tttcaaagta 60
gcttcgttcaa gatggatgat gatctgttta gaatgatcca ttcacctgtt ctgtttcagg 120
gtccaaatca gtatcataaaa aacagggctg ggtggggagt ccattgtgt catcggttct 180
actaaagggt acagaaaaacc agccccgatg ytggcatgga ttttgcaat gggcagaatg 240
aatccctgttag ggacacccttt tcgctctggg ttgtgagaca aggacaagtg tttttggcc 300
atgcagatgg ggagattccc aaagccctgc tttgtgtaga cttcagcttt gtgttgagct 360
ttgaggagta attcaatgtt 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 tttggttta taacctttaa aaggtgagtg agtccaggc 60
ctggtaacc ctttatccag ggcaaaggga agtagtaatt tgctgcctca ctcacgtagg 120
tataagctag tttatggta taaaataagt tcacttttc tcttttagagc aataatttta 180
ttccttgaga aacagttgyc ctgtctgc tccttgttc ttctcctgag ctgaggctcc 240
tgccctgacc tttctttta tagaataaaa ggaacataga taatttaaag acagacggga 300
tctctgagat ctactaattt aatttgctt tgttttcag gaatgagcaa ttggtgactc 360
agtgagttag agcattatca atgcaccagt aaaagattt gtattagaat cccagtttc 420
ctgcttggtg gttcagtgaa ataccctatac ctata 455

<210> 53

<211> 618

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (93)..(93)

<223> baySNP: 9940, C93T

<400> 53	
cagcatotcc tggaagaaca atttottcca ttctccagca accttgccca cagacagtgg	60
ctttcttcag aatccaaaag aattctgtta acyacctatt gggccctgac tgattactc	120
tttcttcat gcacttatgt ttgccctgaa cccacagata tttatccac atcagccatc	180
aatgaatct tcagagaagt tcaatttca tgaccattct gaataaaaca catgactact	240
atagtagaga acttatttgg a taaaatttct aatcacacac acttcccttc accttcagtc	300
aaaaatcata gcaaaacact gtgaaacaaa gaggagaaac agcactttaa actttgc当地	360
ctgtattaaa tgattatata atacaatgac cccaatgttt ctgtattcac aaaatgc当地	420
aactcactcc gctatttctg acaatgacag acttagaaag acaaaagagg ccaggtacgg	480
tggctcacac atgtaatccc agcactttgg gaggccaaagg caggcagatc atgaggtcag	540
gagactgaga ccattctggc taacacggtg aaaccctgtc tctactaaaa catacaaaaa	600
attagccggg catggtgg	618

<210> 54

<211> 582

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (194)..(194)

<223> BaySNP 2353, A194G

<400> 54	
cctccacagt atacagaaga cgacgtgaaa tttgatctgc aagaaaaactg agtccatatt	60
cacatatgtt tcaaatttgc acttcattta gaagtgtctg tcatcaagta cagcactgaa	120
ttgaaaactga aaacaagagt caagaaaagag caaagtgc catcttata ttcccacatga	180

atcctttccc tttrtggtct tatttgttc tcctcagaaa agacaaaaag ctgagctgta	240
taaacacctg tgggctgggg gttgaggat aaatgagggg cgaatggaa gctgaaggaa	300
ctgttggtca ggtagaaatc ttcccgatg cactgaagga aacacacttc atgtttgacg	360
taggaggtgc caccacacaa aacgtttcat ggaaggattt aaaggatctc atgatttta	420
gtattccaag aattttcttt caccaaggc gatataatat gggcattca tactgaaaga	480
aaaacaaaag ataataagag tttaaaaatt gcaaaacttg gagtgtagt 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 agagtggaga gggagggta cttgagccca ggagattaag gctataatag	120
tgagggatga ttgcaccact gcactccagc ctgggcaaca gagtgagacc ctgttgtctaa	180
aaamaaaaaaaa aaattattaa aaaaaaaaaa gttttcttaa gagtccagac ttgtgaattt	240
ccagattagt gtaattttta aaatatgttt ctattataaa ttacccatac tcataaaaat	300
ataaaatcaat ttattacacc ctctagaatt cactattaat ttcaacatt tttttcattc	360
tttttccatg catatttttt cacaattcta tgcatasttt tgcatataaa aatatttctc	420
aatataaaaat cttttcaag gccaggcgca gtggctcatg cctgcaatcc cagcacttta	480

gaaggccaag gcgagcagat cacttgaggt cangaattca agaccagcct gaccaacatg 540
gtgaaaacccc ttctctacta aaaatacataaa aattagccgg gcatggtggt gcgccctgt 600
aatccc 606

<210> 56

<211> 525

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (210)..(210)

<223> BaySNP:1757, A210G

<400> 56
vttcttggaaat gcctcttttg gcacccctgc cccaacaggc tgctggatc tgcacgtgga 60
atcacaggc tggttgcattg caacggcaaa gggcatgctc ttctgcctgg gggagggcct 120
cttgtccctc ccagcaggc tcgggacagg gctggcagcc accccagcac ccaaaataag 180
atgacaaaca agagggaaaca aaccaaaatg raggagagcc atccgggctg gaggagggca 240
gaggctcccc aaggggatct ggggagggct tcaacttatg aatgcattcag gccttggaaag 300
acgtggatgg aagaggcgag ggcaaaagga agagatgagg ggcattggaga gagactcagg 360
gaagaaggag aaagagcaat catgcagctt gggacaaatc ttttggct ttatcagatt 420
ctcagtcaat caattggtgt ttgctagaac cggggtaacgc aggggagtgt tgaagagaga 480
gtgcgcgcgc gagaagagag agatcaagag aacgggcattc gccag 525

<210> 57

<211> 663

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (284)..(284)

<223> BaySNP1524, A284C

<400> 57	
ggtgtggtgg cacatgcctg taatctcago tattcaggag gctgaggcag gagaattgt	60
tgagcctggg agacagaggt tgcaagtgcgc agagatcgcg ccactgcact ccagcctggc	120
cgacagagcg agactctgtc tcaaaaaaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa agaaaaagaaa	180
agaaaaagaa aaagaaaaagg aaaaaagaaaa ccagaagtag gagcagcctg aagaaaatgac	240
aggaggttga ttcccactg ggagccctct caaagccac acamccgcct gcctgggta	300
acagtatctc ctggacatc ctgcaccctc ccaygctccc ccctccctac agtagtgaaa	360
gacctaggca ggatgacccc agtcctctg tgagaatttc acaccctagt gtgaagtcat	420
agccttgtaa ctttcccttt aagaactgtc agagctgggg aggctggcca agctcaggct	480
ggaggtgggg acagagggaa gaaagaaaaaaa aaaaaaagag agagagggcag gaaaagttt	540
ttcagaggaa aatgcagggt ttgccttca ccctgacgtc agatcttgct ttataaaaac	600
ccccaaaggct gcggagaagc atatctggtg ctccctgatgg gcccagtc tggcccccagc	660
tcc	663

<210> 58

<211> 921

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (133)..(133)

<223> baySNP: 4912, C133G

<400> 58	
cctttcatttggggctg cggggccaggc ttcaactgagc gtccgcagag cccggggccag	60
agccgcgtgt ggargggctg aggctcgctt gtccccggcc cccggggcgg gcccggggcg	120
gggtccccggc ggggggggagc catgcgcggcc cccctttttt ttttaaaagt cggctggtag	180
cggggaggat cgccggaggct tggggcagcc gggtagctcg gaggtcggtgg cgctggggc	240
tagcaccagc gctctgtcg gaggcgccgc ggtaggtgg accggtcagc ggactcacccg	300

gccaggcgcc	tcgggtgctgg	aatttgatat	tcattgatcc	gggttttatac	cctatctttt	360
tttcttaaac	atttttttt	aaaactgtat	tgtttctcg	ttaatttat	ttttgttgc	420
cattccccac	ttgaatcggg	ccgacggctt	ggggagattg	ctctacttcc	ccaaatcact	480
gtggatttt	gaaaccagca	gaaagaggaa	agaggttagca	agagctccag	agagaagtgc	540
aggaagagag	agacggggtc	agagagagcg	cgcgccgtg	cgagcagcga	aagcgacagg	600
ggcaaagtga	gtgacctgct	tttgggggtg	accgcccgg	cgcggcgtga	gcctcccccc	660
ttgggatccc	gcagctgacc	agtcgcgtg	acggacagac	agacagacac	cgcccccagc	720
cccaagctacc	accttctccc	cgcccgccgg	cggacagtgg	acgcggccgc	gagccgcggg	780
cagggccgg	agcccgcgca	cgaggccggg	gtggaggggg	tcggggctcg	cggcgtcgca	840
ctgaaaacttt	tcgtccaact	tctggctgt	tctcgcttcg	gaggagccgt	gtccgcgcg	900
gggaaagccg	agccgagccg	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	tccctgtgtc	ccctgacccc	tggcctgcgc	tgtttatgtc	60
	actgtctgt	tcaaatgaac	tctccccc	cgctcaaatt	tgcacatttt	aacagggaaac	120
	tttatctcac	cagggaaact	ggaaaaacca	tgtcacttcc	caagtattag	aagagataac	180
	gggacaagca	gatccaggaa	aacaaaacccg	ggatatgaaa	tcccagccccc	ggggctggc	240
	aaggcgggc	gacattcacg	gcagctcagc	ctcagcctga	ggacaggaca	gacgagggt	300
	gagtgygtaa	gtctaacaag	gtggcccas	gctgacaggt	tggacacaga	gccagacttg	360
	tgtcccccycc	aaccagaaga	gggtccagc	ccacagtccg	cctggaggcc	ttactgcagg	420
	aggtgtctgg	gagcccacag	tca	gctgg	ctggaggtgc	ctgggcagag	480

ccctgagca ggcagaaggt gggtagtgg aacccagagc agtcagttt cagcacctga	540
gaagcaggct gcctggga gggtaagc tgaagctct gaaagcaaac taggcctcaa	600
gccaggtctt caccctccat cgagggcct gagcctgtgc ccactaggc cgctgaaaa	660
gaacaccagt gtccccagcc cccacggcca gtaactccca ctgccttcgc ccagggtct	720
gaccatccac ctctctgcag acagggccag gcccgtctca gccccacctc ggtctgaaca	780
tcccgccag cccaggaca cagctggtgc ttaatgtttg ctggaattaa gatgcacagt	840
ggggccaggc gcagtggctc acacctgtaa tcccgact ttggaaggca gaggcggcgc	900
gatcagctga gggtggagt tcgagaccag cctaaccAAC atggtaaaccccgctctca	960
ctaaaaatgc aaaattagcc aggcgtggcg ggcacctgta atcccgacta ctcagaaggc	1020
tgagggcagga gaatggcgtg aaccgggag gcggagottt cagtgagctg agatcgcc	1080
accgcactcc accctggcg acagagcgag actccttctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1140
aaaaagacgc accgtggat tttgcctcc ctggttcaca ggtgaggaaa ctgaggccca	1200
gggagtgggt aacactcgcc tcattccaag gccccaaacc caccagaact gccccaccc	1260
gtccatacct tcctttta gacagattt ctgcgttccccc cccaggctgg agtgcagtgg	1320
cttgatctcg gtcactgaa acctccgcct cctgggttca agcaatttctc ctgcctcagc	1380
ctccccagta gctgggatta cagggcccg ccactaatcc acctaatttt tgcatttta	1440
gtagagactg ggttcgcca tcttggccag gctggctca aatctctgac ctcaggtgat	1500
cctcctgcct cggcctccca aagtgcggc attacaggtg tgagccccac ccacgcccag	1560
catgtccatg ctttatTTT tattttttt tttatTTTT gagacccagt ctcactctgt	1620
tgccccaggcc agagtgcaggc ggtgagatct tggctcaactg caagctccgc ctccgggtt	1680
cacGCCATTc tctgcctca gtcctcatgag tagctggac tacaggtgcc cgccaccacg	1740
cctggctaat tttttgtat ttttagtaga gacggggTTT cactgtgttta gccaggatgg	1800
tatcgatctc ctgacccctgt gattcacccca cctcggtctc ccaaagtgcc aggattacag	1860
gcttgagcca cogcgccctgg ctttcttctg cctcagcctc cggagtagct gggattacag	1920
gctgggcacc accacaccag gctaattttt gtatTTTtag taaagatggg gttcacat	1980
gttggtcagg ttggctcga acctctgatc tcaagtgtatc ctccctgcctc ggcttccaa	2040
agtgcgtggc tcaggggtgt gaaccaccgc accccggctg tccatgcctt tacacgcct	2100
gcccaggagg gaagtccatc ccgaacacccc ccaacgtgtt ttatcaaag caaatggca	2160
gaactggca gggagggcc cccacgggtt cagaaccacg cgtctggaa gggcctgcga	2220
ggtcctgtg atccggccgg cctcccgcat ctggccacct tccctggcca gggcagacgt	2280
ttggaatctt ggttgtcaact tccctccacc ctgaccctgc tgcccccgag cacagcctgg	2340

gactccccggcc cgccggaaac tccaggcctt tggtcccagc ccccacaggg attgccactt 2400
 tccccatcct gtcccccttcc tgccccccggcc cgagcttcct gcggggccag ctgctctgca 2460
 tccatcccggt tcgaaccatg ggagcgcttg cccgcagct gggctggcgc caggaagccc 2520
 ccagggagggc caatgcggc aacacccagc tccagggacc cacgagctcg acgtcacgtc 2580
 ccccgctggc cagctccagg gacccaggag ctgcacgcca cgtccctcgc tggctcaaac 2640
 gagggcggtg ggaaggaaa gggtatctc cctgcctgag gccacgcagc cagcctctgc 2700
 cccagcaag ctgccccaga cccaggtgga tgcccaacc tgatctgtcc cgtccctgcgt 2760
 cccctcaaa gcatgttggg tcctggcctg cccggccac gcatctccct caaagcacac 2820
 tgacgactct tcccaagcca caccctcccg ggagccagcg gcccccgagg ccccacccag 2880
 cccggtggca cccacgtgc agccccacc tggacaccga gtcctccagc agccgtgtct 2940
 totgctcgtc gtctgcatac tgctctca ggtcctcatc ccctctgag gccgaggacg 3000
 ggtcccctc cagcagccag cgctcccgca gtgccttgga ctgagcagca g 3051

<210> 60

<211> 538

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (181)..(181)

<223> BaySNP:8816, C181G

<400> 60
 gaaaagggtg tagcacctgg gaaaggcgat caactccag tcagggagcc cacggtgata 60
 acaccagtca gacgatcaca ccatggagg gtccaatgag atccaatgga aagacttaga
 acatctaagg ttggggagg tgcaaccttc tgctattcag ccctctgtct ccaagcggaa 120
 sctttttct caggaggtaa tctctaataa caagcagagt gccccttgga gcctctcgc 180
 tggtatctca gtgcctggac agagggggac acaccacagc acaaacacgt ggcacagact 240
 caatcccaac acacagccag tcaacgagcc tctggccctt tcctctgggt cctgatacag 300
 agctggcagc gagggccctt gaagaggtta cagggagccc aaggaggtgt caggttagagg 360
 420

cagcaccagg tcccgaggg acagatgagg gatccctagt aaacagctcg tggacgcact 480
tgacttagcag ttcgaaagca aaaagagatt cggattacaa gagactttc 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
acatccrttt ttcttttca gaacaataaa tctgagaaac mctgtgtcc agcaggtgct 120
ggagggaaagg aatgaggtcc tgtgcgtttt gacacagaag atcacracga tgcagaagt 180
tgtgatctct gaggcacatgc aggtcgagga gaagtgtggt ggcatcgtgg gcatccagac 240
caagacggtg caggtgcgtg cagtcgggtc gccatgcgtt catggctgag cagtcctgga 300
gacccttggtt gggggccctct ttgggtggtg tcttcattag tcaggactct ttctgttagca 360
agttaacaga aacccaactc acgttgtctt aaatgagcaa gagtgatttgcgtcatgt 420
ctgaaaacact tggggaaact ggctccagtc actgctggat ccaggccttg aggatatagg 480
gagctgcttt ccctgggttg atgccctctc agatgggtc tccctatggt gctggcagct 540
ccaggcattgc tcttgatttg ctgcaactcc aggggtgagg ggggcctagg actgggtctc 600
accagaccgt cccggatat gttcattctt gaagcaggc aggttgcag geactcgaat 660
ggcccgaggcg ggctggcgtc aggtgttctt tctgtggcg cagatgttc cccaaagaaaa 720
tgaacacaca gcactgatca ggc当地atgc agaaaatccc tagagccttt caagctggc 780
tttacaatga ttacttgaa tagctgtgc aaatccttt tggtttagt tag 833

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

<220>
<221> variation
<222> (479) .. (479)
<223> baySNP: 2463, C479T

<400> 62
ggaaacccccc gagcgcoctg cagacgcagc agccctttga ggggagggtc tcccccacct 60
cgggctggac aaagacagct ttccccacg tccctctggg ttctcttagag caacagcaat 120
acccgccccg caggggtgtg gcttagagcc ccgcacccac tgcgcgcgcg gcgggcctga 180
cttctagcca cgggtctccg cagttggccc agcgcttcgg gcgggtgttc acgctgtacg 240
tgggctcgca ggcgcattgtg gtgtatgcacg gctacaaggc ggtgaaggaa ggcgcgtctgg 300
actacaagga cgagttctcg ggcagaggcg acctccccgc gttccatgcgc cacaggac 360
ggggtagtc cgcgtccctg gcacggagcg gggggtagcat aacacgcgcc gggacagtta 420
cgggcgctag ccacgttggc gatggccaaa taataaacta acagtaatat tatagtaaya 480
gcatccgaag gatgagatca ggattagggc gatggccccc ggcgcgttgcc tgccggagcga 540
ggcgactga gtcgcggcagg aatccggcct ctcggcgact gtgcgggaga gtt 593

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

<220>
<221> variation
<222> (187) .. (187)
<223> BaySNP4527, A187G

<400> 63
 gggtttcctc tgcccaatcc tcccaccccttc ccattcaaac ttaaactcgaa gcctgctgtc 60
 ctccggccta gcattgcgtt tgccatggct gtcagtgtatg ctgacatgcg aaagcagata 120
 aagcatatga tggcttcat tgaataagaa gccaatgaga aagcagaaga aatagatgca 180
 aaggcaraag aagagttcaa catagagaaa ggtcagcttg tgaaacccca aagactaaag 240
 attatggaaat atcatgagaa gaaagagaaa cagattgagt agcagaagaa aattcagata 300
 tccaaatttga tgaatcaagc aaggctcaaa gtcctcagag cgagagatga ccttatcaca 360
 gacctactaa atgaagoaaa acagagactc agcaagggtgg taaaagatac aaccaggtac 420
 caagtgcgtgc tagatggact ggttctccag ggtttgcgtt accatgtggaa gcaccgaatg 480
 attgttcgtt gcagggaaaca agaccccttctt ctggtaaagg ctgcggtgca aaaggcaatc 540
 cctatgtaca aaattgccac caaaaacaat gttgatgtcc aaatcgacca ggagtcc tac 600
 ctgcctgagg acatagctgg tggagtttag atcc 634

<210> 64

<211> 586

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (274)..(274)

<223> baySNP: 11531, A274G

<400> 64
 ccaggggctg gggaaaggggc gagccccgtg gggcctggag acagctgagt gactgtgtgc 60
 ctcctccccca ggctggaaatg agctgctcat cgcctccatcc tcccacccgtt ccatcgccgt 120
 gaaggacggg atccctcttgg ccacccggct gcacgtccac cggAACAGCG cccacacgcgc 180
 aggggtgggc gccatctttg acaggtgggg gtggtcccg gaggggcgag ggccgttcgg 240
 tcacccctccgc caccaggcca gctgagttca gccrccttgg ccccggtgca catcctgcct 300
 agtattattt cagtgcatga agggtgcaca catggaaaaa gagaaaaagca tgaggaggag 360
 gtcagagcc ctgtgccagc cctgcctctg gggcatctgt aaccacaggg agcacattggc 420

ctatctccct ccatcttcc tttttcacg atccccatgtt tttatccgtt ggaaggaaag	480
cttcgtttct tttaaaagt attataccgt agatgcagtt ttgtaaaagt gtcaattcca	540
gttggcatgt cgcaaggctgc ttgaggctgg cacggtaatg ccgtgg	586

<210> 65

<211> 721

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (50)..(50)

<223> baySNP: 11536, C50G

<400> 65	
tgctggacc cacctcccccc tccccggcca catgccgcgt ccctgcccccs acccggtct	60
ggtgctgagg atacagctct tctcagtgtc tgaacaatct ccaaaattga aatgttatatt	120
ttagcttagga gccccagatt cctgtgtttt taatataaat agtgtacaca gactgacgaa	180
actttaaata aatgggaatt aaatatattaa gagctgactg gaagctgact cagttacttg	240
catgttttc ctggggctga cagggctcca cgcctctcc acatccagta ctggagggca	300
aaggaggctt tgggctccaa aaccctcccc tgcctccacc tcgctttgct caccgcttgt	360
cagtcaggtg gacgactatg ccatttccgc cctgcagaga gaatttgggg tgtgagggga	420
caaaggactt gtgggtccct ggccctcacct ggtggagcac ttggggtctg gggaaaggaa	480
aggccccctgg aggaggegga tgcaggactc aatagatcaa agccagttt tcataccac	540
aagagatcac ggctttccctc tcctttgctg ccacccagct ctctccgtc tttccctgagt	600
ccatctccc cagcggtcca gtogagccca gccccggca gccatgggtt ttgtttcag	660
tgtgaggcca ggtcagggtg tgtaacagat tatgtttta 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 tcccttotct ggaatccttc agatttactg	60	
aagtgcgagg tggtaaagt cgtcacttct gtgaaatgta gaagatggat tggttaaaa	120	
tttagggtgt agagtcaaac caatgtgagt ttcaagtcca gctctaccat gtrgcagcat	180	
tgcatacttag gctaacttaac ctttgtgagc ctctgatcac atgatttagt gcccaccta	240	
ccaggctgtt gtgaggaata aatgaggcag tatgtagaga gcactgttgg catggctggc	300	
ccttagtaac acttattttt tggtaataat aacatggaca attgttagtgc ttatccctc	360	
tcagcactgt ggcttgcattt ccactcaggt ttttggatt tccttacaca ttttttcata	420	
taaactcagg aggtccccaa gggAACACAC tccaaAGAATT agataaaaaa aactgcagaa	480	
aaatccacct cacataaaaa tctctgtatt taatattttt aaaaaattac cactgtgttt	540	
gttgcagctg tgacctctac aagttccaga gactactctc tgacttttgg tgcaatcaac	600	
caaacatggc cttaccgcattt ccaccagaac atcacttacc aggtgtgcag gcacgcccc	660	
agacacccgt cttccccac cacccagcag ctgaacgtgg accgggtctt tgccttgtat	720	
aatgacgaag aaagagtgt tagatttgct gtgaccaatc aaattggccc ggtcaaaggt	780	
aaggtttctt tttttgtgt tggtaaaaaa tgacatccctt ttaagtagag tttagaatgat	840	
tcacagaggt tactaagggt taccttagtgc catgctgtgt tatgtgctag gtataagga	899	

<210> 67

<211> 2956

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (541)..(541)

<223> BaySNP:288, C541G

<400> 67

cgccagcgtc ctgctgaagc actcaaaggc cgacggcctg gccccagca gacacaggta	60
tgccgagcag gaaaacggaa tcaaccaggg gagtgcccag atgcctctcg agaatggcga	120
actgaagttt ccagagaaaa tgggattgyc tgcagcgccttccatcacca aaatagaacc	180
cagcaagccc gcccggcaacga ggaagaggag gtggtcggcg ccagagagcc gcaaaactgga	240
gaagtcagaa gacgaaccac ctttgcactt tcctaaggct tctctaattt ctcaggaggt	300
taagatttgc attgaaggcc ggtctaattgt aggcaagtag aggcaagcgtg ggggaaagga	360
aacgtggctc tcccttatca tttgtatcca gattactgta ctgtaggcta aaataacaca	420
gtatTTACAT gttatcttct taatTTAGG tttctgttct aaccttgcata tttagttac	480
agcaggtgtg tcgcaggaga ctggcgcata tgcttttcc acgagtgtct gtcagtgc	540
sggcgggagg aagggcacag caggagcggg cagggctcca ggcattccccg gggaaagaaag	600
gaacggggct tcacagtgcc tgccttctct acggcgcacag aacgcggccgg gggcgctgac	660
tcccgctagt gtcaggagaa aagtcccgta ggaaggccc tgcagggtg cagggttgc	720
cgcattgtggg ggtgcacagg cgctgtggcg gcgagtgagg gtctttttt ctctgcctcc	780
ctctgcctca ctctcttgc atcggcatgg gccggggggg ttcagagcag tgcctctg	840
gggttcccac gtgcAAATC aacatcagga acccagcttc agggcatgc ggagacgcgt	900
cagatggcag atttggaaag ttaaccattt aaaagaacat tttctctcc aacatattt	960
acaataaaag caactttaa ttgtatagat atatattcc ccctatgggg cctgactgca	1020
ctgatataa tttttttaa agagcaactg ccacatgcgg gatttcattt ctgtttta	1080
ctagtgcagc gatgtcacca ggggtttgtg gtggacaggg aagccctgc tgtcatggcc	1140
ccacatgggg taaggggggt tgggggtggg ggagagggag agagcgaaca cccacgcgtt	1200
tttctgtgca gtgttaggaa aaccaatcag gttattgcatt tgacttcact cccaaagaggt	1260
agatgcAAAC tgcccttcag tgagagcaac agaagcttt cacgttgagt ttgcgaaatc	1320
tttttgttct tgaactctag tactgtttat agttcatgac tatggacaac tcgggtgcca	1380
ttttttttt ttttcagat tccagtgtga catgaggaat tagatTTGA agatgagcat	1440
atattactat cttaagcat taaaaatac tggcacact ttattacca gcatcttgg	1500
ctctcattca acaagtactg tatctactt taaaactctt gggaaaaaaa caaaaacaaa	1560

aaaaactaag ttgcttttctt ttttcaaca ctgttaactac atttcagctc tgcagaattg	1620
ctgaagagca agatattgaa agtttcaatg tggttaaag ggatgaatgt gaattatgaa	1680
ctagtatgtc acaataaaatg accaccaagt actacacgtac gggaggcact tttcactttg	1740
atgtctgaga atcagttcaa ggcatacgca gagttggcag agaaaactgag agaaaaggga	1800
tggagaagag aataactcatt tttgtccagt gttttcttt ttaagatgaa cttttaaaga	1860
accttgcgt ttgcacatat tgagtttata acttgtgtga tattcctgca gtttttatcc	1920
aataacattt tggaaaggt ttggggact gaacgagcat aaataaaatgt agcaaaattt	1980
ctttctaacc tgcctaaact ctaggccatt ttataagggtt atgttccctt gaaaattcat	2040
tttggtcttt ttaccacatc tgtcacaaaa agccaggtct tagcgggctc ttagaaactc	2100
tgagaattttt cttcagattc attgagagag tttccataa agacattttat atatgtgagc	2160
aagatttttt ttaaacaatt actttattat tgggttattt aatgttattt tcagaatggc	2220
ttttttttt ctattcaaaa tcaaatcgag atttaatgtt tggtacaaac ccagaaaggg	2280
tatttcatac ttttaaacc ttcatccc agagatccga aatatcattt gtgggttttgc	2340
aatgcatttt taaagtgcatt taaaaaaaaaag ttttataagt agggagaaat ttttaaatat	2400
tcttacttgg atggctgcaa ctaaaactgaa caaatacctg acttttctt tacccatttgc	2460
aaaatagtac ttcttcgtt tcacaaatta aaaaaaaaaat ctggtatcaa cccacatttt	2520
ggctgtctag tattcattt catttagggt tcaccaggac taatgttata tataaaccgt	2580
tttctgggtt gtacaaaaaa cattgaata ggtttagaat agctagaata gttccttgac	2640
tttcctcgaa ttcatcacc ctctcagcat gttgcagag agctgggtgg gtcatttttgc	2700
gcagtcatac tgcttatttgc gtgcgttatt ttttaaacgt ttctgttcag agaacttgc	2760
taatcttcca tatatttgc tcagggcact tgcaattatt agttttgtt ttttttttgc	2820
tttttttagcc ttgtatggta agaggaatac gggctgccac atagacttttgc ttctcattaa	2880
tatcactatt tacaactcat gtggactcag aaaaacacac accacctttt ggcttacttc	2940
gagttttgaa ttgact	2956

<210> 68

<211> 802

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (72)..(72)

<223> BaySNP:2371, A72C

<400> 68

ctgcgggtgta acgggtgtcct ggagggcatc cgcatctgca gaaaaagggtt cccaaacagg	60
attctctatg gmgattttaa acaaagggtgt gtaataaaaca tttttctatat gcttggggat	120
gagatgtacg aacactggaa ttttagaggg agaaaagattc gtatgaaaag acctatttcg	180
aaagaacaga tatggacctc catgtaaact gaacaaatct accatttgc caagtatat	240
atatttgttt cttccatgtt ttctctgga atttatctga tataaaaaat ggcaggaaaa	300
gctctgactg aagagtcaag agatctagat tctagactgc totctagcaa tgtgactccr	360
agctagttcc ctcatcttctt gggaccttgg ctttcygcct ataggaagag aggctgaac	420
tacatgttctt ccaaggtttg tgtctttgcc aacagtctgt gatgatttcc rtgtctacaa	480
tgcagatacc gagtgctgaa tgccagtgca atccctgagg gacaattcat tgacagcaag	540
aaaggctgtg aaaagcttctt ggcatttgcatt gatattgacc acactcagta caaatttgg	600
cataccaagg taatgcatca gttctgacag atgctggcct ttctgttctc ttgacacagc	660
ttctcttagga aactgactca tgtcaccctt ctgccccata aggtgttctt caaaggctgc	720
ttgctggaa ccctggaaaga gatgcggat gaccgcctgg caaactaata ccccgacaca	780
agctgtgtgc agagggtttc tc	802

<210> 69

<211> 801

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (343)..(343)

<223> BaySNP:4383, A343G

<400> 69
tcaacagtaa gtgtggcagt gatgatggca ggacgtgcag acactgaaca cgaaaccagg 60
accacggctg gacaaatcca acaatcgct acccctgcag agtcaggtgt taaagcatta 120
ggtggcatat tagtttcag agataactac ttacacaatt atcttcaatg tgccacaagg 180
tagagtcatt ttgttagaaaat gtgtgtaaaat gtgcaccaca cttacaggca cccaccctc 240
tgcaacccaa gcagcacttt gttgcagaca gcaatatgta ccagaacaag agtccctaaa 300
cccaccctct cctagcgct tacacagaac gctgctgaac ccrggccgaa tctgagcccc 360
aaagctggtg gtgtatgtgc caccctcaca tatgcatgca ttacaagggg catgaccaga 420
ggggtggaca cagccctcag catgctcgct ccttctagaa ctcaacgaaa agtgcctgaa 480
ccgtttctca tcatgaaggt tttaacaaag gtaactgggt gcctagaata cttacctcat 540
aaagtcaactc tctcaatttc agaataactt tggagcaggg ggtcacacag ccaccaccca 600
ctaaagtcaag agacactctg ggctctcacc tggacgaggg tcctgtccat cactacacca 660
cacaaaacct gggactgagg gcccgccgtc ttaatgtcct gtaaattctg gctctcgatt 720
ctgaggtggg aaggagagca cacatcaaca gtcctgacaa caatgctgt tggAACCTG 780
ctgcttgtgc acttggggccc c 801

<210> 70

<211> 501

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (402)..(402)

<223> baySNP: 11654, A402G

<400> 70
ggggatttggaa aatgctgctc aagagaggaa aaataggata tcacgattgg ctcaacaatt 60
ccctgtgtta agagcggtcc ttttcttattt ggttaggtgt ggggcaaata catacgtagc 120
tcaggtgatg aaatcttca tctcttttagt ttgtgtactt ttaaccaagg actgcgtatc 180
tcttcctttt cttgtggttt tcacctgcaa cttaataatt ataccattgt acaccttatac 240
ctcttttccc atattcaaga aagattatct ccaactctta ctgtttaaa actcatgtgc 300
ttacttcaaa tatttctgca ctaaagctgt aatattacaa gtttgggttc ctattagagg 360

tttccatttc catccattta tctttactt gaaaggacac crtattttc acctaatccc 420
tcaattttat tggggggaa 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
ggggatttga aatgctgctc aagagaggga aaataggata tcacgattgg ctcaacaatt 60
ccctgtgtta agagcggtcc ttttctattt ggttaggtgt ggggcaaata catagctagc 120
tcaggtgatg aaatcttca tctcttagt ttgtgtactt ttaaccaagg actgcgtatc 180
tcttgccctt ctttgtgttt tcacotgcaa cttataatt ataccattgt acaccttatac 240
ctctttccc atattcaaga aagattatct ccaactctta ctgtttaaa actcatgtgc 300
ttacttcaaa tatttctgca ctaaagctgt matattacaa gtttgttttc ctattagagg 360
tttccatttc catccattta tctttactt gaaaggacac cgtattttc acctaatccc 420
tcaattttat tggggggaa 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	
taaataaaata aaataattct tggaatgttt tttcttctat atcccaactat ccttggtcag	60
atttttttct tatttgtgtt actgtctattt aaatgtattt tctcttaagc tgagacacag	120
atctcttaag actgatggtt tagaatatacg cagaccatat ttttatgctg cttagactc	180
ttgtccaggt gaaaaaattt ttaataaaatg ttgtgaacctt ctgataacaa tctctat	240
gttagatac atctctttt ataattaaaa agtagtcaga tactaagcaa aaacagaaga	300
acaacaacaa aaccccacag ctactaaaag atgaagagac attgaattga gaattaagca	360
aaacccttgc aggcagcagg acaggccaga gctgaagaag ctgggagtgg tgaggtgcc	420
ctagggaca ctgacagagc cttgaaccca ctgggtcagg aggcaggat gagtgaagcc	480
tgtctctgwc ttcaagat tggcccaca gtctcttt tacctcatac gcattgcctg	540
atttgaaga gttaagggtt cttgaagca caggtgcctc aacctctata ccacgaaaga	600
cacctctaca gattctaaga atcaccttac acatgggtgc catatgtttt acctgggccc	660
actgttcttt aatatcatcc cttccctcag gttccatct ggattccaca aaagccaccc	720
ttcctgaagt tggccctct caccggattt atccgaagac ctccctcttc atttccgac	780
cattccttta ggtctgcctc taaacaagag gccaaagctt aaattcaagt gtgaaacaaa	840
ctcctggcaa aatggcagta tcttagaagg tgtgagatat tcttgcccttc 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 tggaaatgttt ttttcttat atcccaactat ctttggtcag 60
atttttttct tatttgtt actgtctatt aaatgttattt tctcttaagc tgagacacag 120
atctcttaag actgatggtt tagaatatag cagaccatat ttttatgctg cttagactc 180
ttgtccaggt gaaaaaaattt ttaataaaatg ttgtgaacctt ctgataacaa tctcttattt 240
gttttagatac atctctttt ataattaaaa agtagtcaga tactaagcaa aaacagaaga 300
acaacaacaa aaccccacag ctactaaaag atgaagagac attgaattga gaattaagca 360
aaaccccttgc aggccaggcagg acaggccaga gctgaagaag ctgggagtgg tgargtgc 420
ctaggggaca ctgacagagc cttgaaccca ctggcaggcagg aggccaggat gagtgaagcc 480
tgtctctgtc ttcaagatta tggtcccaca gtcctctt tacctcatac gcattgcctg 540
attttgaaga gttaagggtt ctttgaagca caggtgcctc aacctctata ccacgaaaga 600
cacctctaca gattctaaga atcaccttac acatgggtgc catatgtttt acctgggccc 660
actgttcttt aatatcatcc cttccctcag gtttccatct ggattccaca aaagccaccc 720
ttcctgaagt tggtccctct cacccggattt atccgaagac ctcctctc atttccgac 780
cattccctta ggtctgcctc taaacaagag gccaagctt aaattcaagt gtgaaacaaa 840
ctcctggcaa aatggcagta tcttagaagg tgtgagatat tcttgccttc caggaatagt 900
tgcatttaaa aagacagatg aggccaaagga gggcagatca cctgaggtca gcagttcgag 960
accagcctgg tcaacacggt gaaacccccct ctctactaaa aata 1004

<210> 74

<211> 1516

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (1137) .. (1137)

<223> baySNP: 4018, C1137T

<400> 74
gcccagctga ccatgaagga cagoaaccag ttccacgcca cctgcctcga caccttcccg 60
cccatctctt acctcaatgc catctctgg cgccatcatcc acctggtgca ccgttcaac 120
gcccaccacg gggacaccaa ggtgacgcgg gccgggaggg cagaggctgc gctcgccgtg 180

tagcgctgt	ctaggcttgt	gctgccgtgg	agacggccccc	ggggctcgcg	tgcagggcaa	240
tctgtgtctg	aaagctccac	cctgttgtgt	gccaagctca	ctgaccatct	gggttcttct	300
gttcatttt	gtttcttgac	ttgccccgggt	cacggccccc	ccaccttctt	cctgggttca	360
caggcagacg	tgtcaagtac	caggcacttg	gggtcacagc	tccactccag	tgtggccctg	420
aggcctaga	ctgagcttt	ggagagccca	aggccgctg	gcagaccaga	gggtttggga	480
gacaagggtc	aggcaccacg	tgaatagcca	gggtgactgc	tgtgggttcc	aggtgtgcgt	540
cacctttgac	gcgggccccca	atgccgtgat	cttcaccctg	gacgacactg	tggctgagtt	600
tgtggctgct	gtgtggcacg	gctttccccca	aggctcgaat	ggagacacgt	gagtgtggac	660
cccgccccatc	ctaccttttg	ggagatggtg	ccaggaactc	tggtcggaag	agacggaggc	720
acctgaaggc	tgtggcgctg	agacagggag	tcccaggca	ggcagcagtc	ccccgagtgt	780
gggagccacg	ggcaggggtgt	ccccatagag	ccatcccaca	gcccacgtcc	acagggaaaga	840
aagagaggcc	gctcacgcgt	gtgtgagcaa	cgcgcagggt	ctcccacctc	ctgagtgaca	900
gcgtccctg	cagctcgga	ccccgcaggo	tcttattcta	tagaacagtg	gcttaggaaa	960
cacgcctgca	ctcccagatg	tgtgcgttaag	tgtccgacat	tttgaaggaa	aggagtcaaa	1020
ccccctgatt	tccttcttac	tgaagcgagt	tagccagt	caaggcggcc	gggtgttgac	1080
cccgccccgg	cagttgggtg	tatttcttg	ggtgggtcc	ggcagctgca	tcttgggygcc	1140
acagagccccc	catgtacgcc	ctctcggtg	cacagcttgg	ccctgaaccg	cctcttcccc	1200
tgcgtgtctc	tgtgggggtg	ccacagagcc	cccatgtacg	ccctctctgg	tgcacagctt	1260
ggcccaagct	ccttacgccc	cggggctgtt	gatttctcc	ctccacgttt	ttcatgggt	1320
cttattctca	atgtgagagg	cgcctccat	ttaagggtgt	ctggaagcgt	gtggggatgt	1380
gcgtctgtcc	cgggtgggag	caataacacc	ttctaatggt	caggggcctg	ccctgtgggg	1440
tggactcaga	cccacaccccc	aggactgcc	gcctggaaag	caccaggctc	gtggctgctg	1500
ctcegggtgg	ggcttg					1516

<210> 75

<211> 662

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (281)..(281)

<223> BaySNP:2217, G281T

<400> 75
 cagtgcacat tttccatgga cagcctgtat tgaagttta tttttttct atacacgtga 60
 ttgattaaca atataattaa tggatgtca ttttataccc tgacaagttt aaatgtaaat 120
 aaattggcac caccttaat cagactgatg tcctgacttg cacaggaaac acgcacctaa 180
 cctcaccaac ctcaagccct ccctccatcaa gtctccatgc aaagactgtg ccagtcagag 240
 tggagctgtc cccccgacga gcccccaagaa gcacccggcc kgccatggct gtcattttga 300
 gggcgaaaaa taactggatt tctggtaat tggtgacatc ctcaagagct gtggcaagcc 360
 atgtctcggc cgctgtatgg ggcagacatg gtgggtcctg acggccttgt ctccaccaag 420
 tgctcctaacc tctcagcaaaa cttgggttc atgaccgtcg tggggcgct cttgaaaagg 480
 ggattatcct ggtggaaat gcaaacaggg gcttgtgagt gtgggagggtt ttcagagcag 540
 aatcttttctc cctgaggaca ctccccgcat ggaagccgtc actttgagga agagctagac 600
 gtggggcagc ccccccaggg tcccagcacc ggcagccaag ctcacccaca gcccggacg 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
 tagagtgttgc acttatgtttt ggggtttgca gaacatgttgc gaccatgttag gagccatgtc 120
 aagacatgtgttgc taccatgtca ggggttatca ttgtctata gtgtgttgc 180
 agccttagtcc ggtccccctt atgccttttcc ccctcttttcc ttcttctgcc catggcctcc 240
 ttctctgtat gctgggttttgc gagaagac gtccaaacct ctggctggaa gcccacccctcc 300

atacccaaag tccctcctctt attcctctcc atggaccctg atggcctca ttcatgtcag	360
atgccattac agacaaggac atagtcttctt acaagaccctt gaagccctgg ctggtaagt	420
aactgttaggt ggacgggacg gggaccaact tttgtggcca ggggaagatt ctgccttgc	480
ccacagcctt tggctgcgt actagggtat gggctcttgt taagtgttgg tgacaagtgg	540
agacaccacc gtcgcttgc acgcctgcct tccatttcaa catcctgaag ccctatataa	600
agattttcag caagagtgc aacatcatgc atgtgagtgc cttgaactca gcattccagc	660
tgcagccttg ggggtggaggg atcacataca attgggtctg gaatgttggc tctcctgggt	720
gggtttgggg ccattgcct tcctctctgt gccttgattt cccatgagg ctaataatcc	780
tcactaaaag gtggtaggag catgtartgg actcatgtct ctgacactta gtaggtggc	840
agaaggagtc aatttccaca ttttctcac agaagccctg taaactcaag aaaggaatga	900
tgacacgtgc atagtagtca ttgctgagta cagatcactt caaaaactaat 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 agaccccccctt cctgccaagc	60
cacagtagca gctgacactgc caggcaaaag cattcctttg taaaggaaac cctcccaagac	120
cctctgacca aaggggacgg gtggggactt cctggactg cagggccctt tgcctggtag	180
tcccaagcaac tggttgcgtt ggggagggca gatctaggg tggggatggg gaggagaagt	240
gggaatggga aattggggagt cagaggggca agtgggagag aaggcgac cttccggat	300
aacaggccag atgaagtaaa tagaaaaatcc tctgagctcc cctactggct ccagctgtgg	360
agaaggggga ggagaaaaacc ctgtggaca ggggaggagg gtgagggctc ctcttagaa	420

gttatttaag agccaaactgt cttgtcttgc	ccccgaggcg	480
cacagagcaa gcccacgcga gggcacctct ggaggggagc	gcctgcaggt aagccaccga	540
ccctgcaccc tatgagccag ggcccgtgc gtccaccccttc	tgcacacctgg tttccctggtt	600
gaaccagcaa ggggcttgc ctggggccatg tggcgccggc	cacaggcagc tccacttgcc	660
caatccctggc ttcccccccc caactccgca cctgcccagc	ccagcttcta agcgggactt	720
ctctcaggct ctgcaggcag ctctcccgaa gccgttgctt	gcttagaaatg ccaccaaatg	780
gggatggggg agttggaggt gctccccaatgg	gggacgagcc cccttcctc agggagcaga	840
ttatggagct ggaacacaaa aggtggaggg agtggggcca	agtgagaaca gcctgctaga	900
ctggAACCCC gccggcttgg ctccccactc ctgcgcgcct	cccaactcct gcgcatcgcc	960
tgcctccgtc ccaatttggc gctgaactcg agccacttot	cctccttaga cccgcccaga	1020
agcgaggcgt cctgcccgcgc acactcaccc agccaggcgt	gcacctgggg ctccccccctt	1080
ctccccctta gcacttgtgtc tcccgacagc gcgccacact	gttctgcacc cctggcaatg	1140
ccgcagcccta ctttcggtat ttctcaactag aggatggcgc	tgcagccctt ctccctatca	1200
ttaacccttt ttgcgtcttc tccctccatt cccccgtcag	ctcaccaatg actgtaaata	1260
tatttatcta tacttatgga t		1281

<210> 78

<211> 823

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (290)..(290)

<223> BaySNP57, C290T

<400> 78		
tgtcactgaa gtgttagatct cctgaagtct ctcaatacat	ctatcaggc tacgacagca	60
ttttgaaaaa ctaacaagac tggccagta cccttcaacc atgctgtgat	cggtgcagaatg	120
caagaactct taactgaaag aaattgtatt gctgcgtaga atctgaacac	actgaggcca	180
cctagcaagg tagtaactag tctaaccgt gctaacatta gggcacaacc	tgttggatag	240
tttttagcttc ctgtgaacat ttgttaaccac tgcttcagtc	acctcccacy tcttgccacc	300

tgctgctgct atctgtcctt acttgtggc ttctccatgc tgtgccaatg gctggcttt	360
tctacaccct ctttgagtg tagtttggta ttttctaatt gagagctcat ttcaaaagca	420
aaaaaagaca acaaataatta aagcaaggaa aagtgtact gaaacactgc actttactgt	480
tttatacttt tgtacatatg agaaatcaag ggattagtgc aaccagtaga aagcattgaa	540
atgactgtca ttaaccacac agtccctggag gcagagatgc agttacctac cctagcttt	600
gatgggttct cttacctgta gtagccttat ccctggtcat ttggattttc agtttgcttt	660
tttctttttt tccccctcaa actcctttc ctggccaag cttcatgtct tccccctttc	720
catattataa ttcatttga ttgtctgca gttggaaacg gagatctct tgaatgtatgt	780
ttcagtgtgc aaaactatacg 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 ttttttaat ttttagtaga gacagtgttt caccatgttg gcccggctgg	60
cctogaactc ctgacctaag cgatggcc caccttggcc tcccaaagtgc ttaggattac	120
aggcatgagc caccgcgccc agtctggta tgcagttgt tgataccaga gaggagtagc	180
ttgaatgtgt ggacttgct tcgctataat aaaacatagc ctctatcccc attataaaat	240
ggggaaagaa gttagaaaac caacctgatt ttaagatgtat gaggtgaaga aaaagcagct	300
gtttagaagt tgctgtatgt atcatttgt tgggtgtt gggtagaaag aatcactttt	360
attttaatat ctaatgaact gaaaagttag agtgaggat tttccccc tttttattta	420
tttgaattt gattcccagg gaaattaaga cttgtgacaa gcccaaatga agatattttg	480
gaatttgaca ggagagttt ttaactttag cctaagcttc aaattatatt aggcaataaa	540
ttattgtatgt ttttaatca gatactggaa tatggattt tcaaaatcac aactcagaaaa	600
aatgaccgct cacaggcctt ctgtttata tttattttc ctttttagta ttctccaaaa	660

ttaatcatca tcgtacatgt gtacatttat tcttattatt accacaagag ccttctgatg	720
atcgagagga gagagaccct cagttcacct ctggaaaggga agttgttgc catgagcaca	780
gggaggaatc agtctcaaga gccagaccc tcgtaaaacct gcagcggtgc tgagagaatc	840
agcagcttta ctggctgaac agcagctcggtt gtttagccat ccccggtggcc aggtcatttg	900
ctggcttcgc cgccagccaggc ttccattgtt gtcttaggctg acagctccgc cctactcatg	960
acgtgactct ctctatggga ttgtttctct cctttttttt ttttacattc agttttcaga	1020
agacagaatg gaatacttct cattcattyc tccagcaaag tgcccctggc gggcagagct	1080
ctctctccca ggccttaact ggcttaataa aagtgggtgg cagctgcctt ccagacagat	1140
gccagcctgg tactaggta gtatgattgt gtgataaaaaa gctgccaatg t	1191

<210> 80

<211> 488

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (89)..(89)

<223> BaySNP:11645, A89G

<400> 80	
ctgggtggcac cgtgcacotg gagatcggttcc tgctgtcccg caacttcgac cgctacggcg	60
tggagtgtcg agggactctg cctccaaacrt caccaccatc cacaccccg acacccagtg	120
atgggggagg atggcacagt ggtaagagc acagactcta gagactgtca gagctgaccc	180
cagctaaggc atggcacccgc ttctgtccctt tctaggaccc ctgggtccct ctgggccccag	240
tttccctatc tgtaaatgg ggacagtaaa tggatgggtt cgcagggtgt tgagtgacag	300
gaggctgctt agccacatgg gaggtgtca gttaaggaga gcaattctta caggtgtctg	360
cctccgtacc cttccatctt tcaggtgtcc tggccccc tctcccaact gacaccctcc	420
ggaggcccccc atgttgacag acccttcttctt cctacccgtt ttcccagccct gactctccctt	480
cctttctg	488

<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 gccccctcag gtcccggtcg gtccctcctga	120	
catgttgtcc tgaggagetc ctgccccaga gccttgcgtg tctccccctgc actaccggc	180	
atagcccagc ggtggggctg gagagggggtc tacgcctgag accacccgccc gtctgtccca	240	
ggagcctgtc cagggccagg cgctgcactg gctcaggcct gcacgggtgg ggagaagacg	300	
tgcgtggta acacgacgcc ctccccgcgg atctccgttt ccaggccatc tggatgatgg	360	
accccaagga tgcgtgtgag tggcaacatg aggagttcta ccgctacgtc ggcaggcgtc	420	
acgacaagcc ccgctacacc ctgcactata agacggacgc accgctcaac atccgcagca	480	
tattctacgt gcccgcacatg gtgaggcact gtggcagtcc cacggccctc agggtgactc	540	
tgttgtcccc tgtggcatca gctctgcaga tgtcacatga ttaacatggc agtgtgaggg	600	
catgaaaaac ataggttagtg ctgggtgtgg tggctcacgc ctgttatccc agcactttgg	660	
gaggctgaga ggtggatcac ctgagcccaag gagttgcaga ccaggctggc cacatagtga	720	
gaccccatct ctgaaaaaaaaaaa catatgcctt tgggtgggaa accccagagg	780	
ttccttttc tcaggggtca cacatggcga ggaaggattt gatgggatct cattgcagct	840	
gggttg	846	

<210> 82
<211> 832
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (402)..(402)

<223> BaySNP:542, A402G

<400> 82
tgaggatcaa gtaactgcc aaggcacag agttcactta ctactcagt agcttggta 60
aatggctgaa ttttgctgtt tcagtttctc cataataaaa ggattattat aataatacgt 120
aaagtgttgc tgacaaggtg aaatacataa tttcacttgc tgagtactta agaacagtta 180
gctgttatta tcaagcaaat ttgtatcaag tttccacaca cattcagcca ttttgctgtg 240
gtactgcctg gcttgtatacg ctgtgtggac aggcagaggc tccttcttc taaaagccct 300
tggcagtcac attatattta cctgtcttgc ggtattaaggc cgtaatttgc atgattgagc 360
cagttgttta tcttcgctc catcaaccaa gtcacaatttgc grttggag ggaatttctc 420
aacatgttct gaaagcgtgt catgaacacc atgtcccatg ggttagccccga gtcaaaagatt 480
cggtgtatca cccatcccccc tccgggtggtg ctgaggaaca cctggaaagca atcaaagaca 540
tcccttcatt tgacactgtg aacacggctg gctggttctg ccagagattc aagaagtgtc 600
atgaatggaa aggcactgaa aagtctgcac tctcaaaata caccctgac aagatagtct 660
tggttcttct aacttcatt taaaagttaa tccttttag attaggattc agagcatcta 720
gagtattaaa atgccttaag acatattatt gatacttatt atctgccagc ctttagtaaa 780
ccatagggac cttaagtctt cgttaagaaac aatgaacagt gattgctact tg 832

<210> 83

<211> 582

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (404)..(404)

<223> BaySNP2290, A404G

<400> 83
atggcaattg ggagtaagac ttttagtaa agaaaactaaa cacaaggta ttagactctg 60
taaaaagtctt accaaatttg attctggAAC acctattcta tttccgtaaa gatgatgaat 120
tcggagccaa atgttcttt catgaaggat ttgaaaactg tccatgaaaa taacgcaatc 180
aaccttttag cttgagactc tattcactga ttagatttt taaaatactg atgggcctgc 240
ttctcagaag tgacaaggat gggcctcaat ctcaattttt gtaatacatg ttccatgtgc 300
caatgagaaa tatcaggta ctaattttc ttctattttt ctagtgcctt ttccatgtgg 360
aagagtttct gttcacaaa cttctaagct cacccgtgct gagrctgttt ttccctgatgt 420
ggactatgt aattctactg aagctgaaac cattttggat aacatcactc aaagcaccca 480
atcatttaat gacttcactc ggggtgttgg tggagaagat gccaaaccag gtcaattccc 540
ttggcaggta ctttatactg atggtgtgtc aaaactggag ct 582

<210> 84

<211> 549

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (229)..(229)

<223> BaySNP:2093, C229T

<400> 84
agtgttatt ggacagcctt cagccccaaa ggggcaaata agagaccagt ccccggtgga 60
ggaggggcac ggggcctccg agctccagct ccgttcccaa ggatactcgt gaagaccca 120
tctgtttca tggcctgaa agagacttct cccatagcaa agaggctgtt ataaaagcaa 180
taactttgt gtttgtgtgg gatgatttat ttaattttt agttcccyt ttgattgctg 240
agagccattt tcctttacac ataactacac ctgacaccag gctctgctgg atgtgagttt 300
ccactgcattg ggctgtggc tggcctgtg gtgcctgccg agtggtaact gtcagtgg 360
aacccgttgt tcctccogtc ttcaagatgct gagccaaactg cttggacage agccagcgcg 420
tcatgacgtg catgagaggg ggaccctgggt gtcatacttc tcttgcatt catccaggca 480
tgggctgcca ggtttgtcc ctgctcggtc aacagtgtga gcatttgcgtc 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 accacccaggc cgagacagaa gaaccggcca gcgaaggccca gcctcaatca 60
ctgacctgca gatgcattttttt gattattgtt tgaggtcact gatatttgag 120
gtgattttttt atgcaggcatt attttgtcaa tagataactg atacaaaactc atataaaagg 180
ccccatctgt ttactcgcat attcagggtgt tccaaacacaa ctttgtgaaa cacccactct 240
gtaaccaggg atagagtttc agcaaaggcct tcgtgaagcc cacagctcag aagagagaga 300
aagattaaga cccaaatgtct cactacacgt gattaagtga agagcccagg catagcctat 360
ggcaagagca cacagccaaag gcttgagaga tcaagggaaatcttccggag gaggagtgtat 420
caaaaatagag gcccgaagaa gaagggggag aagacagatt ggggtkgca tccaggcagg 480
aacagaagaa gttccgggtg gaaaaaaacaa ggataaaatgc cgtggctggg tggcggggag 540
tgctgtggatg tcacagccctg gctgcttgaa agaattgcaa ggccctttggg 590

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

<220>
<221> variation
<222> (266)..(266)
<223> baySNP:777, C266T

<400> 86
 acggccccgtt gcgcccccggc ctggggggcgc cgcgagctgg cgccggccgc cccgcggcctc 60
 cccgcggccctt ccgcgcctca ttcatatttc tttctcccaag cgacaggccct cggctggag 120
 ctgcgaggcc cagctgtctc ggagggccgc tagctctgtt ggggcaggcc aggaggatgt 180
 aggagccctag agaaggggcc tccgcgttccc tgccgcaggc ccccacagac ccaaaccagc 240
 tgccgcggg aactcggtatc agagcyyggag aggccctgtg gaccccccagg acactgggtgg 300
 tcgccttggg gagggggaggg aggccggcccg ggttttgtcc ctctctctga ggcctgcatt 360
 gagggccaggc tggggccggg gaaggtgacg gtccgcgtct caggccctcgc gaatgagcag 420
 caccagagaa aggagcggcgc ccctgccagg cggtgacagg tgtactcttc tcagtgccga 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 tcataaccccc attatgtaaa atccattgtc gcatccacct ttattatcag 120
 tctctccccc acaacaatat tcatgtgcct agaccaagaa gttattatct cgaactgaca 180
 ctgagccaca acccaaacaa cccagctctc cctaagcttc aaacttagact acttctccat 240
 aatattcattc cctgttagcat tggtcggttac atggccatc atagaattct cactgtgata 300
 tataaactca gacccaaaca ttaatcagtt cttcaaatat ctactcatyt toctaattac 360
 catactaattc ttagttaccc ctaacaacctt attccaactg ttcateggct gagagggcgt 420
 aggaattata tccttcttgc tcatcagttt atgatacgcc cgagcagatg ccaacacagc 480
 agccattcaa gcaatccat acaaccgtat cggcgatatac ggtttcatcc tcgccttagc 540
 atgatttatac ctacactcca actcatgaga cccacaacaa atagcccttc taaaacgctaa 600

tccaaaggcctc acccccactac taggcctcct cctagcagca gcaggcaaatt cagcccaatt	660
agggtctccac ccctgactcc cctcagccat agaaggcccc acccccagtct cagccctact	720
ccactcaagc actatagttg tagcaggaat cttcttactc atccgcttcc acccccctagc	780
agaaaaatagc ccactaatcc aaactctaacc actatgccta ggcgctatca ccactctgtt	840
cgcagcagtc tgccgcctta cacaaaatga catcaaaaaa atcgtagcct tctccacttc	900
aagtcaacta ggactcataa tagttacaat cggcatcaac caaccacacc tagcattcct	960
gcacatctgt acccacgcct tcttcaaagc catactattt atgtgcctcg ggtccatcat	1020
ccacaacctt aacaatgaac aagatattcg aaaaatagga ggactactca aaaccatacc	1080
tctoacttca acctccctca ccattggcag octagcatta gcaggaatac cttcctcac	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 aggactttgg gaggctgaag tgggtggagc acctcaggc aggagttcaa gaccagcctg	60
gtcaacatgg ggaaacctta tctctactaa aaataaaaaa aattagccag tcatgggt	120
gggcacctgt aatcccagct actcaggagg ctgaggcagg aaaatcgctt gaaccggga	180
ggcagagggtt gcagtaagct gagatggcgc tggcactc cagcctgggt ggcagagtga	240
gactccatct caaaaagaaa aagccatgc ayggcagatt ataatttaag caactgaaaa	300
tttcttccat ctttttcca gtttgacata tttaaagata cccttattgt cacatgctt	360
ttaaaaaatg atactcgat catgcctatt aatttgcatt gttttccagc taaacaaaac	420
ctactccctcc aaagcttaca atacagcctg ttcatgggc agagagccca gcctagttag	480
cagcctgcag tgtggggcca aacagtgagc tacagaagtg ctcattagg gactcctgg	540
actacagtca aaacaaggaa 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 atgttttta atctgacttt tataggaacc gttggaaact ggagacagtc 60
atatgggtgc attcagatgt gtgtgtgaca gggaggagc agataagtac agcatatcag 120
aatgggtctc taatcctgtg tgtgaccaac actgctctgc gtatttattc ctattgatgg 180
tgtgatcatg ctattggctg taatgcagcc agcattacat gtcagcaagc atgcaacttc 240
ctgaagattc tctttactgc ccgctgctga ccctggtgct caatttctga tgctctctct 300
ctctgtcccc aggctcaaca agggctttca cttgccattt cagaagggtcc tgttattcaa 360
cagaatattc ctatggacc tgcaactgtca tgggtattaa ccacagattc tgctgcctct 420
gagggatgag aacagagaga aatatattca taatttactt tatgacacct aaggaaactg 480
tcgtgtgtcc yatacattgc catcaacttt gttccctcat ctcaaataaa gtcctttcag 540
caagttcttt tgtgtttgtg ctttctggt gtttgataat tcaggattct tcagatgcaa 600
aaacaaaaaac ccaagtcgta tctcagaaca ctagctttc 640

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

<220>

<221> variation

<222> (773)..(773)

<223> BaySNP 5093, A773G

<400> 90

tggggaaaca attcacatct ttctcaatct gacctaaga cagtcagag tgggtgacat	60
ttgtccata ctgcaaacga ggaaaggcaga gaagggggag gaagcacagc ctggcagcgg	120
gactgggct gggcagctgc acggcaggc cctcaggacc ctggagcctg caccacccc	180
cactgcaagt gactgcttgg agcccaggca ctactgtggc ctctgcaagt gcctcacagg	240
cctttctgga gcagagcaag gcacacataa ccacacatga cccctgagct cccacctgag	300
ccccgccagg tctccagaaa catcccagcc acgtgtccc gcagccaccc acgtgtgtg	360
tgggttaggc tcgcaccacc ccagacctgg ggagggcaact ccgagtgtct ttacgggaa	420
gcactaccgc ggctgctgag ggacacgggg cagaggaagg aaccatgcaa agggacggac	480
cttgggctgc tgtgccagca atccccctc agcccctgaa ccccacccaa gcatgccagt	540
gccccctgc tcctgcagct ccgccagcct ggtggccgc tcctcctccg agtccgagct	600
gcctgagtcc gaagagctct cctcaactgct acggctgctc tcagcgccct tgctcaccat	660
ggggccgcg gggcaggca gcgcgggtgc ctccacggc tcatctggca tcttggcaaa	720
cctcatctca aacacgtcct gcggcagaac agaggctgcc ctgaagacat ggrtgcccat	780
ggggctgccc cttggtgtgg gccctcaggg tttctgaggt gcccctgagg cagcacccac	840
agctgttacg aaggtggggc taggaggaga cagggctcccg cctgcctggg gggctgtgg	900
tgcttccagc ttgcccaccc tccctccccca ggcaattcct gcggacaggg ctggaaagag	960
gggacacagg agctggccca cagtcctt cagcaactcc atgagccctc tctagaagat	1020

<210> 91

<211> 723

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (307)..(307)

<223> baySNP: 1275, C307G

<400> 91

ctgaagtgtg aggccaacac cagggagccc ctagggaga acagagttga ggggggcctct	60
agggctcaag gtttggctga gccaccccaag cagccccat tctcctgctg cctcacctgg	120
gccccaggca gcagaaccag cagcagcccc agaaggagga ggtgttagggt ggtgccacac	180
acccttggga ggaagagacg ttcatgggt gtcatggga gaaacctgcag agaaagagag	240
agagagagag agagcagtga gcggggcggg gcacgcggcg gaagacagac ctccccccct	300
gggagagasago acccccccac ccccgagaga gagatcgaca gagaagggga caagatcgag	360
tcaagaaaaac cccaagggtga gcagagggag acagagagag acaggaaggg aacagagagg	420
aatcatggca gaaacagaga atgtgtgaca gagacaatga gactgacaga tggagagtca	480
gagacagaga agggaaaccaa aaccaaacc accaaggccc agggccaggc aggccgggga	540
tccaggcagc aggtgcagga gggaccgagg cccaggcaga gggcaggaca ctgctggcg	600
gtagtccaaa gcacgaagca cgggcagccc aaggagatgg ggcaggagaa cctcacctgc	660
tgtgcggagc ccctggcccg gacgctcagg tcctttata aagaaccgga ttggcaacct	720
tgc	723

<210> 92

<211> 903

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (317)..(317)

<223> baySNP:1669, C317T

<220>

<221> 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

gcatcaactga caacatgttc tgtgtctggca agtctgtgca gggcgggctg agggAACAGT 60

ggggcccaag ctgggagaac tgagttgtgc ctgggttcaa gccatgtgac tttgagcaag 120

ttgcctaacc tcttggtggc tcagtttctt cctctgtaaa atggaggtaa aagtctctat 180

cccataaggt tatgggaggg ttaaatgaag tagtatatat taatgtactt ggcatagtat 240

cagtcaccag tgagctcaga tagcagcaag aggctgcggg tagggaaatg ccattcatc 300

agtcaactcag caaataytta ttgagcgct atcacgttcc aggcaagcggtt cttagggata 360

cagcagggac ccagacggac aatgtctgtg ccctcagaga gcttccttcc taggaggcga 420

catccataaaa cagatctaaa acagcaatcc ctgaccagtg ctgtgaagaa aatgaagcac 480

agggagagag aacggctgat	gaagtggct totaaatagg gtggccagac caggctgggt	540
cataatctctg	gaggggcang nnnnnnnnaac cnncnnggg caccacggc aaaaccccgc	600
ccttcctaaa	aaaccaaaaat taactggcc tggggaccca tgccctgtgt tgcactttct	660
taggaaggct	tgaggcggag aatcggtctga cccacggagc ggagggtgaa tnagctaaa	720
cttgccttt	ttgccttcca ctgggtaacc tgccgactcc ttgtttgtt gccaattatt	780
cataaggggc	cagaaatgct cgaaaaggc cccataatgg cactttgcc cggcttgtgc	840
aggctacgca	agggcccccc ctttttgtg ggcacccccc 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		
acgccccctgg	cctccaccc tccaaacccca aaaagctctg gaagccgggg gagggacgga	60
gcgaagccccc	ggctccctga gttgaacagc acttggcgac agccggtgcg cgccctgcca	120
cttcttgctt	gctatagttt gaaaaaaaaata tatatatatg catctacccg ggcaccaata	180
actagccaga	cccggtgaa ggaaagctaa ctccctgac ggcaygc当地 gcaat	240
cagcagtcga	gtgagccggt cgctttggta agatttccc tcccttaccc ttcaactcct	300
cccgctgcca	ggagagctgc caggtaggac ggccggcaaa gcgccttcttc aagttcctgc	360
gctggagtca	ccacccgaga ggcacgc当地 tctggcgatg gtgtctgagc agaagccgca	420
ggaaccagcg	ggagcagcag gaggagctgc gggactcgat tgccgaggct cgtgttctgc	480
tcaaaagttt	gtagacgc当地	500

<210> 94

<211> 851

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> variation

<222> (516)..(516)

<223> BaySNP 2321, G516T

<400> 94
ctgcatgttc tgccggggga gctggggcgc ttccgcggc agagtctccg ccggcgccgt 60
cgccgtctct ggccccggcc cccgtggggga cgtgcgtcc gcccgaaggg gtgccccct 120
gcggccggcg gccccggcgc ctccctgcata tccggaaaca cccggccctg tgcaccccttgg 180
gtctcatcat gggcaccccttc actctctgtct gtttgcctt ctttctggcc aacgtgtgc 240
gcgccttggg gggccctctt ctatgtccgg gcccggcttt ctttgccttg aactggctag 300
gttatgccaa ttctgccttc aaccgcgtca tctactgccg cagccggac ttctgcagcg 360
cctccggcg tcttctgtgc ctgtcgccgca gtgcctgccc tcggagccc tgcgcggcg 420
cccgccccggc cttttttccccc tccggcggttc ctgcggcccg gagcagccca ggcagccca 480
ggctttgcca acggctcgac gggtaggtaa ccgggkcgaga gggaccggcg gctcagggtc 540
ggaaagcatg cgatgtgtcc gtgggtcaac tttttagtgc tggagtttat taagagaagg 600
tggatggct ttgtttggag agaaaaggga acgaggagta gcgaacccaa atgggacccca 660
gggtccctttt ctttccgatc cagtcactag ggtagaagca aaggaggccg agccggccgt 720
cgttccctcac ccaagacccca aggtgcgcga ccggaaaggcc tggcggtgtc ccggaggactc 780
tcgttcgtcc ggtcgcttta gggatttttt tttttttaa 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.