(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101784675 B
(45)授权公告日 2014.10.29

(21)申请号 200880103034.6
(22)申请日 2008.06.13
(30)优先权数据
8651 2007.06.13 IS
8664 2007.07.13 IS
8668 2007.08.08 IS
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2010.02.11
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IS2008/000014 2008.06.13
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2008/152656 EN 2008.12.18
(73)专利权人 解码遗传学私营有限责任公司
地址 冰岛雷克雅未克
(72)发明人 古德马尔·索尔莱夫松
克里斯廷·P·马格努松
(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责任公司 11240
代理人 吴贵明 张英
(51)Int.Cl.
C12Q 1/68(2006.01)

(56)对比文件
US 5688819 A,1997.11.18,说明书摘要.
王于蓝 等.拉坦前列腺素的临床疗效及副作用观察.《上海第二医科大学学报》.2003,第23卷第104-106页.
尚颖萍 等.小梁切除联合前房注入肾上腺素治疗新生血管性青光眼.《浙江实用医学》.2003,第8卷(第5期),307页.

审查员 谢德

权利要求书1页 说明书117页
序列表102页 附图5页

(54)发明名称

用于剥脱性综合征和青光眼的诊断、预后和治疗的标记物的CHR 15Q24上的遗传变异

(57)摘要

本发明涉及诊断眼科疾病,包括青光眼和剥脱性综合征易感性的方法。本发明提供了诊断剥脱性综合征和青光眼易感性增加或降低的方法,以及风险评估、治疗和预后的方法。本发明进一步涉及用于本发明方法的试剂盒。

CN 101784675 B

1. 一种用于评价人类个体对与剥脱性综合征和/或剥脱性青光眼有关的症状易感性的试剂盒，所述试剂盒包含用于选择性检测所述个体的基因组中的至少一种多态性标记物的至少一种等位基因的试剂，其特征在于：其中所述至少一种多态性标记物选自标记物SEQ ID NO：15所示的rs2165241、SEQ ID NO：106所示的rs1048661和SEQ ID NO：107所示的rs3825942，并且其中存在所述至少一种等位基因是与剥脱性综合征和/或剥脱性青光眼有关的症状易感性的指征。

2. 根据权利要求1所述的试剂盒，其中，所述至少一种等位基因选自由rs2165241等位基因T、rs1048661等位基因G和标记物rs3825942等位基因G组成的组。

3. 根据权利要求1所述的试剂盒，所述试剂盒包括以下试剂：(1) 至少一种邻接寡核苷酸，(2) 缓冲剂和 (3) 可检测的标记物，其中，所述至少一种邻接寡核苷酸可以杂交至含有所述至少一种多态性标记物的所述个体的所述基因组的片段。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的试剂盒，其中，所述试剂包含杂交至获自所述个体的基因组核酸片段的相反链的至少一对寡核苷酸，其中每一寡核苷酸引物对被设计为选择性地扩增包括一种多态性标记物的个体所述基因组的片段，其中所述片段的尺寸为至少30个碱基对。

5. 根据权利要求4所述的试剂盒，其中，所述至少一对寡核苷酸完全互补于所述个体的所述基因组的所述片段。

6. 根据权利要求4所述的试剂盒，其中，所述寡核苷酸的长度为18至50个核苷酸。

7. 根据权利要求6所述的试剂盒，其中，所述寡核苷酸的长度为20至30个核苷酸。

用于剥脱性综合征和青光眼的诊断、预后和治疗的标记物的 CHR 15Q24 上的遗传变异

技术领域

[0001] 本发明涉及诊断眼科疾病，包括青光眼和剥脱性综合征的易感性的方法。本发明提供了诊断剥脱性综合征和青光眼增加的或降低的易感性的方法，以及风险评估、治疗和预后的方法。本发明进一步涉及用于本发明方法的试剂盒。

背景技术

[0002] 在美国，青光眼是一种侵袭超过 220 万人的疾病，预计到 2020 年其会侵袭 340 万人 (Friedman et al.，Arch Ophthalmol 122，532(2004))。青光眼是全世界 6000 万例致盲病例中的排在第二位的最普遍病因 (Resnikoff et al.，Bull World Health Organ 82，844(2004))。青光眼的特征为进行性视力丧失，而直至该疾病后期出现无痛和无症状。人们对青光眼的病理生理学还了解甚微。因此，对其发病机理和并发症的理解需要面对提供改进的风险评估和更好的治疗的挑战。

[0003] 青光眼是一组不同种类的眼疾，其共同的特征是视网膜神经节细胞和其轴突的进行性退化，这导致视神经盘出现和伴随视力丧失的模式。患有以无痛视力丧失为特征的开角型青光眼 (OAG) 的大多数人群占大多数青光眼病例，并且被定义为视神经盘神经视网膜边缘组织的进行性丧失并由此导致相应视野缺损的视神经盘的凹陷 (Foster，R. et al.，Br J Ophthalmol 86，238(2002)；Jonasson，F. et al.，Eye 17，747(2003))。开角型青光眼可以分成原发性开角型青光眼 (POAG) 和继发性青光眼。POAG 不能归因于无房水流出阻力 (aqueous outflow resistance)，而在继发性开角型青光眼中，房水流出阻力是已知的致病原因，并且在剥脱性青光眼 (XFG) 中，这被认为是由于剥脱性综合征 (XFS) 源于其名称的剥落物质所致。POAG 经常与眼压升高 (IOP) 有关 (Hollows & Graham，Br JOphthalmol 50，570(1966))。POAG 是高度遗传性的和年龄相关的 (Hewitt，et al，Clin Experiment Ophthalmol 34，472(2006))，而其风险指标、垂直神经盘、垂直视杯、垂直视杯盘比和 IOP 参数具有高度的可遗传性 (Klein & Lee，Invest Ophthalmol Vis Sci 45，59(2004))。

[0004] 已经报道了先天性和幼年青光眼的许多遗传位点 (Hewitt etal.，Clin Experiment Ophthalmol 34，472(2006))。然而，在成年青光眼中，仅为米屋西林 (myocillin) 编码的 MYOC 基因，已经证实对这种疾病带来相当的影响 (Stone et al.，Science 275，668(1997))。MYOC 在 POAG 中具有 2%～4%的突变率，迄今具有超过 40 种不同的突变，而在幼儿开角型青光眼 (JOAG) 中超过 10%。在 MYOC 基因中的突变导致在小梁网中功能障碍，而基因型-表型相关性很强。

[0005] 发展青光眼的风险随着几个已知风险因子而增加。因此随着年龄增加而眼压升高时发展青光眼风险升高的主要的始作俑者 (Sommer et al.，Arch. Ophthalmol. 109：1090-95(1991)；Mitchell etal.，Ophthalmol. 103：1661-69(1996))。其他风险因素包括在其他基线视域检测中观察到的视野异常 (Kass et al，Arch. Ophthalmol. 120：701-13(2002)；Gordon et al.，Arch Ophthalmol. 120：714-20(2002))，高度近视和青光

眼家族病史(Wolfs et al.,Arch Ophthalmol116:1640-45(1998);Tielsch et al.,Arch Ophthalmol.112:69-73(1994)),薄角膜(中心角膜厚度小于556μm)和垂直或水平杯盘比超过0.4(Kass et al,Arch.Ophthalmol.120:701-13(2002);Gordonet al.,Arch Ophthalmol.120:714-20(2002))。近来,其他风险因子已经得以证实,包括系统性高血压、心血管疾病、周期性偏头痛、和外周血管痉挛。

[0006] 剥脱性综合征(XFS),也被称为假剥脱性综合征(PEX),是一种与年龄相关的眼疾,其特征为使眼前节起皱的胞外基质(ECM)眼组织发生弹性组织变性。XFS是青光眼的最大风险因子(Schlötzer-Schrehardt & Naumann,Am J Ophthalmol 141,921(2006)),并且也经常与白内障有关。该疾病的特征为过度产生胞外纤维化物质,并且累积在眼前节的房水浴表面(Ritch & Schlötzer-Schrehardt,Surv.Ophthalmology 45,265(2001))。除了其胞内效应外,XFS已经证明是系统性的,并看起来与心血管和脑血管发病率有关(Schlötzer-Schrehardt & Naumann,Am J Ophthalmol141,921(2006))。尽管这种疾病遍及全世界,但是XFS随着年龄增长的患病率增加以及许多文章都已经指出XFS的地理性聚集性(Ringvold,A.,Acta Ophthalmol Scand 77,371(1999))。XFS在大多数人群中是继发性开角型青光眼最常见的诱因,而且其特征为发展迅速,对医疗方法的抵抗性高,并且比POAG的预后性差(Schlotzer-Schrehardt,U.& Naumann,G.O.,Am J Ophthalmol 141,921(2006))。

[0007] 通过在人群个体中基因中的微妙差异而带来遗传风险。个体之间的基因差异最常见的是由于单核苷酸多态性(SNP)所致,但是其他变化也是很重要的。SNP位于在人类基因组中平均每500个碱基对上。因此,典型的含有250,000碱基对的人类基因,可以包含500个不同SNP。仅有较少数量的SNP位于外显子上以改变由该基因编码的蛋白的氨基酸序列。多数SNP可以对基因功能产生很少的影响或没有影响,而其他的可以改变转录、剪接、翻译或由该基因编码的mRNA的稳定性。在人类基因组中的其他遗传多态性由插入、删除、染色体易位或DNA短或长段倒位所致。因此,带来疾病风险的遗传多态性直接改变蛋白的氨基酸序列,可以增加由该基因产生的蛋白数量,或可以降低由此基因产生的蛋白数量。

[0008] 由于遗传多态性带来常见疾病风险属于未解之谜,对于这种风险因子的遗传试验对于临床医学越来越重要。实例包括载脂蛋白E试验以识别阿尔茨海默症不同诊断的痴呆患者中apoE4多态性的遗传载体,以及深静脉血栓形成诱因的因子V莱顿(Factor V Leiden)试验的遗传载体。更重要的是,在癌症的治疗中,肿瘤细胞中基因突变的诊断适用于对所述个体患者选择最合适的治疗方案。在乳腺癌中,雌激素受体表达或2型生长因子(heregulin-2)(Her2)受体酪氨酸激酶表达,决定是否抗-雌激素药物(三苯氧胺)还是抗-Her2抗体(赫赛汀)将会引入到治疗计划中。在慢性髓细胞样白血病(CML)中诊断费城染色体遗传易位融合编码Bcr和Abl受体酪氨酸激酶的基因表明,Gleevec(STI571)、Bcr-Abl激酶的特异性抑制剂应该用于治疗这种癌症。对于具有这种遗传变异的CML患者,对Bcr-AB1激酶的抑制作用导致肿瘤细胞的快速消失和白血病的消退。

[0009] 由于青光眼和作为随年高视力沦丧主要原因的XFS的世界范围内的影响,理解助长这种疾病的生化和遗传因素,存在很大的需要。对于提供诊断这些疾病易感性的方法,用于疾病管理和个别风险评价,也仍存巨大需求。而且,预防和/或改善与这些疾病相关的症状的改进疗法,具有很大的实用功效。

发明内容

[0010] 本发明涉及诊断眼科疾病(眼功能障碍),尤其是青光眼和剥脱性综合征(XFS)易感性的方法。本发明包括通过评价已经发现与青光眼和XFS易感性升高或降低相关的某些标记物来诊断易感性升高的方法以及诊断XFS或青光眼易感性降低的方法。

[0011] 本发明人已经发现,某些与基因组15q24上LOXL1基因相关的变异与剥脱性综合征和青光眼相关。本发明人已经发现,在某些多态位点的某些等位基因在诊断患有剥脱性综合征和/或青光眼的个体中比在普通人群中更频繁地出现。因此,这种标记物适用于本发明的各种方法中,也将在本文中更详细地描述。在本文中将提供识别这种标记物的特定等位基因的方法以用于诊断应用之中。

[0012] 在一方面中,本发明提供了一种检测人类个体中选自剥脱性综合征和青光眼的的至少一种眼疾中易感性的方法,该方法包括:

[0013] 获取关于人类个体识别与人类LOXL1基因有关的至少一种多态性标记物的至少一种等位基因的核酸序列数据,其中所述至少一种多态性标记物的不同等位基因与人类中的至少一种这种病症不同易感性相关,和

[0014] 从这些核酸序列数据确定选自剥脱性综合征和青光眼中的至少一种病症的易感性。

[0015] 在一些实施方式中,青光眼的表现型是剥脱性青光眼(XFG)。在一般意义上,遗传标记物导致在核酸水平上序列改变。核酸标记物改变由该核酸编码的多肽的密码子,则该标记物也将导致编码多肽(多肽标记物)的氨基酸水平的序列改变。检测核酸中多态性标记物的具体等位基因或多肽性标记物的特定等位基因的同一性,包括是否特定等位基因存在于序列中的某位置。识别标记物处的特定等位基因的序列数据包含足够检测特定等位基因的序列。对于本文中描述的单核苷酸多态性(SNP)或氨基酸多态性,序列数据能够含有单一位置的序列,即在序列中单一位置的寡核苷酸或氨基酸的同一性。在某些实施方式中,这可以适用于检测至少两多态性标记物的核酸序列。在其他实施方式中,检测了至少3种、至少4种或至少5种或更多种多态性标记物的核酸序列。单体型的信息可以来自于两种或多种多态性标记物的分析。因此,在某些实施方式中,实施了另一步骤,由此单体型信息基于至少两个多肽性标记物的序列数据而推知。

[0016] 本发明也提供了用于检测人类个体中选自剥脱性综合征和青光眼中的至少一种眼疾易感性的方法,该方法包括获取关于人类个体识别与人类LOXL1基因有关的至少两种多态性标记物的两种等位基因的核酸序列数据,基于序列数据确定至少一种单体型的同一性,和从单体型数据检测选自剥脱性综合征和青光眼中的至少一种病症的易感性。

[0017] 在某些实施方式中,易感性的确定包含将核酸序列数据与包含人类LOXL1基因的多态性标记物和该至少一种病症易感性相关性数据的数据库进行比较。在一些实施方式中,所述数据库包含至少一种对于所述LOXL1基因的所述多态性标记物的至少一种眼疾易感性的风险量值。例如,序列数据库按照一个查询表提供来包含指示对于任何一种或许种特定多态性的眼疾(例如,青光眼或剥脱性综合征)易感性的数据。该数据库也可以包含指示对于包含至少两种多态性标记物的特定单体型的易感性的数据。在某些实施方式中,获取核酸序列数据,能够包括获取从人类个体获取生物样品并分析样品核酸序列中的所述

至少一种多态性标记物的序列。分析序列能够包括确定存在或不存在至少一种多态性标记物的至少一种等位基因。确定存在某种特定易感性等位基因（例如，风险等位基因）是人类个体中该眼疾易感性的指征。确定不存某个特定易感性等位基因是在所述个体中未产生特定易感性的指征。

[0018] 在一些实施方式中，获取核酸序列数据包括从先前存在的记录中获取核酸序列信息。先前存在的记录可以例如是计算机文件或包含序列数据的数据库，如对于人类个体的，对于至少一种多态性标记物的基因型数据。

[0019] 通过本发明诊断方法测定的易感性能够像特定实体进行报道。在一些实施方式中，至少一个实体是选自由所述个体、所述个体的监护人、遗传服务提供商、医师，医疗组织、和医疗保险公司组成的组。在另一方面，本发明涉及诊断人类个体中与剥脱性综合征和／或青光眼相关的症状易感性的方法，该方法包括从所述个体中获得的核酸样品中确定存在或不存至少一种多态性标记物的至少一种等位基因，其中该至少一种多态性标记物与LOXL1 基因相关，而其中存在至少一种等位基因是与剥脱性综合征和／或青光眼相关症状易感性的指征。该方法也可以包括在所述个体的基因型数据集中确定存在或不存至少一种多态性标记物的至少一种等位基因。

[0020] 在某些实施方式中，该至少一种多态性标记物由于处于具有 LOXL1 基因的连锁不平衡中而与 LOXL1 基因相关。换句话说，该至少一种多态性标记物处于具有 LOXL1 基因中至少一种遗传因子的连锁不平衡中。

[0021] 本发明另一方面涉及检测人类个体中与剥脱性综合征和／或青光眼有关的症状易感性的方法，该方法包括在从所述个体中获得的核酸样品，或在衍生于所述个体的基因型数据集中检测是否存在至少一种多态性标记物的至少一种等位基因，该至少一种多态性标记物与 LOXL1 基因有关，而其中存在该至少一种等位基因是与剥脱性综合征和／或青光眼相关的症状易感性的指征。存在至少一种标记物的至少一种等位基因是与剥脱性综合征和／或青光眼相关的症状易感性的指征。存在更频繁地出现在诊断患有剥脱性综合征和／或青光眼的患者中的至少一种等位基因是在所述个体中剥脱性综合征和／或青光眼易感性升高的指征。在某些实施方式中，该至少一种等位基因是一种风险等位基因，即，该等位基因使发展剥脱性综合征和／或青光眼的风险增加。

[0022] 确定存在或不存在等位基因间接表明是检测存在或不存在某个特定等位基因，或可替代地多个等位基因的这种检测。确定存在或不存在双等位基因标记物（其中仅存在两种可能的等位基因）的某个特定等位基因间接提供了关于存在或不存在可替代等位基因的信息。例如，对于 C/T SNP 多态性，在特定的基因组中在 SNP 处检测所述不存在 C，间接表明该基因组含有可替代等位基因（T 等位基因）的两个拷贝。检测存在一个 C 等位基因的拷贝类似地指示存在一个可替代 T 等位基因的拷贝。对于具有超过了两个可能等位基因的多态性，如微卫星，确定存在或不存在等位基因，并不通过自身提供关于存在或不存在该标记物的其他等位基因的信息来提供。在某些实施方式中，确定特定等位基因同一性，即确定特定等位位点的所述核苷酸序列。这种实施方式提供了存在或不存在特定的等位基因的直接指征。

[0023] 本发明的另一方面涉及一种诊断个体中与剥脱性综合征和／或青光眼相关的症状易感性的方法，该方法包括从所述个体中获得的核酸样品中确定至少一种多态性标记物

的至少一种等位基因的同一性，其中该至少一种标记物选自位于 LOXL1 LD 结构单元中的标记物的组，其中存在至少一种等位基因是与剥脱性综合征和／或青光眼有关的症状易感性的指征。

[0024] 本发明另一方面涉及评价个体对预防和／或改善与剥脱性综合征和／或青光眼相关症状的治疗药剂响应概率的方法，包括：从所述个体中获得的核酸样品中确定存在或不存在至少一种多态性标记物的至少一种等位基因，其中该至少一种多态性标记物选自按照表 4 中列出的多态性标记物组成的组，以及与之连锁不平衡的标记物，其中存在或不存在该至少一种标记物的至少一种等位基因是对预防和／或改善与剥脱性综合征和／或青光眼相关症状的治疗药剂阳性响应概率的指征。在一种实施方式中，该至少一种多态性标记物选自与 LOXL1 基因有关的标记物组。

[0025] 在某些实施方式中，该治疗药剂选自按照药剂表 I 中列出的药剂。在某些实施方式中，该治疗药剂能够选自前列腺素类似物、前列腺酰胺、α2 肾上腺素能激动药、碳酸酐酶抑制药、β－阻断剂、胆碱能受体激动剂、或用于预防或改善与青光眼和／或剥脱性综合征相关的症状的其他治疗药剂。

[0026] 在一种优选的实施方式中，该治疗药剂选自拉坦前列素、曲伏前列素、乌诺前列酮、比马前列素，溴莫尼定、阿泊乐定、多佐胺、布林唑胺、乙酰唑胺、甲醋唑胺(methozolamide)、倍他洛尔、卡替洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔、噻吗洛尔、匹鲁卡品（毛果芸香碱，pilocarpine)、卡巴胆碱、二乙氧膦酰硫胆碱和肾上腺素。

[0027] 本发明也涉及检测给药特定疗法或治疗方法的的个体是否由于给药该医疗或治疗方法而发展剥脱性综合征和／或青光眼，或与其相关的症状的风险升高。

[0028] 因此，本发明的另一方面涉及检测人类个体是否具有作为采用糖皮质激素治疗药物治疗的并发症而发展眼压升高、剥脱性综合征和／或青光眼的风险的方法，该方法包括从所述个体中获得的核酸样品中检测存在或不存在至少一种多态性标记物的至少一种等位基因，其中该至少一种多态性标记物与 LOXL1 基因有关，其中存在该至少一种等位基因是指示作为采用糖皮质激素治疗药物治疗的并发症而发展眼压升高和／或青光眼风险升高的指征。

[0029] 在优选的实施方式中，至少一种多态性标记物选自标记物 rs2165241 等位基因 T、标记物 rs1048661 等位基因 G 和标记物 rs3825942 等位基因 G，以及与它们连锁不平衡的标记物。

[0030] 在一个相关方面，本发明涉及一种检测人类个体是否处于作为采用糖皮质激素治疗药物治疗的并发症而发展眼压升高、剥脱性综合征和／或青光眼的风险降低的方法，该方法包括在来自所述个体的核酸样品中确定是否存在 rs1048661 等位基因 G 和 rs3825942 等位基因 G，或与它们连锁不平衡的标记物。其中存在 rs1048661 等位基因 G 或 rs3825942 等位基因 G 是作为采用糖皮质激素治疗药物治疗的并发症而发展眼压升高，剥脱性综合征和／或青光眼的风险降低的指征。

[0031] 在这方面的一种实施方式中，在来自所述个体的核酸样品中都存在 rs1048661 等位基因 G 和 rs3825942 等位基因 G，或与它们连锁不平衡的标记物是作为采用糖皮质激素治疗药物治疗的并发症而发展眼压升高、剥脱性综合征和／或青光眼的风险降低的指征。在另一种实施方式中，在来自所述个体的核酸样品中存在两种 rs1048661 等位基因 G 和

rs3825942 等位基因 G 的两个拷贝，或与它们连锁不平衡的标记物，是作为采用糖皮质激素治疗药物治疗的并发症而发展眼压升高，剥脱性综合征和 / 或青光眼的风险降低的指征。

[0032] 在一些实施方式中，糖皮质激素治疗药物选自由药剂表 I 中所示的药剂。糖皮质激素治疗药物在优选的实施方式中选自倍他米松 (betamethoasone)、丁氯倍他松 (clobetasone butyrate)、地塞米松、氟米龙、醋酸氢化可的松、泼尼松龙、利美索龙、氯替泼诺、和甲羟松。而且，本发明提供了预测经历与剥脱性综合征和 / 或青光眼相关症状，或诊断患有剥脱性综合征和 / 或青光眼的患者预后的方法，该方法包括从所述个体中获得的核酸样品中确定存在或不存在至少一种多态性标记物的至少一种等位基因，其中该至少一种多态性标记物选自由表 4 中所列的多态性标记物组成的组，以及与它们连锁不平衡的标记物，其中存在该至少一种等位基因是所述个体中剥脱性综合征和 / 或青光眼预后恶化的指征。通过获取关于人类个体识别至少一种与人类 LOXL1 基因有关的多态性标记物的至少一种等位基因的核酸序列数据，并从所述核酸序列数据预测所述个体的预后，而能够可选地在所述个体中预测预后，其中所述至少一种多态性标志的不同等位基因与人类中该至少一种病症的不同易感性有关。在一些实施方式中，评价有关 LOXL1 基因的至少两多态性标记物。

[0033] 本发明的另一方面涉及监控正经历与剥脱性综合征和 / 或青光眼相关症状治疗的个体治疗疗效的方法，该方法包括从所述个体中获得的核酸样品中检测存在或不存在至少一种多态性标记物的至少一种等位基因，其中该至少一种多态性标记物选自由表 4 中所列的多态性标记物，以及与它们连锁不平衡的标记物组成的组，其中存在至少一种等位基因是该给体治疗疗效的指征。该方法的一种实施方式涉及与用于监控治疗预后的 LOXL1 基因相关的标记物。本发明也提供了预测正经历与剥脱性综合征和 / 或青光眼相关症状治疗的个体治疗疗效的方法，该方法包括获取关于人类个体识别至少一种与人类 LOXL1 基因有关的多态性标记物的至少一种等位基因的核酸序列数据，并从该核酸序列数据预测该给体的治疗疗效，其中该至少一种多态性标志的不同等位基因与人体中至少一种病症不同易感性相关。

[0034] 因此，本文中描述的标记物可以适用于预测与剥脱性综合征和 / 或青光眼有关的症状，或在诊断患有一种或多种这种疾病的个体中具体治疗的疗效。治疗疗效已知是在个体之间是高度变化的，而在许多情况下，是很难推理确定是否特定个体将会受益于特定的治疗。应该设想，本文中描述的变异，因为与眼疾如青光眼和剥脱性综合征的风险有关，而适用于预测这种特定的治疗疗效。这种预测能够适用于策划治疗策略，例如，通过首先测定该个体在特定遗传标记物和碱基处的遗传组合而关于这种分析结果确定治疗计划。

[0035] 本发明也涉及在本文中描述的方法中确定 LOXL1 蛋白的氨基酸序列。本发明人已经发现，在按照 SEQ ID NO :85 所述的 LOXL1 氨基酸序列中在多态性位置 141 和 153 处氨基酸的变化与青光眼和剥脱性综合征有关。因此，本发明在一方面中涉及在人类个体中诊断与剥脱性综合征和 / 或青光眼有关的症状易感性升高的方法，该方法包括在从该个体中获得的蛋白样品中检测按照 SEQ ID NO :85 在位置 141 或 153 处的氨基酸，其中在位置 141 处存在精氨酸和 / 或在位置 153 处存在甘氨酸是与剥脱性综合征和 / 或青光眼有关症状易感性升高的指征。在这些位置的氨基酸取代是由 LOXL1 基因密码子 141 和密码子 153 中的单核苷酸多态性所致。因此，相对而言，在这些位置存在可替代氨基酸对青光眼或剥脱性综合

征是保护性的,即它们与发展青光眼或剥脱性综合征的风险降低有关。因此,在另一方面,本发明涉及一种诊断人类个体中与剥脱性综合征和/或青光眼有关的症状的易感性降低的方法,该方法包括在由人类个体获得的蛋白样品中在SEQ ID NO :85中检测位置141和153位置的氨基酸,其中在位置 141 处存在亮氨酸和/或在位置 153 处存在天门冬氨酸是与剥脱性综合征和/或青光眼相关的症状易感性降低的指征。

[0036] 本发明还提供了一种诊断人类个体中至少一种选自剥脱性综合征和青光眼的眼疾易感性的方法,该方法包括 :

[0037] 获取有关至少一种编码人类个体至少一种 LOXL1 蛋白的 LOXL1 氨基酸序列数据,

[0038] 识别至少一种与所述 LOXL1 氨基酸序列相关的多态位点,其中该至少一种多态位点的不同氨基酸与人体中至少一种病症的不同易感性相关,和

[0039] 从该氨基酸序列的数据诊断至少一种选自剥脱性综合征和青光眼的病症的易感性。

[0040] 在某些实施方式中,确定由 SEQ ID NO :85 所示的 LOXL1 蛋白中在位置 141 处存在精氨酸而在位置 153 处存在甘氨酸是剥脱性综合征和/或青光眼易感性升高的指征。在某些其他实施方式中,确定由 SEQ ID NO :85 所示的 LOXL1 蛋白中在位置 141 处存在精氨酸而在位置 153 处存在甘氨酸是剥脱性综合征和/或青光眼易感性升高的指征。可替代地,确定由 SEQ ID NO :85 所示的 LOXL1 蛋白中在位置 141 处存在亮氨酸而在位置 153 处存在天门冬氨酸是该至少一种病症易感性降低的指征。在某些其他实施方式中,确定由 SEQ ID NO :85 所示的 LOXL1 蛋白中在位置 141 处存在亮氨酸而在位置 153 处存在天门冬氨酸是剥脱性综合征和/或青光眼易感性降低的指征。

[0041] 本发明人的发现能够通过以下的事实用于识别其他携带发展青光眼或剥脱性综合征风险的标记物 :这种标记物与本文中所示的与青光眼和剥脱性综合征有关的标记物处于连锁不平衡中。因此,本发明另一方面涉及一种用于识别适用于评价剥脱性综合征和/或青光眼易感性的标记物的方法,该方法包括 :

[0042] a. 识别与所述 LOXL1 有关的至少一种多态性 ;和

[0043] b. 检测所诊断患有剥脱性综合征和/或青光眼,或对其具有易感性的个体样品和对照样品中的基因型状态 ;

[0044] 其中在所诊断患有剥脱性综合征,或对其具有易感性的个体样品中的至少一种多态性的至少一种等位基因的频率与在对照样品中至少一种等位基因的频率相比的显著性差异,是用于评价剥脱性综合征和/或青光眼易感性的指征。

[0045] 在一种实施方式中,在所诊断患有剥脱性综合征,或对其具有易感性的个体样品中所述至少一种多态性的至少一种等位基因的频率与在对照样品中至少一种等位基因的频率相比升高,是适用于评价剥脱性综合征和/或青光眼易感性升高的至少一种多态性的指征。

[0046] 在另一种实施方式中,在所诊断患有剥脱性综合征,或对其具有易感性的个体样品所述至少一种多态性的至少一种等位基因的频率,与在对照样品中至少一种等位基因的频率相比降低,是适用于评价剥脱性综合征和/或青光眼易感性,或对抗剥脱性综合征和/或青光眼保护性下降的至少一种多态性的征。

[0047] 基因分型的方法也属于本发明的范围。在本发明的这个方面,提供了对从具有患

上剥脱性综合征和/或青光眼，或诊断患有剥脱性综合征和/或青光眼的人类个体获得核酸样品进行基因分型的方法。该方法，包括在该样品中确定存在或不存在至少一种多态性标记物的至少一种等位基因。该标记物能够是本文中所示的与青光眼或剥脱性综合征有关的任何标记物，或与它们连锁不平衡的标记物。

[0048] 本发明涉及本文中以一般意义描述的多态性标记物的方法，涉及与 LOXL1 基因相关的标记物。在一些实施方式中，本发明涉及标记物本文中定义的并按照 SEQ ID NO :84 所示的 LOXL1LD 结构单元中的标记物。在另一实施方式中，该标记物选自相关 LOXL1 基因的标记物，在本文的上下文中，这涵盖了 LOXL1 基因之内的标记物，或在与该基因中的标记物连锁不平衡或表现出影响该基因功能（例如，表达）的基因之外的标记物。例如，这能够包括在刻意改变 LOXL1 表达水平的 LOXL1 启动子之内的标记物。在一种实施方式中，该标记物选自表 4 中所列出的标记物的组。在另一种实施方式中，该标记物选自列于表 6 中的标记物的组。在另一种实施方式中，该标记物选自列于表 6a 中的标记物组。在另一种实施方式中，该的选自列于表 15 中的标记物的组。在另一实施方式中，该标记物选自列于表 16 中的标记物组。在还有的另一实施方式中，该标记物选自 rs4886725(SEQ ID NO :86)、rs12915956(SEQ ID NO :87)、rs896590(SEQ ID NO :88)、rs12438872(SEQ ID NO :89)、rs4261482(SEQ ID NO :42)、rs2165241(SEQ ID NO :15)、rs1992314(SEQ ID NO :44)、rs4886776(SEQ ID NO :45)、rs2028386(SEQID NO :46)、rs4337252(SEQ ID NO :47)、rs2028387(SEQ ID NO :48)、rs4077284(SEQ ID NO :49)、rs893816(SEQ ID NO :50)、rs4886782(SEQ ID NO :51)、rs893817(SEQ ID NO :17)、rs893818(SEQ ID NO :52)、rs893820(SEQ ID NO :53)、rs12440667(SEQID NO :54)、rs1530169(SEQ ID NO :19)、rs893821(SEQ ID NO :90)、rs750460(SEQ ID NO :55)、rs4243042(SEQ ID NO :56)、rs2304722(SEQ ID NO :91)、rs4886623(SEQ ID NO :92)、rs2167648(SEQ ID NO :93)、rs1584738(SEQ ID NO :94)、rs1901570(SEQID NO :95)、rs8026593(SEQ ID NO :6)、rs4886660(SEQ ID NO :96)、rs4886421(SEQ ID NO :97)、rs4886663(SEQ ID NO :98)、rs4886664(SEQ ID NO :99)、rs4145873(SEQ ID NO :100)、rs4145874(SEQ ID NO :101)、rs1452389(SEQ ID NO :102)、rs1078967(SEQ ID NO :103)、rs8041642(SEQ ID NO :104)、rs8041685(SEQ ID NO :16)、rs8042039(SEQ ID NO :105)、rs2304719(SEQ ID NO :18)、rs12437465(SEQ ID NO :57)、rs1048661(SEQ ID NO :106)、和 rs3825942(SEQ ID NO :107)。在优选的实施方式中，该标记物是 rs1048661(SEQ ID NO :106) 或 rs3825942(SEQ ID NO :107)、或与之连锁不平衡的标记物。在尤其优选的实施方式中，该标记物是 rs1048661(SEQ ID NO :106) 或 rs3825942(SEQ ID NO :107)。在一些优选的实施方式中，该标记物是 rs1048661(SEQ ID NO :106)。在另一优选的实施方式中，该标记物是 rs3825942(SEQ ID NO :107)。

[0049] 所有以上提及的标记物都适用于本文中进一步描述的方法、用途、装置、媒质和试剂盒，而能够在具体的实施方式中单独使用或以两种或多种、三种或更多种、四种或多种、或五种或更多种的任何特定组合进行使用。因此这些标记物的任何一种或多种的组合在本文中描述的本发明的变异方面使用是可能的。熟练的技术人员将也会理解到，与所引述的标记物处于连锁不平衡的标记物也适用于本发明的方法中，因而也属于本文中所示的本发明的范围。

[0050] 在本发明方法的一些实施方式中，实施了在该个体中评价至少一种单体型的频

率的另一步骤，其中存在至少一种单体型是眼疾如剥脱性综合征和／或青光眼，或与剥脱性综合征和／或青光眼有关症状易感性的指征。典型的单体型按照标记物通过标记物 rs1048661 和 rs3825942 提供。因此，在一种实施方式中，本发明涉及评价特征为存在标记物 rs1048661(SEQ ID NO :106) 的等位基因 G 和标记物 rs3825942(SEQ ID NO :107) 的等位基因 G 的单体型，和／或特征为存在标记物 rs1048661(SEQ ID NO :106) 的等位基因 T 和标记物 rs3825942(SEQ ID NO :107) 的等位基因 G 的单体型，其中存在这些单体型之一，是与剥脱性综合征或青光眼相关的症状发展易感性升高的指征。在另一种实施方式中，存在特征为存在标记物 rs1048661(SEQ ID NO :106) 的等位基因 G 和标记物 rs3825942(SEQ ID NO :107) 的等位基因 A 的单体型，是与剥脱性综合征或青光眼相关的症状发展易感性降低的指征。其他含有本文中描述和公开的任何两种或多种标记物的单体型也是设想而属于本发明的范围内。

[0051] 在本发明的某些实施方式中，连锁不平衡特征为连锁不平衡测定值 r^2 和 |D’| 的特定数值。在某些实施方式中，遗传因子（例如，标记物）之间的遗传连锁不平衡定义为 $r^2 > 0.1$(r^2 超过 0.1)。在一些实施方式中，连锁不平衡定义为 $r^2 > 0.2$。其他实施方式中可以包括连锁不平衡的其他定义，如 $r^2 > 0.25$，$r^2 > 0.3$，$r^2 > 0.35$，$r^2 > 0.4$，$r^2 > 0.45$，$r^2 > 0.5$，$r^2 > 0.55$，$r^2 > 0.6$，$r^2 > 0.65$，$r^2 > 0.7$，$r^2 > 0.75$，$r^2 > 0.8$，$r^2 > 0.85$，$r^2 > 0.9$，$r^2 > 0.95$，$r^2 > 0.96$，$r^2 > 0.97$，$r^2 > 0.98$，或 $r^2 > 0.99$。连锁不平衡在某些实施方式中也能够被定义为 |D’| > 0.2，或定义为 |D’| > 0.3，|D’| > 0.4，|D’| > 0.5，|D’| > 0.6，|D’| > 0.7，|D’| > 0.8，|D’| > 0.9，|D’| > 0.95，|D’| > 0.98 或 |D’| > 0.99。在某些实施方式中，连锁不平衡定义为满足 r^2 和 |D’| 两个标准，如 $r^2 > 0.2$ 和 |D’| > 0.8。对于 r^2 和 |D’| 值的其他组合也是可能的，而属于本发明的范围，包括但不限于以上所所示的这些参数的值。

[0052] 在一种实施方式中，连锁不平衡采用从单一人群中收集样品测定，如本文中所述。一种实施方式采用从白种人收集的样品，如从冰岛人收集的样品，通过 HapMap 工程 (http://www.hapmap.org) 描述的 CEPH 收集的白种人样品收集。其他实施方式采用了其他人群的样品收集，包括但不限于非裔美国人人群样品、来自 Yuroban 人群 (YRI) 的非洲人样品、或来自中国 (CHB) 或日本人 (JPT) 的亚洲人样品。

[0053] 在本发明的某些实施方式中，存在特定的等位基因或单体型是易感性升高，例如与剥脱性综合征和／或青光眼相关的症状易感性升高，或剥脱性综合征和／或青光眼的易感性升高的指征。在这种实施方式中，所述升高的易感性特征为特定的相对风险值。因此，在本发明的具体实施方式中，所述升高的易感性特征为相对风险至少 1.5，包括相对风险至少 2.0，相对风险至少 2.5，相对风险至少 3.0，相对风险至少 3.5，以及相对风险至少 4.0。其他实施方式特征为相对风险至少 1.75、2.25、2.75、3.25、3.75 等。然而，相对风险其他值也属于本发明本发明的范围。在本发明的一种实施方式中，该指示易感性升高的至少一种等位基因选自由 rs2165241 等位基因 T、rs1048661 等位基因 G 和 rs3825942 等位基因 G 组成的组。

[0054] 在本发明的某些其他实施方式中，某些等位基因或单体型发现在患者中比在人群中的频率发生了下降。因此，某些等位基因或单体型在诊断患有剥脱性综合征或青光眼的个体中比在普通人群中发现的频率发生了下降。这种标记物是抗剥脱性综合征或青光眼的

保护作用,或发展这些疾病的易感性降低的指征。典型的等位基因是那些 rs1048661 等位基因 T 和 / 或 rs3825942 等位基因 A 的等位基因。

[0055] 在具体实施方式中,易感性降低的特征为相对风险小于 0.7,包括相对风险小于 0.6,相对风险小于 0.5,相对风险小于 0.4,相对风险小于 0.35,相对风险小于 0.3,而相对风险小于0.25。然而,表征易感性降低或风险降低的其他相对风险也是可能的,也属于本发明的范围,包括但不限于,小于 0.8,小于 0.75,小于 0.65,小于 0.55,小于 0.45,小于 0.20 等。

[0056] 在本发明的某些实施方式中,如本文中所述,进一步伴有剥脱性综合征和 / 或青光眼相关的症状,或特征为,剥脱性综合征和 / 或青光眼的临床诊断。这种症状在一些实施方式中特征为存在以下至少之一 :视网膜神经节细胞退化、眼压升高、视神经盘变化和周边视力丧失。具体而言,视神经盘变化在某些实施方式中,特征为以下之一 :(a) 杯盘比升高 (薄神经视网膜缘),(b) 进行性视神经盘凹陷,(c) 不对称性视神经盘凹陷 (差异大于 0.2),(d) 获得性视神经小凹,(e) 周边视网膜神经纤维层损失。

[0057] 在本发明的一些其他实施方式中,所述人类受治疗者特征为具有剥脱性综合征和 / 或青光眼的至少一种风险因子,所述风险因子选自 :眼压升高、高龄、非裔美国人种族、视野异常、近视、青光眼家族病史、薄角膜、系统性高血压、心血管疾病、周期性偏头痛和外周血管痉挛。

[0058] 在涉及遗传标记物评价的本发明方法中,能够使用任何含基因组 DNA 的样品。这包括血液样品、羊水样品、脑脊髓液样品、或皮肤、肌肉、口腔或结膜粘膜 (口腔拭子)、胎盘、胃肠道或其他器官的组织样品,或其他含有基因组 DNA 的合适样品。在优选的实施方式中,基因组 DNA 在分析之前通过聚合物链反应 (PCR) 进行扩增。

[0059] 在本发明的方法中能够使用的基因分型方法包括,基于等位基因 - 特异性探针杂交、等位基因 - 特异性引物延伸、等位基因 - 特异性扩增、核酸测序(例如,DNA 测序)、5' - 核酸外切酶消化、分子信标分析、寡核苷酸连接分析、尺寸分析和单链构象分析的基因分型方法。

[0060] 在本发明的某些实施方式中,生物标记物也经过评价而提供组合风险评价。生物标记物能够在合适的组织和流体中进行评价,如在血液样品中或来自眼睛的流体 (泪液)。在一种实施方式中,生物标记物是 LOXL1 蛋白。而且,在其他实施方式中,非遗传信息,如选自年龄、性别、种族、社会经济地位、以前的疾病诊断、受治疗者的治疗史、剥脱性综合征和 / 或青光眼家族病史、生化测定和临床测定,经过评价而作出风险评估、诊断、或个体的预后。

[0061] 而且,本发明的方法能够包括在合适的生物样品,如血液样品中测定 LOXL1 表达水平。在一种实施方式中,表达水平通过 mRNA 分析,测定在生物样品中 LOXL1 转录的数量而进行评估。在一个优选的实施方式中,LOXL1 表达水平降低是剥脱性综合征或青光眼易感性升高的指征。

[0062] 本发明也提供了适用于本发明各种方法的试剂盒。试剂盒包含用于确定存在或不存在发现与剥脱性综合征和青光眼有关的某些等位基因的必要药剂,如本文中所述的。在一种实施方式中,所述试剂盒含有用于选择性地在人类个体的基因组中检测至少一种多态性标记物的至少一种等位基因,其中该多态性标记物选自由表 4、表 6 和表 6a 中所列出的多态性标记物组成的组,以及与它们连锁不平衡的标记物,而其中存在至少一种等位基因是

与剥脱性综合征和/或青光眼相关的症状易感性的指征。

[0063] 在一种实施方式中、所述试剂盒包含用于检测选自rs4886725(SEQ ID NO:86)、rs12915956(SEQ ID NO:87)、rs896590(SEQID NO:88)、rs12438872(SEQ ID NO:89)、rs4261482(SEQ IDNO:42)、rs2165241(SEQ ID NO:15)、rs1992314(SEQ ID NO:44)、rs4886776(SEQ ID NO:45)、rs2028386(SEQ ID NO:46)、rs4337252(SEQ ID NO:47)、rs2028387(SEQ ID NO:48)、rs4077284(SEQ ID NO:49)、rs893816(SEQ ID NO:50)、rs4886782(SEQID NO:51)、rs893817(SEQ ID NO:17)、rs893818(SEQ ID NO:52)、rs893820(SEQ ID NO:53)、rs12440667(SEQ ID NO:54)、rs1530169(SEQ ID NO:19)、rs893821(SEQ ID NO:90)、rs750460(SEQ ID NO:55)、rs4243042(SEQ ID NO:56)、rs2304722(SEQID NO:91)、rs4886623(SEQ ID NO:92)、rs2167648(SEQ ID NO:93)、rs1584738(SEQ ID NO:94)、rs1901570(SEQ ID NO:95)、rs8026593(SEQ ID NO:6)、rs4886660(SEQ ID NO:96)、rs4886421(SEQ ID NO:97)、rs4886663(SEQ ID NO:98)、rs4886664(SEQID NO:99)、rs4145873(SEQ ID NO:100)、rs4145874(SEQ ID NO:101)、rs1452389(SEQ ID NO:102)、rs1078967(SEQ ID NO:103)、rs8041642(SEQ ID NO:104)、rs8041685(SEQ ID NO:16)、rs8042039(SEQ ID NO:105)、rs2304719(SEQ ID NO:18)、rs12437465(SEQ ID NO:57)、rs1048661(SEQ ID NO:106)、和rs3825942(SEQ ID NO:107)、以及与它们连锁不平衡的标记物中的至少一种标记物的药剂。在一种优选的实施方式中,所述试剂盒包含用于检测rs1048661(SEQ ID NO:106)、和/或rs3825942(SEQID NO:107)的药剂。在另一优选的实施方式中,通过该试剂盒检测的该等位基因包括rs1048661等位基因G和标记物rs3825942等位基因G。

[0064] 所述试剂盒的一种实施方式包含,含有至少一个杂交至含有至少一种多态性标记物的个体基因组的片段的邻接寡核苷酸的药剂、缓冲剂和可检测的标记物。在另一种实施方式中,该药剂含有至少一对杂交至由受治疗者获得的基因组核酸片段的相反链的寡核苷酸,其中每一寡核苷酸引物对经设计选择性地扩增包含一种多态性标记物的个体基因组的片段,而其中该片段的尺寸为至少30个碱基对。在一种优选的实施方式中,至少一个寡核苷酸完全互补于该个体的基因组。该寡核苷酸可以具有任何合适的尺寸,如长度为15～100个核苷酸,18～50个核苷酸或20-30个核苷酸。

[0065] 适用于本发明其他方法的试剂盒,如本文中的描述,也可以设想而属于本发明的范围。这种试剂盒具有的共同特征是,如本文中的描述,提供选择性地检测与剥脱性综合征和/或青光眼的特定等位基因和/或单体型的药剂。

[0066] 在另一种实施方式中,本发明也提供了寡核苷酸探针在生产用于诊断和/或评价剥脱性综合征或青光眼易感性的诊断试剂中的用途,其中该探针杂交至按照含有一种多态性位点的SEQ ID NO:84给出其核苷酸序列的核酸的片段,其中该片段的长度为15-500个核苷酸。该多态位点优选选自rs4886725(SEQ ID NO:86)、rs12915956(SEQ ID NO:87)、rs896590(SEQ ID NO:88)、rs12438872(SEQID NO:89)、rs4261482(SEQ ID NO:42)、rs2165241(SEQ ID NO:15)、rs1992314(SEQ ID NO:44)、rs4886776(SEQ ID NO:45)、rs2028386(SEQ ID NO:46)、rs4337252(SEQ ID NO:47)、rs2028387(SEQ ID NO:48)、rs4077284(SEQ ID NO:49)、rs893816(SEQID NO:50)、rs4886782(SEQ ID NO:51)、rs893817(SEQ ID NO:17)、rs893818(SEQ ID NO:52)、rs893820(SEQ ID NO:53)、 rs12440667(SEQ ID NO:54)、rs1530169(SEQ ID NO:19)、rs893821(SEQ ID NO:90)、rs750460(SEQ ID NO:55)、rs4243042(SEQID NO:56)、rs2304722(SEQ ID NO:91)、rs4886623(SEQ ID NO:92)、rs2167648(SEQ ID NO:93)、rs1584738(SEQ ID NO:94)、rs1901570(SEQ ID NO:95)、rs8026593(SEQ ID NO:6)、rs4886660(SEQ ID NO:96)、rs4886421(SEQ ID NO:97)、rs4886663(SEQID NO:98)、rs4886664(SEQ ID NO:99)、rs4145873(SEQ ID NO:100)、rs4145874(SEQ ID NO:101)、rs1452389(SEQ ID NO:102)、rs1078967(SEQ ID NO:103)、rs8041642(SEQ ID NO:104)、rs8041685(SEQ ID NO:16)、rs8042039(SEQ ID NO:105)、rs2304719(SEQ ID NO:18)、rs12437465(SEQ ID NO:57)、rs1048661(SEQ ID NO:106)、和 rs3825942(SEQ ID NO:107)、以及与它们相关的连锁不平衡的多态性。

[0067] 本发明也提供了一种计算机可读媒质。这种媒质能够含有检测剥脱性综合征或青光眼易感性的信息。在一个具体的方面，媒质含有

[0068] 指示至少一种多态性标记物的数据 ;

[0069] 存储于计算机可读媒质上适用于通过处理器执行而对于至少一种多态性标记物确定剥脱性综合征和 / 或青光眼发展风险的程序 ;

[0070] 其中所述至少一种多态性标记物与所述 LOXL1 基因有关。

[0071] 在某些实施方式中，计算机可读媒质含有指示至少两个多态性标记物的数据。在某些其他实施方式中，该媒质含有指示三个或更多，四个或更多或五个或更多多态性标记物的数据。在某些其他实施方式中，该媒质进以含有指示与 LOXL1 基因有关的至少一种单体型的数据。这种单体型能够含有两个或多个多态性标记物，包括三个或更多，四个或更多或五个或更多多态性的标记物。该媒质也可以含有蛋白序列数据，也就是指示通过 LOXL1 的编码序列内的多态性标记物编码的至少一种多态性蛋白标记物 (氨基酸多态性)。在优选的实施方式中，因此蛋白标记物含有关于按照 SEQ IDNO:85 所示的 LOXL1 蛋白中在位置 141 处和 / 或在位置 153 处多态性的数据。

[0072] 本发明还有的另一方面涉及检测人类个体中剥脱性综合征或青光眼遗传指标的装置，包括 :处理器 ;具有适用于在处理器上执行而分析对于至少一种关于有关所述 LOXL1 基因的至少一种多态性标记物的人类个体的标记物或 / 或单体型信息的计算机可执行指令的计算机可读内存 ;和产生基于标记物或单体型信息的输出，其中所述输出包括作为人类个体剥脱性综合征或青光眼遗传指标的所述至少一种标记物或单体型的风险测量值。在某些实施方式中，所述计算机可读内存进一步包含指示在许多诊断患有，或表现出与剥脱性综合征或青光眼有关症状的个体中至少一种多态性标记物的至少一种等位基因或至少一种单体型的频率的数据，和指示在许多对照个体中至少一种多态性标记物的至少一种等位基因或至少一种单体型的频率的数据，而其中风险测量值基于人类个体的至少一种标记物和 / 或单体型状态与指示这些许多诊断患有剥脱性综合征或青光眼的个体至少一种标记物和 / 或至少一种单体型信息的频率的数据之间的对照。在某些其他实施方式中，所述计算机可读内存进一步含有指示与至少一种多态性标记物的至少一种等位基因或至少一种单体型相关的剥脱性综合征和 / 或青光眼发展风险的数据，而其中对于人类个体风险的测定基于人类个体的至少一种标记物和 / 或单体型状态与至少一种多态性标记物的至少一种等位基因或至少一种单体型相关的风险之间的对照。在其他实施方式中，所述计算机

可读内存可以进一步包含指示在许多诊断患有，或表现出与剥脱性综合征或青光眼有关症状的个体中至少一种多态性标记物的至少一种等位基因或至少一种单体型的频率的数据，和指示在许多对照个体中至少一种多态性标记物的至少一种等位基因或至少一种单体型的频率的数据，而其中发展剥脱性综合征和 / 或青光眼的风险基于在诊断患有，或表现出与剥脱性综合征或青光眼有关症状的个体和对照个体中至少一种等位基因或至少一种单体型的频率之间的对照。

[0073] 本发明也提供了药物组合物和分析方法。在一个这方面，本发明提供了一种用于治疗对其有需要的人类个体中与青光眼或剥脱性综合征相关症状的药物组合物，含有由人类 LOXL1 基因编码的多肽，或其片段，以及药用载体和 / 或赋形剂。在某些实施方式中，该多肽具有按照 SEQ ID NO :85 所示的氨基酸序列。在一个实施方式中，该多肽特征为在 SEQ ID NO :85 中位置 141 处存在亮氨酸。在另一实施方式中，该多肽特征为在 SEQ ID NO :85 中位置 153 处存在天门冬氨酸。在一个进一步的实施方式中，该组合物特征为在 SEQ ID NO :85 中位置 141 处存在亮氨酸且在 SEQ ID NO :85 中位置 153 处存在天门冬氨酸。

[0074] 本发明也提供了用于筛选预防或改善与剥脱性综合征和 / 或青光眼相关的症状的化合物的方法，包括

[0075] (i) 向患有与剥脱性综合征和 / 或青光眼相关症状的动物，或由其离析的细胞群落给药试验化合物 ；

[0076] (ii) 检测来自所述动物的样品或由其离析的所述细胞群落中 LOXL1 的所述基因表达水平 ；

[0077] (iii) 检测至少一种未患与剥脱性综合征或青光眼相关的症状的对照动物的样品，或由其离析的细胞群落中在没有所述化合物存在下 LOXL1 的所述基因表达水平 ；

[0078] (iv) 对比在 (ii) 和 (iii) 中所获得的所述表达水平 ；

[0079] 其中在所治疗动物和至少一种对照动物中提供相似表达水平的试验药物就确定为预防，或改善与剥脱性综合征或青光眼相关症状的候选药物。该动物优选是人类个体。在另一优选的实施方式中，该方法进一步包括在给药所述试验化合物之前对于标记物 rs1048661(SEQ ID NO :106) 或 rs3825942(SEQ ID NO :107)，或与它们连锁不平衡的标记物而测定所述人类个体的基因型。其中该人类个体的基因型状态用于确定该动物是否适用于筛选所述试验化合物。优选对于标记物 rs1048661(SEQ ID NO :106) 或 rs3825942(SEQ ID NO :107)，测定所述人类个体的所述基因型，其中所述在标记物 rs1048661 处存在等位基因 G 和 / 或在标记物 rs3825942 处存在等位基因 G 是该人类个体适用于筛选所述试验化合物的度量。

[0080] 本发明进一步提供了治疗人类个体与剥脱性综合征和 / 或青光眼有关的症状的方法，包括给药通过该筛选分析方法识别的组合物。

[0081] 本发明还有的另一方面涉及治疗人类个体与剥脱性综合征和 / 或青光眼有关的症状的方法，包括在体内以足够的剂量表达 LOXL1 基因而治疗该疾病。优选 LOXL1 基因特征为按照 SEQ ID NO :84 所示的序列，可选地含有至少一个多态位点。在一种实施方式中，LOXL1 基因的序列特征为在 SEQ ID NO :84 中位置 7142 处存在 T。在另一实施方式中，该序列特征为在 SEQ ID NO :84 中位置 7178 处存在 A。在还有另一实施方式中，该序列特征为在 SEQ ID NO :84 中位置 7142 处存在 T 且在 SEQ ID NO :84 中位置 7178 处存在 A。在一个优

选的实施方式中，该方法可以包括以下步骤：(a) 向所述人类个体给药含有人类 LOXL1 基因的载体；和 (b) 使得 LOXL1 蛋白以足够的量表达来治疗所述与剥脱性综合征或青光眼相关的症状。该载体合适地选自腺病毒载体和慢病毒载体，或该载体是复制缺陷病毒载体。该载体可以通过选自局部给药、玻璃体腔给药、眼内给药、非肠道给药、鼻腔内给药、气管内给药、支气管内给药和皮下给药的方法进行给药。优选该载体通过眼内给药进行递送。

[0082] 本发明也提供了治疗剥脱性综合征或青光眼相关的症状的方法，或治疗选自剥脱性综合征和青光眼的眼疾的方法，包括给药调节 LOXL1 基因或其编码 RNA 或蛋白物理状态的表达、活性的药剂。该药剂在一个实施方式中选自小分子化合物，寡核苷酸，肽和抗体。在另一种实施方式中，该药剂是反义分子或干扰 RNA。在还有另一种实施方式中，该药剂是表达修饰剂，如活化剂或阻遏剂。因此，通过反义技术或利用干扰 RNA 的疗法也属于本发明的范围。

[0083] 应该设想，LOXL1 多肽可以适用于治疗青光眼或剥脱性综合征。因此，本发明在一方面中涉及用于治疗青光眼或剥脱性综合征的人类 LOXL1 多肽。在一种实施方式中，该 LOXL1 多肽具有按照 SEQ ID NO：85 所示的序列。在另一种实施方式中，该 LOXL1 多肽具有包含至少一个多态位点的 SEQ ID NO：85 所示的序列。在一个实施方式中，该多肽特征为在位置 141 处具有亮氨酸的 SEQ IDNO：85 所示的氨基酸序列。该多肽也可以特征为在位置 153 处具有天门冬氨酸的 SEQ ID NO：85 所示的氨基酸序列。该多肽可以另外特征为在 SEQ ID NO：85 所示的氨基酸序列在位置 141 处具有亮氨酸且在位置 153 处具有天门冬氨酸。在某些实施方式中，该多肽是全长 LOXL1 多肽的一个片段。这种片段在某些实施方式中能够包含 20 或更多个氨基酸，包括 25 或更多，30 或更多，35 或更多，40 或更多，50 或更多或 100 或更多个氨基酸。在某些实施方式中，该片段是生物活性的，即，其涉及与体内 LOXL1 有关的至少部分活性。在某些实施方式中，该片段涉及基本与人类 LOXL1 活性相同的活性。在另一方面，本发明提供了预防或改善与青光眼或剥脱性综合征相关的症状的方法，该方法包括向对其有需要的个体以治疗有效剂量给药含有 LOXL1 多肽的组合物。该多肽在一个实施方式中特征为在由 SEQ ID NO：85 所示的序列中在位置 141 处存在亮氨酸。在另一实施方式中，该多肽特征为在由 SEQ ID NO：85 所示的序列中在位置 153 处存在天门冬氨酸。在还有另一种实施方式中，该多肽特征为在由 SEQ ID NO：85 所示的序列中在位置 141 处存在亮氨酸且位置 153 处存在天门冬氨酸。

[0084] 该多肽的给药能够通过选自局部施用给药、眼内给药、非肠道给药、鼻腔内给药、气管内给药、支气管内给药和皮下给药的方法进行实施。优选该 LOXL1 蛋白通过眼内给药进行给药。

[0085] 与眼疾有关的标记物也能够适用于选择对于这种条件用治疗药物治疗的个体。具有特定 LOXL1 变异的个体应该设想而适用于该疗法的给药。因此，本发明一方面提供了选自青光眼和剥脱性综合征的眼疾的预防疗法的方法，包括以下步骤：选择具有患上选自青光眼和剥脱性综合征的眼疾风险的人类受治疗者；向该受治疗者给药治疗有效剂量的包含于青光眼、眼压升高或剥脱性综合征治疗药物的组合物，其中所述选择包括检测所述人类受治疗者 LOXL1 变异，并为具有与眼疾风险增加相关的 LOXL1 变异的人类受治疗者选择预防疗法。LOXL1 变异能够是相关于该眼疾风险的蛋白变异或基因遍变异。在某些实施方式中，所述选择包括检测与眼疾风险增加相关的 LOXL1 基因中存在或不存在基因型或单体

型。在一个实施方式中,该基因型包含选自 rs1048661 和标记物 rs3825942 的至少一种标记物,以及与它们连锁不平衡的标记物。在另一种实施方式中,所述选择包括选择具有含有 rs1048661 等位基因 G 和 / 或 rs3825942 等位基因 G 的基因型的人类受治疗者。在另一种实施方式中,该单体型选自特征为存在标记物 rs1048661(SEQ ID NO :106) 的等位基因 G 和标记物 rs3825942(SEQ ID NO :107) 的等位基因 G 的单体型 ;和特征为存在标记物 rs1048661(SEQ ID NO :106) 的等位基因 T 和标记物 rs3825942(SEQ ID NO :107) 的等位基因 G 的单体型。在一种优选实施方式中,所述选择包括在人类受治疗者中确定由 SEQ ID NO :85 所示的 LOXL1 蛋白在位置 141 处存在精氨酸和 / 或位置 153 处存在甘氨酸。在一种尤其优选的实施方式中,所述选择包括在人类受治疗者中确定由 SEQ ID NO :85 所示的 LOXL1 蛋白在位置 141 处存在精氨酸且在位置 153 处存在甘氨酸。

[0086] 本发明也提供了用于选自青光眼、眼压升高和剥脱性综合征的眼疾而治疗具有相关于该眼疾风险升高的 LOXL1 变异的人类受治疗者的治疗药剂。本文中也提供了用于治疗选自剥脱性综合征和青光眼的 LOXL1- 相关眼疾的治疗药剂。“LOXL1- 相关的眼疾”在本文上下文中是指在具有患上本文中描述症状风险变异的个体中选自剥脱性综合征和青光眼的病症。优选风险变异是 rs1048661 等位基因 G 或 rs3825942 等位基因 G。该风险变异也能够包含本文中已证实与剥脱性综合征和青光眼相关的标记物。在某些实施方式中,风险变异是选自 G-rs1048661、G-rs3825942 和 T-1048661G-rs3825942 的单体型。本文中也提供了用于选自青光眼、眼压升高和剥脱性综合征的眼疾而生产用于治疗具有相关于该眼疾风险升高的 LOXL1 变异的人类受治疗者的医药中的治疗药剂的用途。在另一方面,本发明也提供了用于选自青光眼、眼压升高和剥脱性综合征的眼疾而生产用于治疗 LOXL1- 相关眼疾的医药中的治疗药剂的用途。该眼疾在一个实施方式中选自剥脱性综合征和青光眼。在某些实施方式中,该人类受治疗者在与该眼疾风险升高相关的 LOXL1 基因中具有至少一种基因型或单体型。该基因型在一些实施方式中能够包括选自 rs1048661 和标记物 rs3825942 的至少一种标记物,以及与它们连锁不平衡的标记物。在优选的实施方式中,该人类受治疗者具有的基因型包含 rs1048661 等位基因 G 和 / 或 rs3825942 等位基因 G。在一些实施方式中,该单体型选自特征为存在标记物 rs1048661(SEQ ID NO :106) 的等位基因 G 和 rs3825942(SEQ ID NO :107) 的等位基因 G 的单体型,和特征为存在标记物 rs1048661(SEQ IDNO :106) 的等位基因 T 和 rs3825942(SEQ ID NO :107) 的等位基因 G 的单体型。在某些实施方式中,该蛋白变异,也就是 LOXL1 变异,其中该 LOXL1 变异包括由 SEQ ID NO :85 所示的序列中在位置 141 处具有精氨酸和 / 或在位置 153 处具有甘氨酸的 LOXL1 蛋白。

[0087] 该治疗药剂能够是任何合适的药剂,而适用于治疗这种眼疾,或是适用于预防或改善与该眼疾有关症状的药剂。在一个实施方式中,该药剂选自药剂表 I 中所示的药剂。本文中所示药剂中的任何一种药剂或药剂组合都能够进行给药,包括任何其前药、盐或衍生物。在某种实施方式中,该个体在治疗之前表现出具有这种眼病的症状。然而,可以设想,症状发生前治疗可以是特别有益的。具有青光眼和 / 或剥脱性综合征至少一种风险变异的个体发展这些病症的风险尤其高。因此,在早期阶段是被这种风险以使这些疾病的破坏性后果最小化是很重要的。理想地,症状发生前治疗能够预防或至少基本上延迟该疾病、与该疾病相关的症状的发作。因此,早期实施本发明对于眼压升高和剥脱性综合征和青光眼其他症状的后果最小化可能是非常重要的。

[0088] 本发明在本文中一般在青光眼和剥脱性综合征的上下文中进行描述。然而，本发明各种方面也设想于青光眼，尤其是剥脱性青光眼的子表型 (subphenotype) 的上下文中。因此，在某些实施方式中，该眼疾选自剥脱性青光眼 (XFG) 或剥脱性综合征 (XFS)。

[0089] 应该理解到，本文中所描述的各种特征的组合都是可以设想的，即使这些特征组合并未在本文中具体发现于相同的句子或段落。这尤其是包括本文中公开的所有标记物，单独地或组合地用于分个别地分析或在单体型中，在本文中描述的本发明各方面中的用途。

附图说明

[0090] 本发明的前述和其他目的、特征和优点将从以下本发明优选实施方式的更具体地描述中变得显而易见。

[0091] 图 1 示出了在包含 LOXL1 基因的染色体 15 上某区域的基因组结构。在该染色体上的位置（以 bp 计）来自 NCBI Build 34。所显示的是 LOXL1 基因的外显子 - 内含子结构，以及 Oxford 重组热点，这定义了 LOXL1 LD 结构单元的边界。

[0092] 图 2 示出了青光眼对 15q24.1 相关性的示意图。a) 在染色体 15 上以 400kb 间隔 (71.8 ～ 72.2Mb，NCBI Build 34) 的成对相关结构。上图包括 CEU 人群的 HapMap 发布图 22 的 269 种普通 SNPs(MAF ＞ 5％) 的成对 D′，而下图包括相同 SNP 组的成对 r^2 值。b) 基于 HapMap 数据组按照该间隔的重组热点的定位 (Nature 437，1299-1320(2005))。c) 在该区域的 8 个已知基因的定位。d)195 例冰岛人青光眼病例和 14474 例对照的全基因组关联研究以该间隔的全基因组关联分析结果的示意图。以 -logP 对标记物的染色体位置作图，其中 P 是校正的 P- 值。所有 4 个图谱采用在谱图 d) 底部所示的相同水平 Mb 级别。

[0093] 图 3 示出了 XFG 对通过两个非同义的 SNP、rs1048661 和 rs3825942 形成的单体型的关联分析。该图举例说明了通过两个非同义的 SNP、rs1048661 和 rs3825942 的等位基因形成的三种单体型 (G，G)、(G，A) 和 (T，G) 的风险的成对对照。每一箭头指示两个单体型的对照，而 OR 是箭头相对于其他单体型所致的单体型的对照。该结果分别显示了 a) 冰岛人和 b) 瑞典人，而 c) 是两个组合的人群。对于 OR′ 的置信区间 (CI) 包含在括号内。在个病例和对照中估算的单体型频率在每一单体型之下的括号内给出。对于组合的人群，所给的单体型频率是在两个人群中的频率的简单平均。由这些平均值计算 OR 将不会给出所展示 OR 的相同结果，后者采用 Mantel-Haenszel 模型计算，但是数值接近。应注意的是，在冰岛人中和瑞典人病例 - 对照组中并未观察到由保护性等位基因形成的单体型 (T，A)。

[0094] 图 4 显示了 rs1048661(R141L) 的基因型之间的相关性和脂肪组织中 LOXL1 的表达。对于非同义风险 SNP rs1048661(R141L) 的不同基因型，659 个个体的脂肪组织中测定 LOXL1 的表达。LOXL1 的表达显示如 10^(平均 MLR)，其中 MLR 是平均 log 表达率，而该平均是对具有特定基因型的所有给体的平均。关于风险变异 G 的个体载体的拷贝数回归 MLR 值，我们发现，LOXL1 的表达随着所携带的 G 等位基因 (P ＝ 0.00000083) 下降估计 7.7％。年龄和性别的影响通过在回归中包括解释变量中的年龄 × 性别项而纳入考虑。竖线指示平均值的标准误差 (s.e.m)。如果该表达通过包括体重指数 (BMI) 作为解释性变量 (P ＝ 0.0000013) 对于个体进行表达校正，则该相关性保持不变。如果 275 位男性和 384 位女性分别进行分析 (分别为 P ＝ 0.00029 和 P ＝ 0.00060)，则获得类似结果。

[0095] 图 5 示出了采用实时 -PCR 测定的 rs1048661(R141L) 的基因型之间的相关性和脂肪组织中 LOXL1 的表达。脂肪组织中 LOXL1 的表达。对于采用实时 -PCR 测定的非同义风险 SNP rs1048661(R141L) 的不同基因型,564 个个体的脂肪组织中测定 LOXL1 的表达。LOXL1 的表达相对于 GUSP(作为管家基因)的表达而显示。关于风险变异 G 的个体载体的拷贝数回归 log- 转化表达值,我们发现,LOXL1 的表达随着所携带的 G 等位基因 (P = 0.000037) 下降估计 9.1%。年龄和性别的影响通过在回归中包括解释变量中的年龄 × 性别项而纳入考虑。竖线指示平均值的标准误差 (s.e.m)。

[0096] 图 6 示出了本文中描述的和权利要求所要求保护的方法和装置实施的典型计算机环境。

具体实施方式

[0097] 本发明的优选实施方式的描述如下。

[0098] 本发明公开了已经发现与眼疾,尤其是剥脱性综合征 (XFS) 和青光眼有关的多态性变异和单体型。已经发现在多态性标记物(例如,如本文中所定义的,与 LOXL1 基因有关的标记物,以及与它们连锁不平衡的标记物)处的特定等位基因和包含这样的等位基因的单体型与 XFS 和青光眼有关。这样的标记物和单体型适用于诊断目的,如在本文中更详细描述的。本发明的其他应用包括利用本发明的多态性标记物来评价 XFS 和/或青光眼对治疗药剂的响应的方法、预测具有与 XFS 和/或青光眼相关的症状的个体,或诊断患有 XFS 和/或青光眼的个体预后的方法、监控接受与 XFS 和/或青光眼相关症状治疗的个体治疗过程的方法、计算机执行方面、以及用于评价个体对 XFS 和/或青光眼易感性的试剂盒。

[0099] 定义

[0100] 除非另外指出,核酸序列按照 5′ 至 3′ 方向从左至右书写。本说明书中引述的数值范围包括限定范围的数值,并包括所限定范围的每一个整数和任何非整数的小数。除非另外定义,所有本文中使用的技术术语和科学术语都具有本发明涉及领域的普通技术人员通常理解的相同含义。

[0101] 在本发明上下文中,以下术语应该具有以下所指的意义:

[0102] “多态性标记物”,有时称作“标记物”,如本文中的描述,是指基因组的多态位点。每一多态性标记物在该多态位点具有至少两个序列变异特征的特定等位基因。因此,多态性标记物的遗传相关性间接表明存在具体多态性标记物的至少一种特异性等位基因的相关性。该标记物能够包含在基因组中发现的任何变异类型的任何等位基因,包括单核苷酸多态性 (SNP)、小卫星或微卫星、易位和拷贝数变异(插入、删除、重复)。多态性标记物能够是群体中的任何可测频率。对于疾病基因的映射,群体频率高于 5%~ 10%的多态性标记物一般是最有用的。然而,多态性标记物也可以具有较低的群体频率,如 1%~ 5%的频率,或甚至是更低的频率,尤其是拷贝数变异 (CNV)。在本发明上下文中,该术语应该选取包括具有任何群体频率的多态性标记物。

[0103] “等位基因”是指在染色体上的给定位点(位置)的核苷酸序列。因此,多态性标记物等位基因是指染色体上的标记物的组成(即,序列)。个体的基因组 DNA 含有任何给定多态性标记物的两个等位基因,表示在每一条染色体上该标记物的每一个拷贝。本文中所

使用核苷酸的序列编码为 :A = 1, C = 2, G = 3, T = 4。对于微卫星等位基因, CEPH 样品 (Centre d' Etudes du Polymorphisme Humain,基因组库, CEPH 样品 1347-02) 用作参考,该样品中每一微卫星的较短等位基因被设为 0,而其他样品中的所有其他等位基因都相对于这个参考数字进行编号。因此,例如,等位基因 1 就比 CEPH 样品中的较短等位基因长 1bp,等位基因 2 比 CEPH 样品中的较短等位基因长 2bp,等位基因 3 比 CEPH 样品中的较短等位基因长 3bp,而等位基因 -1 比 CEPH 样品中的较短等位基因短 1bp,而等位基因 -2 比 CEPH 样品中的较短等位基因短 2bp,等等。

[0104] 如本文中所描述的序列共有核苷酸 (conucleotide) 多义性是根据 IUPAC-IUB 提出的。这些代码与 EMBL、GenBank 和 PIR 数据库使用的代码兼容。

[0105]

IUB 代码	意义
A	腺嘌呤
C	胞嘧啶
G	鸟嘌呤
T	胸腺嘧啶
R	G 或 A
Y	T 或 C
K	G 或 T
M	A 或 C
S	G 或 C
W	A 或 T
B	CG 或 T
D	AG 或 T
H	AC 或 T
V	AC 或 G
N	ACG 或 T(任何碱基)

[0106] 在群体中 (自然群或合成群,例如合成分子的文库) 可能有多于一个序列的核苷酸位置在本文中就称为"多态性位点"。

[0107] “单核苷酸多态性”或“SNP”是当在基因组中特定位置的单个核苷酸与物种的成员之间或个体中的成对染色体之间不相同的时候出现的DNA序列变异。大多数SNP多态现象具有两个等位基因。在这种情况下,每一个体对于该多态现象的一个等位基因而言是纯合的(即,所述个体的两条染色体拷贝在SNP位置具有相同的核苷酸),或该个体是杂合的(即,该个体的两条姊妹染色体含有不同的核苷酸)。如本文中报道的SNP术语是指官方参照SNP(rs)ID确认标签,由国家生物技术信息中心(National Center forBiotechnological Information,NCBI)分配给每一种唯一的SNP。

[0108] 如本文中所描述的,“变异”是指不同于参照DNA的DNA片段。如本文中所定义的,“标记物”或“多态性标记物”就是一种变异。不同于参照的等位基因被称为“变异”等位基因。

[0109] 如本文中所描述的,核苷酸或蛋白的“片段”包含该核苷酸或蛋白的全部或部分。

[0110] 如本文中所描述的,“动物”是指任何家畜(例如,猫、狗等)、农用动物(例如,奶牛、马、绵羊、家禽等)、或试验物种(例如,兔子、小鼠、大鼠等),并且也包括人类。

[0111] “微卫星”是在特定位点处的长度为2～8个核苷酸的多个小重复碱基(例如CA重复)的多态性标记物,其中重复长度的数量在一般群体中是不同的。

[0112] “indel”是包含典型地仅有几个核苷酸长度的小插入或删除的多态性的常见形式。

[0113] 如本文中所描述的,“单体型”是指在特征为沿着该片段排列的等位基因的特定组合的一条DNA链中的基因组DNA的片段。对于诸如人类的二倍体生物,单体型包含每一多态性标记物或基因座(locus)的等位基因对的一个成员。在某一种实施方式中,该单体型能够包含两个或多个等位基因、三个或多个等位基因、四个或多个等位基因、或五个或多个等位基因。单体型在本文中描述于标记物名称的上下文中,并且标记物等位基因即为单体型,例如,“3rs1048661”是指该单体型中的标记物rs1048661的3个等位基因,并且等同于“rs1048661等位基因3”。而且,单体型中的等位基因代码是就单个标记物而言的,即1＝A,2＝C,3＝G和4＝T。

[0114] 如本文中描述的,术语“易感性”涵盖了易感性增加和易感性降低。因此,本发明的特定多态性标记物和/或单体型可以由青光眼的易感性升高(即,风险增加)来表征,例如由相对风险(RR)大于1来表征。可替代地,本发明的标记物和/或单体型可以由青光眼的易感性降低(即风险降低)来表征,例如由相对风险(RR)小于1来表征。

[0115] 在本发明上下文中,术语“和/或”应该理解为是指其所涉及的条目之一或二者。换句话说,本文中的术语应该采用“一个或另一个或二者”的含义。

[0116] 如本文中所述,术语“查询表”是将一种形式的数据关联到另一种形式的表格,或将一种或多种形式的数据关联至该数据相关的预测输出,如表现型或性状。例如,查询表能够包含至少一种多态性标记物的等位基因数据和含有特定等位基因数据的个体可能展示的,或比不含这种特定等位基因数据的个体更有可能展示的具体性状或表现型之间的关联关系,如具体的疾病诊断。查询表可以是多维的,即它们能够同时含有关于单个标记物的多个等位基因的信息,或它们能够含有关于多个标记物的信息,而且它们还可以包含其他因素,如关于疾病诊断的细节、种族信息、生物标记物、生化测定、治疗方法和药物等。

[0117] “计算机可读媒质”,是能够通过计算机利用可商购的或订制接口访问的信息储存

媒质。示例性的计算机可读媒质包括存储器(例如,RAM,ROM,闪存等)、光学储存媒质(例如,CD-ROM)、磁存储媒质(例如,计算机硬盘、软盘等)、打孔卡片、或其他可商购的媒质。信息可以在所关心的系统和媒质之间、计算机之间、或计算机与信息储存体或所储存的信息访问的计算机可读媒质之间传递。这种传递能够通过电信号,或通过其他可利用的方法,如IR连接、无线连接等。

[0118] "核酸样品"是从含有核酸(DNA或RNA)的个体中获得的样品。在某些实施方式中,即在特异性多态性标记物和/或单体型的检测中,核酸样品包含基因组DNA。这种核酸样品能够从含有基因组DNA的任何来源获得,包括血液样品、羊水样品、脑脊髓液样品,或皮肤、肌肉、口腔或结膜粘膜(口腔拭子)、胎盘、胃肠道或其他器官的组织样品。

[0119] 如本文中所描述的,术语"多肽"是指氨基酸的聚合物,并且没有具体的长度;因此,肽、寡核苷酸和蛋白都包含在多肽的定义之中。

[0120] 如本文中所描述的,术语"XFS"是指剥脱性综合征。这种疾病的可替代名称是假剥脱性综合征(PEX)。本文中所描述的术语XFS和PEX具有相同的意义,这对于医疗领域的技术人员而言是众所周知的。

[0121] 如本文中所描述的,术语"青光眼"是指在医疗领域统称为青光眼的各种不同种疾病的组。该术语是指包括各种青光眼的子类型,包括开角型青光眼(OAG)、原发性开角型青光眼(POAG)、继发性青光眼和剥脱性青光眼(XFG)。

[0122] 如本文中所描述的,术语"XFS和/或青光眼治疗药剂"是指能够用于改善或预防与XFS和/或青光眼相关的症状,即仅与XFS相关的症状、仅与青光眼相关的症状、或与XFS和青光眼都相关的症状的药剂。

[0123] 如本文中所描述的,术语"XFS和/或青光眼相关的核酸"是指已经发现与XFS和/或青光眼相关的核酸。这包括但不限于,本文中描述的标记物和单体型以及与其强烈连锁不平衡(LD)的标记物和单体型。在一种实施方式中,XFS和/或青光眼相关的核酸是指发现通过位于LD-结构单元内或与LD结构单元有关的至少一种多态性标记物而与XFS和/或青光眼相关的LD-结构单元(例如,LOXL1 LD结构单元)。

[0124] 如本文中所描述的,术语"LOXL1 LD结构单元"、或"LOXL1连锁不平衡结构单元",也称为"LD Block C15",是指在NCBI(国家生物技术信息中心,National Center for BiotechnologyInformation)Build 34的位置71,928,222和71,966,707之间,以及NCBI Build 36中位置71,999,458和72,037,943之间的染色体15上的连锁不平衡(LD)结构单元。LOXL1 LD结构单元在两个序列构造(build)中的尺寸为38,486bp。如NCBI Build 34中的定义,LOXL1LD结构单元的核苷酸序列在本文中以SEQ ID NO:84提供。

[0125] 如本文中所描述的,术语"LOXL1基因",或"LOXL1",是指赖氨酰氧化酶样(Lysyl Oxidase-Like)1基因,其与赖氨酰氧化酶基因是同源的。该基因位于染色体15q24.1上,而跨距为约位置71,934,605-71,960,295(NCBI Build 34)或位置72,005,841-72,031,531(NCBI Build 36)。该基因在人类基因组图谱的两个这些构造中跨距25,690bp的基因组序列。

[0126] 如本文中描述的术语"高度近视",是指特征为6.0的屈光度(D)或更高的近视。一般而言,屈光度高达3.0的近视称为轻度近视,3.0～6.0D为中度近视,而高度近视的屈光度是6.0D和超过6.0D。

[0127]　如本文中所描述的，术语“薄角膜”是指特征为中心角膜厚度小于 556μm 的角膜。

[0128]　通过相关性分析诊断患有 XFS 和 / 或青光眼的个体的群体发现，在某些多态性标记物处的某些等位基因与 XFS 和青光眼有关。对于与青光眼有关的变异的全基因组分析揭示了青光眼与染色体 15(即 Chr15q24.1) 的独特区 (distinct region) 之间的相关性。随后的分析揭示了对 XFS 和青光眼的相关性。发现特定的标记物与在该区域的 XFS 和青光眼的风险增加有关。

[0129]　因此，发现 SNP 标记物 rs2165241 与 XFS 和青光眼有关，如表 1 中所示。还发现与 rs2165241 有关的几个标记物与 XFS 强烈相关，如表 2 中所示。因此，这些标记物以及与 rs2165241 连锁不平衡的其他标记物也能够用作检测 rs2165241 和 XFS/ 青光眼之间相关性的替代标记物。因此，如本文中的进一步公开，这些标记物识别在本文中下定为 LOXL1 LD 结构单元的区域，该结构单元含有与 XFS 和青光眼有关的多态性变异 (例如，SNP 和微卫星)，并因此能够用于本发明的方法和试剂盒中。LOXL1 基因的随后测序，包括其所有的外显子，以及 5′ 和 3′ 侧接区域，揭示了几种新的 SNP 标记物。其他分析也已经揭示了标记物 rs1048661 和 rs3825942 对在 LOXL1 基因中的相关性信号的贡献最大，这二者都位于该基因的外显子 1 中 (参见表 7)。这两种标记物分别在位置 141(R141L) 和 153(G135D) 处引起氨基酸的取代。因此，这些标记物以及与它们连锁不平衡的标记物 (例如，在表 15 中所列的标记物) 尤其适合用于确定青光眼或剥脱性综合征风险的升高或降低。因此，本发明的优选实施方式与 rs1048661、rs3825942、以及与其连锁不平衡的标记物，如在表 15 中提供的标记物的使用有关。

[0130]　与 XFS 和青光眼有关的染色体 15q24.1 上的 rs2165241 标记物位于 LOXL1 基因的第一内含子内，而 rs1048661 和 rs3825942 标记物位于外显子 1 内。LOXL1 基因是在弹性蛋白聚合物纤维形成中催化弹性蛋白原的赖氨酸残基氧化脱氨的赖氨酰氧化酶家族的成员。5 种 LOX 家族成员编码原型 LOX 蛋白和 LOX 样蛋白 1 至 4(LOXL1、LOXL2、LOXL3 和 LOXL4)，其各自在弹性纤维蛋白形成 (elastogenesis) 中的作用还不清楚 (Kagan,HM & Li,W,J CellBiochem 88 :660-672(2003))。LOXL1- 缺乏小鼠不能维持弹性纤维的体内平衡而导致盆腔疾病 (pelvic floor disorder)(Liu X,et al.,Am J Pathol 168 :519-528(2006))，并显示出在许多组织中缺乏弹性纤维 (Liu X, et al., Nat Genet 36 :178-182(2004))。公众可获得的基因表达数据库 (Gene Expression Omnibus(GEO)(Barrett T, et al.Nucleic Acids Res 35 :D760-765(2007)) 已经用于验证像巩膜筛板和小梁网的正常和青光眼的两种眼组织中的 LOXL1 表达 (Hernandez MR, et al., Glia 38 :45-64(2002))。在使用人类巩膜筛板细胞作为原发性 POAG 的模型的模型中，用 10ng/mL TGF-β1 刺激 24h 后，就会上调 LOXL1(Kirwan RP,et al.,Glia 52 :309-324(2005))。

[0131]　青光眼视神经乳头的特征为通过广泛地重塑胞外基质和坍塌底层结缔组织巩膜筛板而引起杯体形成和塌陷。巩膜筛板是保护视神经乳头中的视网膜节细胞轴突的有孔结缔组织板。在猴子模型中，在巩膜筛板坍塌后，视网膜节细胞轴突中的轴浆流就会被截留 (Pena JD, et al., Br J Ophthalmol 83 :209-218(1999))。而且，巩膜筛板的会柔量随着年龄而显著降低 (Hernandez MR, et al., Am JOphthalmol 107 :476-484(1989) ;Albon J, et al., Br J Ophthalmol 84 :311-317(2000))。巩膜筛板中弹性蛋白的定量研究显示，在正常眼和青光眼中的含量、数量或结构上均没有差异 (Quigley EN, et al., Ophthalmology 103 :

1680-1685(1996))。而且，已经通过标记物的和位点特异性的弹性组织证实了在患有剥脱性综合征和 POAG 的患者中出现巩膜筛板弹性组织变性，这间接表明了弹性蛋白合成的异常调节 (Pena JD，et al.，Exp Eye Res 67 ：517-524(1998))。IOP 升高使巩膜筛板的胞外基质经受导致损坏而需要活性重塑的强大应变。为了修复并替代受损的纤维，需要构成基质的所有分子以及对于交联弹性蛋白的关键酶的协同重新表达。LOXL1 的表达不充分会使得不足以交联和组织化成为功能性三维纤维。青光眼中的假设疾病过程就是 LC 细胞不能修复巩膜筛板中的受损弹性纤维，这就导致了永久性地神经退化。调节 LOXL1 以抵消导致青光眼中的弹性组织变性的治疗价值是意义重大的而且这通过 LC 细胞的调节就能实现。

[0132] 对于先天性和青年青光眼的许多遗传位点都已有报道 (HewittAW，et al.，Clin Experiment Ophthalmol 34 ：472-484(2006))。然而，在成年青光眼中仅已证实一种疾病基因具有相当的影响，MYOC(Stone EM，et al. Science 275 ：668-670(1997))，其编码米屋西林 (myocillin)，显示出 2％～ 4％的 POAG 突变率，而在青年开角型青光眼 (JOAG) 中超过10％。MYOC 突变在小梁网中会造成功能障碍，并且基因型 - 表现型的相关性很强。

[0133] LOXL 中的风险变异 (at-risk variant) 对青光眼的遗传贡献度大大超过了在 MYOC 或在成年发作青光眼、POAG 或 XFS 中已知的任何已知的遗传变异中所观察的结果。本文中描述的常见风险变异给出了发展成本有效性的给予群体的筛选程序的机会，以能够早期治疗介入。因为青光眼在开始时是无症状的，因此识别出具有发展该疾病的倾向个体是很重要的。与未携带者相比，携带一种或多种本文中描述的 LOXL1 的风险变异拷贝的个体发展XFS 的风险分别超过了 3 倍 (一种拷贝) 和 10 倍 (两种拷贝)。而且，与 G-rs1048661 和 A-rs3825942 单体型的载体相比，在相同染色体上标记物 rs1048661 处的等位基因和标记物 rs3825942 处的等位基因 G 的载体，即 G-rs1048661 和 G-rs3825942 单体型的载体剥脱性青光眼 (XFG) 风险升高 27 倍。基于本文公开的变异载体状况，关于如何监控监视、早期治疗介入以防止失明，能够作出成本有效的决定。

[0134] 开发青光眼和 XFS 的改进疗法中利用 LOXL1 基因的可能性

[0135] 因为青光眼的临床信号很微弱，因此大多数青光眼病例直到视力永久丧失才能被发现。然而，青光眼引起视力丧失能够通过当前可用治疗法来限制或预防。因此，表征并利用与该疾病风险升高相关的风险因子是势在必行的。本发明提供了能够用于识别那些发展与青光眼和其他眼疾，包括 XFS 相关的症状的风险升高的个体的标记物。由此，本发明提供了用于检测和识别这些发展青光眼风险升高的个体的方法和试剂盒。由此，本发明提供了一种用于提供识别易于发展疾病的个体的更有效和成本有效性方法的方法。采用眼压测量来筛选青光眼的人群并不是有效的方法 (Weinreb & Khaw，Lancet 363 ：1711-20(2004))。最广泛使用的方法是戈德曼张力计法 (Goldmann tonometry)，其会低估角膜较薄患者的眼压，而高估具有角膜较厚患者的眼压。而且，所有患有原发性开角型青光眼的患者中的一半眼压低于 22mmHg(Mitchell et al.，Ophthalmol 103 ：1661-69(1996))。另外，大多数眼压升高的个体并未出现而且可以根本不出现视神经损伤。因此，目前的方法需要依靠除了眼压之外的视神经盘、视网膜神经纤维层和视觉功能来进行评价。

[0136] 因此，遗传风险因子的其他应用可以有助于开发更成本有效的针对的眼疾如青光眼、XFS 或白内障的早期检测的可靠的预防程序。这种程序可以为具有发展这种疾病的个体或患有这种疾病的早期症状的个体提供部分基于遗传试验结果的成功治疗介入的希望。

因此，对于遗传试验呈阳性的个体，可以选择更严格的或更频繁的检测，或者，如果他们表现出该疾病的早期症状，则可以实施更积极的治疗介入。而且，本发明的变体可以用于筛选那些最易于受益于虹膜切除术（irridectomy）这种侵入性医疗手术过程的个体。

[0137] 现在已经开发许多对于青光眼和降低眼压的医疗方法。前列腺素类似物和前列腺酰胺，包括拉坦前列素、曲伏前列素、乌诺前列酮和比马前列素通过增加房水外流来降低眼压，一般为第一系列疗法。一些前列腺素类药活化基质金属蛋白酶，并随后重塑胞外基质以降低外流阻力，容许房水通过该途径外流。其他类型降低眼压的药物包括 α2 肾上腺素能激动剂如溴莫尼定和阿可乐定，碳酸酐酶抑制药如杜塞酰胺、布林唑胺、乙酰唑胺和甲醋唑胺（methozolamide），β-阻断剂如倍他洛尔、卡替洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔和噻吗洛尔，以及胆碱能受体激动剂如匹鲁卡品和卡巴胆碱。药剂表 I 中提供了用于青光眼的药物的其他信息。降低眼压能够使高眼压患者发展为青光眼的数量平均降低一半，并且还能够预防现有的青光眼患者病情恶化。然而，早期介入是非常重要的。

[0138]

药剂表 I

名称	商标名	活性化合物	美国专利号
肾上腺素		*(R)*-4-(1-羟基-2-(甲基氨基)乙基)苯-1,2-二醇	
二乙氧膦酰硫胆碱	Phospholine	2-二乙氧基磷酰基硫基乙基-三甲基-碘化铵	
噻吗洛尔	betimol	(S)-1-(叔丁基氨基)-3-(4-吗啉代-1,2,5-噻二唑-3-基氧)丙-2-醇	5231095
拉坦前列素	Xalatan	(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-[(3R)3-羟基-5-苯基戊基]-环戊基]庚-5-烯酸异丙酯	5296504、5422368、6429226、7163959
曲伏前列素	Travatan	7-[3,5-二羟基-2-[3-羟基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-丁-1-烯基]-环戊基]庚-5-烯酸丙-2-酯	5510383、5631287、5849792、5889052、6011062
乌诺前列酮	Rescula	(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-(3-氧代癸基)环戊基]庚-5-烯酸	
比马前列素	Lumigan	7-[3,5-二羟基-2-(3-羟基-5-苯基-戊-1-烯基)-环戊基]-N-乙基-庚-5-烯酰胺	5688819、6403649

[0139]

溴莫尼定	Alphagan	5-溴-N-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)喹喔啉-6-胺	5424078、6562873、6627210、6641834、6673337
阿可乐定	Iopidine	2,6-二氯-N-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯-1,4-二-胺	
杜塞酰胺	Trusopt	2-乙基氨基-4-甲基-5,5-二氧代-5$l^{6},7-二硫二环[4.3.0]壬-8,10-二烯-8-磺酰胺	4797413
布林唑胺	Azopt	(5R)-5-乙基氨基-3-(3-甲氧基丙基)-2,2-二氧代-2λ6,9-二硫代-3-氮杂二环[4.3.0]壬-7,10-二烯-8-磺酰胺	5240923、5378703，5461081
乙酰唑胺	Diamox	N-(5-(氨磺酰基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-乙酰胺	
甲醋唑胺	Neptazane	N-(3-甲基-5-氨磺酰-3H-1,3,4-噻二唑-2-叉)乙酰胺	
倍他洛尔	Betoptic , Betoptic S, Lokren , Kerlone	1-[4-[2-(环丙基甲氧基)乙基]苯氧基]-3-(1-甲基乙基氨基)丙-2-醇	4911920
卡替洛尔		5-[2-羟基-3-(叔丁基氨基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-喹喔啉-2-酮	
左布诺洛尔		5-(2-羟基-3-叔丁基氨基-丙氧基)四氢萘-1-酮	
美替洛尔	OptiPranolol	[4-[2-羟基-3-(1-甲基乙基氨基)丙氧基]-2,3,6-三甲基-苯基]乙酸酯	
匹鲁卡品	Diocarpine, Isopto Carpine , Miocarpine, Ocusert , Piolopine HS , Salagen , Timpilo	(3S,4R)-3-乙基-4-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)二氢呋喃-2(3H)-酮	
卡巴胆碱	Carbastat , Barboptic , Isopto carbachol , Miostat	2-氨甲酰基氧基乙基-三甲基-铵氮（azanium）	
BVT-28949			

[0140]

(Biovitrum)			
PF-03187207 (NicOx)			
他氟前列素 (AFP-168)		1-甲基乙基(5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(1E)-3,3-二氟-4-苯氧基-1-丁烯基]-3,5-二羟基环戊基]-5-庚烯酸酯	
米非司酮 (RU-486)	Mifeprex	11β-[p-(二甲氨基)苯基]-17β-羟基-17-(1-炔丙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	
betaxoxime (IVAX Corp)		bataxolone 肟	
SPI-015 (Sucampo)			

[0141] 近来，通过眼内注射的方式进行眼睛药物递送已经上市。成功的治疗应用实例包括 Lucentis（雷珠单抗注射液）和 Macugen（哌加他尼钠注射液），这两种都是处方开具的用于治疗湿润的年龄相关黄斑变性。

[0142] 也可以利用青光眼的激光疗法，对于开角型青光眼的最广泛使用的形式是激光小梁成形术，由此激光直接对准小梁网以降低房水外流阻力。另一种方法是用于更难治病例的激光二极管睫状体光凝固术，其具有较为短暂的疗效。还开发了包括小梁切除术的手术方法，其中需要切除小部分的小梁网。

[0143] 尽管本发明通过 XFS 和青光眼与 LOXL1 基因中的标记物之间非常强的相关性进行了举例说明，但是应该想到，本发明的标记物对于相关病症，包括白内障也具有诊断和／或治疗价值，对于白内障而言 XFS 也是风险因子或与这些疾病相关的风险因子。

[0144] 标记物和单体型的评价

[0145] 当进行个体比较时，群体中的基因组序列并不完全相同。相反，在该基因组的许多位点个体之间基因组都表现出序列变异性。这种序列中的变异通常被称为多态性，而在每一基因组中都存在许多这样的位点。例如，人类基因组展示出平均每 500 个碱基对就会发生序列变异。最常见的序列变异包括基因组中单个碱基位置的碱基变异，而这些序列变异，或多态现象，通常被称为单核苷酸多态性（“SNPs”）。这些 SNP 被认为已经出现在单个突变事件中，并因此在每一 SNP 位点通常可能存在两种可能的等位基因。由于自然遗传漂变和也有可能存在的选择压力，原始的变异已经导致由在任何给定的群体中其等位基因的特定频率表征的多态性。许多其他类型的序列变异在人类基因组中也会发现，包括小卫星和微卫星多态性，以及插入、删除、和倒位（也称之为拷贝数变异（CNV））。多态性微卫星在特定位点具有多重小重复碱基（例如 CA 重复、互补链上的 TG 重复），其中重复长度的数目在一般群以中是不同的。概括地讲，关于多态位点的每一版本的序列代表多态位点的特异性等位基因。这些序列变异能够被统称为多态性，在特异性多态位点出现是所述序列变异的特征。概括地讲，多态性能够包含任意数量的特异性等位基因。因此，在本发明的一种实施方式中，多态性的特征为在任何给定群体中存在两个或多个等位基因。在另一实施方式中，多态性的特征为存在三个或多个等位基因。在其他实施方式中，多态性的特征为四个或多

个等位基因,五个或多个等位基因,六个或多个等位基因,七个或多个等位基因,九个或多个等位基因,或十个或多个等位基因。所有这样的多态性能够应用于本发明的方法和试剂盒中,由此它们都包括在本发明的范围内。

[0146] 由于其丰富性,在人类基因组中 SNP 占序列变异的大多数。迄今为止,已经证实了超过 600 万个 SNP(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_summary.cgi)。然而,CNV 正在受到越来越多的关注。这些大规模的多态性(典型地为 1kb 或更大)占影响组装人类基因组的多态性变异的相当大比例;已知的 CNV 涵盖了超过 15%的人类基因组序列 (Estivill,X Armengol;L.,PloS Genetics 3:1787-99(2007),http://projects.tcag.ca/variation/)。然而,这些多态性大多数都是很稀少的,而平均仅影响每一个体基因组序列的一部分。已知 CNV 通过干扰基因剂量而影响基因表达、表型变异和适应,并且也已知引起疾病(微删除和微复制病症)和引起常见疑难杂症,包括 HIV-1 感染和肾小球肾炎的风险 (Redon,R.,et al.Nature 23:444-454(2006))。因此,先前描述的或未知的 CNV 有可能代表与本文中描述的与 XFS 和青光眼有关的变异连锁不平衡的病原性变异。用于检测 CNV 的方法包括对比较基因组杂交 (CGH) 和基因分型,包括利用如 Carter 描述的基因分型阵列 (Nature gentics 39:S16-S21(2007))。基因组变异的数据库 (http://projects.tcag.ca/variation/) 含有关于所描述的 CNV 的位置、类型和尺寸的升级信息。该数据库目前含有的数据超过 15,000 种 CNV。

[0147] 在一些情况下,对多态性位点的不同等位基因给出参考号,而不是选择参照等位基因。可替代地,对照序列有时被称为“野生型”等位基因,并且通常选择其作为第一测序的等位基因或来自“不受影响的”个体(例如,并未表现出性状或疾病表现型的个体)的等位基因。

[0148] 本文中被称为 SNP 标记物的等位基因是指其出现在所采用的 SNP 分析中多态位点的碱基 A、C、G 或 T。本文中所用的 SNP 的等位基因编码如下:1 = A,2 = C,3 = G,4 = T。然而,本领域的技术人员将会意识到,通过分析或阅读反向 DNA 链,能够测定在每一种情况下的互补等位基因。因此,对于由 A/G 多态性表征的多态位点(多态性标记物),所采用的分析可以经过设计而特异性地确定存在一个或两个碱基的可能性,即 A 和 G。可替代地,通过设计用于检测 DNA 模板上相对链的分析方法,也能够测定互补碱基 T 和 C 的存在。定量化(例如,根据相对风险)的相同结果可以根据每一 DNA 链(+ 链或 - 链)的测量而获得。

[0149] 通常,对照序列是指特定的序列。不同于对照的等位基因有时被称为“变异”等位基因。如本文中所使用的,变异序列是指不同于对照序列但却基本上相似的序列。本文中描述的多态遗传标记物处的等位基因是变异体。变异体能够包括影响多肽的变化。当与对照核苷酸序列比较时,序列差异能够包括单个核苷酸的插入或删除,或多于一个核苷酸的插入或删除,导致框漂移;至少一个核苷酸的变化,导致所编码的氨基酸的变化;至少一个核苷酸的变化,导致产生提前终止密码子;几个核苷酸的删除,导致由核苷酸编码的一个或多个氨基酸的删除;一个或几个核苷酸的插入,例如通过不等重组或基因转变,导致读码框编码序列的中断;所有或部分序列的复制;转座;或核酸序列的重排。这种序列变化能够改变由该核酸编码的多肽。例如,如果该核酸序列中的变化导致框漂移,则该框漂移会导致编码的氨基酸发生变化,和/或能够导致产生提前终止密码子,导致产生截短的多肽。可替代地,与疾病或性状相关的多态性在一个或多个核苷酸中是同义变化(即,并未导致氨基酸

序列中发生变化的变化)。例如,这种变化能够改变剪接位点,影响 mRNA 的稳定性或运输,或另外影响编码的多肽的转录或翻译。其还能够改变 DNA 以增加发生在体细胞水平的结构变化的可能性,如扩增或删除。由对照核苷酸序列编码的多肽是具有特定对照氨基酸序列的“对照”多肽,而由变异等位基因编码的多肽被称为具有变异氨基酸序列的“变异”多肽。

[0150] 单体型是指特征为沿着该片段排列的等位基因特异性组合的DNA的片段。对于诸如人类的二倍体型生物,单体型包含对于每一多态性标记物或位点的等位基因对的一个成员。在某种实施方式中,单体型能够包含两个或多个等位基因,三个或多个等位基因,四个或多个等位基因,或五个或多个等位基因,每个等位基因沿着该片段对应于特异性多态性标记物。单体型能够包含在多态性位点具有特定等位基因的各种多态性标记物的组合,例如,SNP 和微卫星。因此,单体型在各种遗传标记物处包含等位基因的组合。

[0151] 检测特异性多态性标记物和/或单体型能够通过本领域内检测多态性位点序列的已知方法来完成。例如,能够使用对于 SNP 和/或微卫星标记物的存在的基因分型的标准技术,如基于荧光的技术(Chen, X. et al., Genome Res. 9(5):492-98(1999)),利用PCR、LCR、连锁式 PCR 和其他技术进行核酸扩增。可用于 SNP 基因分型的具体商业化方法包括但不限于,TaqMan 基因分型分析和 SNPlex 平台法(Applied Biosystems)、凝胶电泳法(AppliedBiosystems)、质谱法(例如,Sequenom 的 MassARRAY 系统)、微测序法、实时 PCR、Bio-Plex 系统(BioRad)、CEQ 和 SNPstream 系统(Beckman)、阵列杂交技术(例如,Affymetrix 基因芯片;Perlegen)、微珠阵列技术(BeadArray Technologies)(例如,IlluminaGoldenGate 和 Infinium 方法)。由于其丰富性,SNP 占人体基因组中序列变异的大多数。迄今为止,已经证实了超过 600 万种 SNP(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_summary.cgi)。然而,CNV 正在受到越来越多的关注。这些大规模的多态性(典型地 1kb 或更大)占影响组装人类基因组的多态性变异的相当大比例;已知的 CNV 涵盖了超过 15%的人类基因组序列(Estivill,XArmengol;L.,PloS Genetics 3:1787-99(2007),http://projects.tcag.ca/variation/)。然而,这些多态性大多数都是很稀少的,而平均仅影响每一个体基因组序列的一部分。已知 CNV 通过干扰基因剂量而影响基因表达,表型变异和适应,并且也已知引起疾病(微删除和微复制病症)和引起常见疑难杂症,包括HIV-1 感染和肾小球肾炎的风险(Redon, R., et al. Nature 23:444-454(2006))。因此,先前描述的或未知的 CNV 有可能的代表与本文中描述的与 XFS 和青光眼有关的变异连锁不平衡的病原性变异。用于检测 CNV 的方法包括比较基因组杂交(CGH)和基因分型,包括利用如 Carter 描述的基因分型阵列(Nature gentics 39:S16-S21(2007))。基因组变异的数据库(http://projects.tcag.ca/variation/)包含关于所描述的 CNV 的位置、类型和尺寸的升级信息。该数据库目前含有的数据超过 15,000 种 CNV。

[0152] 在一些情况下,对多态性位点的不同等位基因给出参考号,而不是选择参照等位基因。可替代地,对照序列有时被称为“野生型”等位基因,并且通常选择其作为第一测序的等位基因或来自“不受影响的”个体(例如,并未表现出性状或疾病表现型的个体)的等位基因。

[0153] 本文中被称为 SNP 标记物的等位基因是指其出现在所采用的 SNP 分析中多态位点的碱基 A、C、G 或 T。本文中所用的 SNP 的等位基因编码如下:1 = A、2 = C、3 = G、4 = T。然而,本领域的技术人员将会意识到,通过分析或阅读反向 DNA 链,能够测定在每一种情况

下的互补等位基因。因此，对于由 A/G 多态性表征的多态位点（多态性标记物），所采用的分析可以经过设计而特异性地确定存在一个或两个碱基的可能性，即 A 和 G。可替代地，通过设计用于检测 DNA 模板上相对链的分析方法，也能够测定互补碱基 T 和 C 的存在。定量化（例如，根据相对风险）的相同结果根据每一 DNA 链（+ 链或 - 链）的测量而获得。

[0154] 通常，对照序列是指特定的序列。不同于对照的等位基因有时被称为“变异”等位基因。如本文中所使用的，变异序列是指不同于对照序列但却基本上相似的序列。本文中描述的多态遗传标记物处的等位基因是变异体。变异体能够包括影响多肽的变化。当与对照核苷酸序列比较时，序列差异能够包括单个核苷酸的插入或删除，或多于一个核苷酸的插入或删除，导致框漂移；至少一个核苷酸的变化，导致所编码的氨基酸的变化；至少一个核苷酸的变化，导致产生提前终止密码子；几个核苷酸的删除，导致由核苷酸编码的一个或多个氨基酸的删除；一个或几个核苷酸的插入，例如通过不等重组或基因转变，导致读码框编码序列的中断；所有或部分序列的复制；转座；或核酸序列的重排。这种序列变化能够改变由该核酸编码的多肽。例如，如果在该核酸序列中的变化导致框漂移，则框漂移会导致编码的氨基酸发生变化、和/或能够导致产生提前终止密码子，导致产生截短的多肽。可替代地，与疾病或性状相关的多态性在一个或多个核苷酸中是同义变化（即，并未导致氨基酸序列中发生变化的变化）。例如，这种变化能够改变剪接位点，影响 mRNA 的稳定性或运输，或另外影响编码的多肽的转录或翻译。其还能够改变 DNA 以增加发生在体细胞水平的结构变化的可能性，如扩增或删除。由对照核苷酸序列编码的多肽是具有特定对照氨基酸序列的“对照”多肽，而由变异等位基因编码的多肽被称为具有变异氨基酸序列的“变异”多肽。

[0155] 单体型是指特征为沿着该片段排列的等位基因特异性组合的 DNA 的片段。对于诸如人类的二倍体型生物，单体型包含对于每一多态性标记物或位点的等位基因对的一个成员。在某种实施方式中，单体型能够包含两个或多个等位基因，三个或多个等位基因，四个或多个等位基因，或五个或多个等位基因，每个等位基因沿着该片段对应于特异性多态性标记物。单体型能够包含在多态性位点具有特定等位基因的各种多态性标记物的组合，例如，SNP 和微卫星。因此，单体型在各种遗传标记物处包含等位基因的组合。

[0156] 检测特异性多态性标记物和/或单体型能够通过本领域内检测多态性位点序列的已知方法来完成。例如，能够使用对于 SNP 和/或微卫星标记物的存在的基因分型的标准技术，如基于荧光的技术（Chen，X. et al.，Genome Res. 9(5)：492-98(1999)），利用 PCR、LCR、连锁式 PCR 和其他技术进行核酸扩增。可用于 SNP 基因分型的具体商业化方法包括但不限于，TaqMan 基因分型分析和 SNPlex 平台法（Applied Biosystems）、凝胶电泳法（AppliedBiosystems）、质谱法（例如，Sequenom 的 MassARRAY 系统）、微测序法、实时 PCR、Bio-Plex 系统（BioRad）、CEQ 和 SNPstream 系统（Beckman）、阵列杂交技术（例如，Affymetrix GeneChip；Perlegen）、微珠阵列技术（BeadArray Technologies）（例如，IlluminaGoldenGate 和 Infinium 分析）、阵列标记物技术（例如，Parallele）和核酸内切酶基荧光杂交技术（Invader；Third Wave）。一些可用的阵列平台，包括 Affymetrix SNP Array 6.0 和 Illumina CNV370-Duo 和 1M BeadChips，包括标记物某些 CNV 的 SNP。这容许经由包含在这些平台中的替代 SNP 来检测 CNV。因此，通过采用这些或其他本领域技术人员可用的方法能够识别在多态性标记物处的一个或多个等位基因，包括微卫星、SNP 或其他类型的多态性标记物。

[0157] 在本文中描述的某些方法中，对于所研究的任何特定的疾病或性状易感性升高（即，风险升高）的个体，就是其中被识别出在一种或多种多态性标记物或单体型处的至少一种特异性等位基因使得对该疾病或性状易感性升高（即，风险标记物等位基因或单体型）的个体。一方面，风险标记物或单体型是使得该疾病或性状风险（或易感性）显著性升高的标记物或单体型。在一种实施方式中，通过相对风险（RR）来测定与标记物或单体型相关的显著性。在另一实施方式中，通过优势度（OR）来测定与标记物或单体型相关的显著性。在另外一种实施方式中，通过百分数来测定显著性。在一种实施方式中，风险显著升高被测定为风险（相对风险度和/或优势度）为至少 1.2，包括但不限于，至少 1.2，至少 1.3，至少 1.4，至少 1.5，至少 1.6，至少 1.7，1.8，至少 1.9，至少 2.0，至少 2.5，至少 3.0，至少 4.0，和至少 5.0。在一种特定的实施方式中，风险（相对风险度和/或优势度）为至少 1.2 是显著的。在另一种特定实施方式中，风险为至少 1.3 是显著的。在其他的实施方式中，风险为至少 1.4 是显著的。在另一种实施方式中，风险为至少 1.5 是显著的。在另一种实施方式中，风险显著升高为至少约 1.7 是显著的。然而，也可以想到断点（cutoff）为例如，至少 1.15、1.25、1.35 等，并且这些断点都属于本发明的范围内。在其他实施方式中，风险显著升高为至少约 20%，包括但不限于约 25%，30%，35%，40%，45%，50%，55%，60%，65%，70%，75%，80%，85%，90%，95%，100%，150%，200%，300%，和 500%。在一种具体实施方式中，风险显著升高为至少 20%。在其他实施方式中，风险显著升高为至少 30%，至少 40%，至少 50%，至少 60%，至少 70%，至少 80%，至少 90% 和至少 100%。然而，也能够想到本领域的技术人员合适地认为用于表征本发明的其他断点或范围，并且它们也都属于本发明的范围。

[0158] 本发明的风险多态性标记物或单体型是其中至少一种标记物或单体型的至少一种等位基因相比于其存在于对照组（对照）更频繁地存在于对该疾病或性状（染病的）具有风险，或诊断患有该疾病或性状的个体中的标记物或单体型，以至于该标记物或单体型的存在是该疾病或性状易感性的指征。在一种实施方式中，对照组可以是群体样品，即来自一般群体的随机样品。在另一实施方式中，对照组由无病个体组代表。在一种实施方式中，这种无病对照的特征可以是不存在一种或多种特异性疾病相关症状（例如，与 XFS 和/或青光眼相关的症状）。在另一实施方式中，无病对照组的特征为不存在一种或多种疾病特异性风险因子。在一种实施方式中，这种风险因子是至少一种环境风险因子。代表性的环境风险因子是已知会影响或设想会影响发展特异性疾病或性状的风险的天然产物、矿物或其他化学品。其他环境风险因子是与生活方式相关的风险因子，包括但不限于饮食习惯、主要居住的地理位置、和职业风险因子。在另一实施方式中，风险因子是至少一种遗传风险因子。

[0159] 作为对于相关性的简单检验的一个实例，将是关于 2×2 表的 Fisher- 精确检验。给定一股染色体，在包括两个标记物或单体型、标记物或单体型之一的染色体数目之外构建 2×2 列表，但不是其他的标记物或单体型也不是标记物或单体型都不存在。

[0160] 在本发明其他实施方式中，对于疾病或性状易感性降低（即风险降低）的个体是其中在使得对该疾病或性状易感性降低的一个或多个多态性标记物或单体型识别出至少一种特异性等位基因的个体。风险降低的标记物等位基因和/或单体型也被称为是保护性的。一方面，保护性标记物或单体型是显著降低该疾病或性状风险（或易感性）的标记物

或单体型。在一种实施方式中，风险显著降低按照相对风险小于 0.9 来测定，包括但不限于小于 0.9，小于 0.8，小于 0.7，小于 0.6，小于 0.5，小于 0.4，小于 0.3，小于 0.2 和小于 0.1。在一个具体实施方式中，显著降低的风险小于 0.7。在另一实施方式中，显著降低的风险小于 0.5。在另外一实施方式中，显著降低的风险小于 0.3。在另一种实施方式中，风险（或易感性）降低至少 20%，包括但不限于至少 25%，至少 30%，至少 35%，至少 40%，至少 45%，至少 50%，至少 55%，至少 60%，至少 65%，至少 70%，至少 75%，至少 80%，至少 85%，至少 90%，至少 95%和至少 98%。在一种具体实施方式中，风险显著降低为至少约 30%。在另一实施方式中，风险显著降低为至少约 50%。在另一实施方式中，风险显著降低为至少约 70%。然而，能够想到通过本领域的技术人员合适地认为表征本发明的其他断点或范围，并且它们也都属于本发明的范围。

[0161] 本领域的技术人员将会理解，对于在所研究群体中的存在具有两种等位基因的标记物，并且其中一种等位基因在群体中具有该性状或疾病的个体组中，发现相比于对照的频率升高，该标记物的另一种等位基因在具有该性状或疾病的个体组中，发现相比于对照的频率降低。在这种情况下，该标记物的一种等位基因（在具有该性状或疾病的个体组中发现的频率升高的那种等位基因）就是风险等位基因，而另一种等位基因就是保护性等位基因。

[0162] 能够单独使用与疾病或性状（例如，XFS 和 / 或青光眼，如 XFG）相关的遗传变异来针对给定的表型预测该疾病的风险。对于双等位基因标记物，如 SNP，存在 3 种可能的表型：风险变异的纯合子、杂合子、以及风险变异的非载体。与多位点处变异相关的风险能够用于估计总风险。对于多重 SNP 变异，存在 k 种可能的表型 $k = 3^n \times 2^p$；其中 n 是常染色体的位点数而 p 是性染色体（性别染色体）的位点数。总风险评估计算通常假设不同遗传变异乘积的相对风险，即与具体基因型组合相关的总风险（例如，RR 或 OR）就是对于每一位点的基因型的风险值的乘积。与性别和种族匹配的对照群体相比，如果目标风险是对于个人的相对风险，或对于个人的特异性基因型，则组合风险 - 位点特异性风险值的乘积 - 也对应于相对于该群体的总风险评估。如果个体风险是基于与不携带风险等位基因的个体的比较，则组合风险对应于将该具有在所有位点的基因型给定组合的个人与在这些任何位点都不携带风险变异的个体组相比较的评估值。不携带任何风险变异的个体的组具有最低的风险评估值，且其相比于自身（即，非携带者）的综合风险值为 1.0，但是相比于该群体，总风险值小于 1.0。应该注意到，非携带者的组可能是非常小的，尤其是对于大量的位点，而且在那种情况下，其相关性相应地较小。

[0163] 乘法模型是简约模型 (parsimonious model)，通常相当好地适合于复杂性状的数据。文中已经很少描述对于常见病的常见变异的偏差的多因素分析 (multiplicity)，而且即使有报道，通常也仅仅是提示性的，这是因为这通常需要非常大的样本规模才能证明位点之间的统计相关性。

[0164] 以此为例，我们来考虑已经描述与前列腺癌有关的总共 8 种变异 (Gudmundsson，J.，et al.，Nat Genet 39：631-7(2007)，Gudmundsson，J.，et al.，Nat Genet 39：977-83(2007)；Yeager，M.，et al，Nat Genet 39：645-49(2007)，Amundadottir，L，el al.，Nat Genet 38：652-8(2006)；Haiman，C.A.，et al.，Nat Genet 39：638-44(2007))。这些位点中的 7 个在常染色体上，而其余位点在染色体 X 上。则理论基因型组合的总数为 $3^7 \times 2^1$

＝4374。这些表型类别中的一些非常稀少，但仍然是可能的，而且应该被考虑到总风险评估中。将应用于多重遗传变异情况中的乘法模型与假设遗传变异与“环境”因素的相关性并不清楚的非遗传风险变异相结合可能是有效的。换句话说，假设非遗传和遗传风险因子并不发生相互作用，则能够在乘法模型下评价遗传和非遗传风险变异以评估组合风险。

[0165] 利用相同的定量方法，也可以评价与 XFS 和青光眼相关的多重变异相关的变异组合或总体风险。

[0166] 连锁不平衡

[0167] 重组的自然现象，这在每个减数分裂期间对于每对染色体平均发生一次，其代表一种自然提供序列中的变异（和由此产生的生物功能）的方式。已经发现，重组在基因组中并非随机发生；相反，重组率的频率存在巨大差异，产生高重组频率的小区域（也被称为重组热点）和低重组频率的大区域，它们一般被称为连锁不平衡 (LD) 结构单元 (Myers，S.et al.，Biochem Soc Trans 34：526-530(2006)；Jeffreys，A.J.，et al.，Nature Genet 29：217-222(2001)；May，C.A.，et al.，Nature Genet 31：272-275(2002))。

[0168] 连锁不平衡 (LD) 是指两种遗传因素的非随机分配。例如，如果特定的遗传因子（例如，多肽性标记物的等位基因，或单体型）出现在群体中的频率为 0.50(50％)，且另一因素出现的频率为 0.50(50％)，则这个人具有这两种因子的预测发生率就是 0.25(25％)，假设这些因子呈随机分布。然而，如果发现这两种因素一起出现的频率高于 0.25，就认为这两种因子属于连锁不平衡，因为它们倾向于以比其预测的独立出现频率（例如，等位基因或单体型频率）更高的比率一起遗传。粗略地讲，LD 一般与两种因素之间的重组事件的频率相关。等位基因或单体型频率能够在群体中通过对群体中的个体进行基因分型并确定群体中每一等位基因或单体型出现的频率来确定。对于二倍体型的群体，例如人类群体，个体对于每一遗传因子（例如，标记物、单体型或基因）将典型地具有两个等位基因。

[0169] 已经提出了许多不同的测定方法以用于评价连锁不平衡的强度 (LD；Devlin 的综述，B.& Risch，N.，Genomics 29：311-22(1995))。多数是获得双等位基因位点之间相关性的强度。LD 的两个重要的成对关系测量是 r^2（有时表示为 Δ^2）和 |D'|(Lewontin，R.，Genetics49：49-67(1964)；Hill，W.G.& Robertson，A.Theor.Appl.Genet.22：226-231(1968))。二者的测量范围从 0（没有不平衡）～ 1（‘完全’不平衡），但是它们的解释稍有不同。|D'| 以以下这种方式来定义，即，如果正好存在两种或三种可能的单体型，则其等于 1，而如果所有四种可能的单体型都存在，则其＜ 1。因此，|D'| 值小于 1 就表明已经在两个位点发生历史重组（频发突变也能够导致 |D'| ＜ 1)，但是对于单核苷酸多态性 (SNP)，这就通常认为不太可能发生重组）。r^2 测量值表示两个位点之间的统计相关性，而如果仅存在两种单体型则其取值为 1。

[0170] r^2 测量值可论证地是相关映射中最相关的测量，因为 r^2 和需要检测易感性位点和 SNP 之间相关性的样本大小之间存在简单的反比关系。这些测量值是对于成对位点来定义的，但是对于一些应用而言，测量横跨含有许多多态位点的整个区域 LD 的强烈程度或许也是需要的（例如，测量位点或整个群体中 LD 强度是否明显不同，或在某个区域中 LD 是否存在比在特定模型下预测的多或少的情况）。测量该区域的 LD 并不是直接的，而是一种在群体遗传学中开发出的用于测量 r 值的方法。粗略地讲，r 度量了在特定的群体模型下需要多少重组才能产生数据上所见的 LD。这种类型的方法也能够潜在地提供统计学上的严密

方法，以确定LD数据是否为重组热点的存在提供证据的问题。对于本文中描述的方法，显著的 r^2 值能够是至少0.1，例如至少0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.91、0.92、0.93、0.94、0.95、0.96、0.97、0.98、0.99或1.0。在一种优选实施方式中，显著的 r^2 值可以是至少0.2。可替代地，本文中描述的连锁不平衡是指特征为 |D'| 值至少0.2，如0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.85、0.9、0.95、0.96、0.97、0.98、0.99的连锁不平衡。因此，连锁不平衡表示不同标记物的等位基因之间的相关性。其是通过相关系数或 |D'|（r^2 高达1.0且 |D'| 高达1.0）来测量的。连锁不平衡能够在单一人群中测定，如本文中所定义的，或能够在含有来自多于一个人群的个体的样本集合中进行测量。在本发明的一种实施方式中，LD是在来自一个或多个HapMap人群的样品中确定的。这些样品包括来自伊巴丹约鲁巴人(Yoruba people of Ibadan)、尼日利亚人(Nigeria(YRI))的样品，来自日本东京地区的个体样品(JPT)，来自中国北京的个体样品(CHB)，以及来自北欧和西欧血统的美国居民(CFU)的样品，正如文献(The International HapMapConsortium，Nature 426:789-796(2003)；也参见http://www.hapmap.org)中的描述。在一种这种实施方式中，在HapMap样品的白种人CEU人群中测量LD。在另一种实施方式中，在非洲人YRI人群中测量LD。在另外一种实施方式中，在来自冰岛的人群样品中测量LD。

[0171] 如果基因组中的所有多态性在群体水平上都是独立的(即，多态性之间没有LD)，那么就需要在相关性研究中研究其中它们之中的每一种单个多态性，从而评价所有不同的多态性状态。然而，由于多态性之间存在连锁不平衡，紧密相连的多态性是强烈相关的，这就减少了在相关性研究中需要研究的多态性数目，以观察到显著的相关性。LD的另一结果是许多多态性可以由于这些多态性强烈相关这一事实而给出相关性的信号。

[0172] 已经产生了整个基因组的基因组LD映射表，并且已经提出利用这种LD映射表作为疾病-基因映射的框架(Risch，N.&Merkiangas，K，Science 273:1516-1517(1996)；Maniatis，N.，et al.，Proc Natl Acad Sci USA 99:2228-2233(2002)；Reich，DE et al，Nature411:199-204(2001))。

[0173] 现在已经确定了许多部分的人类基因组能够被分割成含有几种常见单体型的离散单体型结构单元的多个系列；对于这些结构单元，连锁不平衡数据几乎没有提供指示重组的证据(参见，例如，Wall.，J.D.和Pritchard，J.K.，Nature Reviews gentics 4:587-597(2003)；Daly，M.et al.，Nature Genet.29:229-232(2001)；Gabriel，S.B.et al.，Science 296:2225-2229(2002)；Patil，N.et al.，Science294:1719-1723(2001)；Dawson，E.et al.，Nature 418:544-548(2002)；Phillips，M.S.et al.，Nature Genet.33:382-387(2003))。

[0174] 对于定义这些单体型结构单元存在两种主要方法：结构单元能够被定义为具有有限单体型差异的DNA的区域(参见，例如，Daly，M.et al.，Nature Genet.29:229-232(2001)；Patil，N.et al.，Science294:1719-1723(2001)；Dawson，E.et al.，Nature 418:544-548(2002)；Zhang，K.et al.，Proc.Natl.Acad.Sci.USA 99:7335-7339(2002))，或被定义为利用用连锁不平衡识别的具有广泛历史重组的转换区之间的区域(参见例如，Gabriel，S.B.et al.，Science 296:2225-2229(2002)；Phillips，M.S.et al.，Nature Genet.33:382-387(2003)；Wang，N.et al.，Am.J.Hum.Genet.71:

1227-1234(2002);Stumpf,M.P.,和 Goldstein,D.B.,Curr.Biol.13:1-8(2003))。最近,已经建立了整个人类基因组的重组率和相应热点的精细规模映射表(Myers,S.,et al.,Science 310:321-32324(2005);Myers,S.et al.,Biochem Soc Trans 34:526530(2006))。该映射表揭示了整个基因组中重组的大量变异,在热点中的重组率高达 10-60cM/Mb,而在干涉区域(intervening region)中则几乎为 0,由此这表示有限的单体型差异和高 LD 的区域。因此,该映射表能够用于将单体型结构单元/LD 结构单元定义为通过重组热点侧接的区域。如本文中所使用的,术语"单体型结构单元"或"LD 结构单元"包括由以上描述的任何特性,或本领域内技术人员用于定义这种区域的其他可替代方法限定的结构单元。

[0175] 单体型结构单元(LD 结构单元)能够用于利用单个标记物或含有许多标记物的单体型来映射表型与单体型状态之间的映射相关性。主要的单体型能够在每一单体型结构单元中识别,然后就能识别"标记物的"SNP 或标记物的组(需要在单体型中区分的 SNP 或标记物的最小组)。然后这些标记物的 SNP 或标记物就能用于评价来自个体组的样品,以用于识别表型和单体型之间的相关性。如果需要的话,只要这些单体型结构单元之中也存在连锁不平衡,就可以同时评价邻近的单体型结构单元。

[0176] 因此,对于基因组中任何给定的所观察的多态性标记物的相关性逐渐明朗,基因组的其他标记物也可能显示出相关性。这是整个基因组中 LD 不均匀分布的自然结果,正如通过重组率中的大量变异所观察到的。用于检测相关性的标记物在某种意义上表示基因组区域的与给定疾病或性状相关的"标记物"(即,单体型结构单元或 LD 结构单元),并同样适用于本发明的方法和试剂盒中。一个或多个原因性的(功能性的)变异或突变可以位于发现与这种疾病或性状相关的区域。这种功能性变异可以是另一种 SNP、串联重复多态性(如小卫星或微卫星)、转座因子,或拷贝数变异,如倒位、删除或插入。与常用于检测与疾病或性状的相关性的其他变异(例如,本文中描述的与 XFS 和青光眼相关的变异)LD 的这种变异,可以比对于用于检测这种相关性的标记物的标记物所观察到的赋予更高的相对风险度(RR)或优势率(OR)。由此,本发明涉及用于检测与如本文中所描述疾病的相关性的标记物,以及与该标记物连锁不平衡的标记物。因此,如本文中所描述的,在本发明的某些实施方式中,具有本发明的标记物和/或单体型 LD 的标记物可以用作替代标记物。如本文中所描述的,在一种实施方式中,替代标记物的相对风险度(RR)和/或优势度(OR)值比开始时发现与该疾病相关的标记物或单体型更小。如本文中的描述,在其他实施方式中,替代标记物具有的 RR 或 OR 值要高于开始时发现的与该疾病相关的标记物或单体型初始测定的值。这种实施方式的一个实例是在具有开始时发现的与该疾病相关的更常见的变异(>10%等位基因群体频率)的 LD 中具有稀少,或相当稀少的(<10%等位基因群体频率)变异,例如本文中所描述的变异。如本文中描述的,识别和使用本发明人发现的这种检测相关性的标记物能够通过本领域技术人员熟知的常规方法来实施,并且因此也属于本发明的范围。

[0177] 单体型频率的检测

[0178] 患者和对照组中单体型的频率能够采用期望最大化算法(Dempster A.et al.,J.R.Stat.Soc.B,39:1-38(1977))进行估算。执行这种可以使用的算法能够处理缺失的基因型和与相位的不确定性。在零假设下,假定患者和对照具有相同的频率。采用似然方法测试可替代的假设,其中能够包括本文中描述的标记物的候选风险单体型容许在患者中比

在对照中具有更高的频率，同时假设其他单体型的频率比率在两个组中相同。在两种假设下分别使似然性最大化，并且对应的 1-df 似然比率统计用于评价统计学显著性。

[0179] 为了在易感性区域，例如在 LD 结构单元中寻找风险标记物和保护性标记物以及单体型，研究了该区域内基因分型的标记物的所有可能组合的相关性。将混合的患者和对照组随机分成两组，大小等于初始的患者族和对照组。然后重复标记和单体型分析，以测量最显著的登记 (registered)p- 值。这种随机化方案能够例如重复超过 100 次以创建 p- 值的经验分布。在一种优选的实施方式中，p- 值＜ 0.05 表示显著性的标记物和 / 或单体型相关性。

[0180] 单体型分析

[0181] 一种单体型分析的一般方法涉及采用应用于 NEsted Models 的基于似然的推论 (Gretarsdottir S.，et al.，Nat.Genet.35 ;131-38(2003))。该方法在程序 NEMO 中执行，其能够用于许多多态性标记物、SNP 和微卫星。该方法和软件专门设计用于识别具有不同风险的单体型组的病例 - 对照研究。其也是用于研究 LD 结构的工具。在 NEMO 中，最大似然估算、似然比和 p- 值在 EM 算法辅助下对于处理其作为缺失数据问题的所观察数据直接进行计算。

[0182] 即使能够依赖于基于似然而直接对于所观察的数据进行计算的似然比检验而给出正确的 p- 值，其中所述数据是由于相中的不确定性和缺失基因型所产生缺失信息而获得的，人们仍然对由于信息不完全而丢失了多少信息感兴趣。对于单体型分析的信息测定描述于文献 Nicolae 和 Kong(Technical Report 537，Department ofStatistics，University of Statistics，University of Chicago ;Biometrics,60(2) :368-75(2004)) 中，并作为对于连锁分析而定义的信息测量值结果的自然延伸，并在 NEMO 中执行。

[0183] 对于疾病的单标记物相关性，Fisher 精确检验能够用于计算每一个体等位基因的双侧 p- 值。通常，除非明确指出，所有 p- 值都未对多重比较进行调整。所述的频率（对于微卫星、SNP 和单体型）是相对于携带者频率的等位基因频率。为了使由于作为本研究的家族而招募的患者的相关性带来的任何偏差最小化，将第一种程度和第二种程度的相关性从患者列表中排除。此外，可以通过延伸先前描述的方差调整程序 (Risch,N.& Teng,J.(Genome Res.,8 :1273-1288(1998))，对于患者中任何剩余的相关性进行相关性校正而重复该检验，由于亲缘关系使得其能够应用于一般家族性关系，并且存在用于比较的调整的和未调整的 p- 值。基因组对照的方法 (Devlin,B.& Roeder,K.Biometrics 55 :997(1999)) 也能够用于调节所述个体和可能的层次的相关性。正如所期望的，差异一般非常小。为了评价对于多重检验校正的单标记物相关性的显著性，我们能够采用相同基因型数据进行随机检验。可以对患者和对照随机分组并重复进行多次相关性分析（例如多达 500,000 次），而该 p- 值是对于小于或等于我们采用初始患者和对照分组观察到的 p- 值的一些标记物等位基因产生 p- 值的复制的分数 (fraction)。

[0184] 对于单标记物和单体型分析这二者而言，相对风险 (RR) 和人群归因风险度 (PAR) 能够假设一种乘法模型来进行计算（单体型相对风险模型）(Terwilliger，J.D.& Ott，J.，Hum.Hered.42 :337-46(1992) 和 Falk，C.T.& Rubinstein，P，Ann.Hum.Genet.51(Pt 3) :227-33(1987))，即，一个人多重携带的两种等位基因 / 单体型的风险。例如，如果 RR 是 A 相对于 a 的风险值，则一个人纯合子 AA 的风险值将是杂合子 Aa 的风险值乘以 RR 和 RR^2 乘

以纯合子 aa 的风险值。乘法模型具有的较好性质是简化了分析和计算 - 单体型在患病人群中以及在对照人群中是独立的，即，处于 Hardy-Weinberg 平衡。因此，患病个体和对照的单体型数中的每一个都具有多项分布，但是在可替代的假设下具有不同的单体型频率。尤其是，对于两单体型 h_i 和 h_j，风险 (h_i)/ 风险 $(h_j) = (f_i/p_i)/(f_j/p_j)$，其中 f 和 p 分别表示患病人群和对照人群中的频率。既然即使真实模型并非乘法性的而存在一些功效损失，但是该损失除了极端情况以外都倾向于较轻。最重要的是，p- 值因为其相对于零假设进行计算而总是有效的。

[0185]　在一种相关性研究中检测的相关性信号可以在第二同龄组，理想地来自相同或不同种族的不同人群（例如，同一国家不同地区，或不同国家）中重复。重复研究的优点在于在重复研究中实施的检验数，以及由此使用的统计方法严格度放宽。例如，对于特定疾病或性状易感性变异的全基因组搜索采用 300,000 个 SNP 就能够对于所实施的 300,000 次检验（每一 SNP 一次）实施校正。既然在通常使用的阵列上许多 SNP 都被关联（即，发生 LD），则它们就不是独立的。因此，校正是保守的。而且，应用这种校正因子要求对于被认为在来自单个研究分组的结果之上实施这种保守检验是显著性的信号，所观察到的 p- 值小于 $0.05/300,000 = 1.7\times10^{-7}$。显而易见得是，在全基因组相关性研究中发现 p- 值小于该保守性阈值的信号是真实遗传效应的测定，而在其他分组中重复并不是统计学意义上所必需的。然而，由于校正因子取决于所实施的统计检验数，因此如果来自初始研究的一个信号在第二病例 - 对照分组中发生重复，则显著性的合理统计检验就属于单统计检验，即 p- 值小于 0.05。在一个或甚至几个其他病例 - 对照分组中的重复研究具有提供其他人群中的相关性信号评价的另外优点，因此同时验证了初始搜寻结果并提供了在一般人群中检测的遗传变异的总显著性评价。

[0186]　也可以将几个病例 - 对照分组的结果进行组合以提供该基本效应的总体评价。通常用于组合来自多个遗传相关性研究的结果的方法是 Mantel-Haenszel 模型 (Mantel 和 Haenszel，J Natl Cancer Inst22：719-48(1959))。该模型被设计为处理来自不同人群的相关性结果进行组合的情况，每一个可能具有遗传变异的不同人群频率。该模型将这些结果组合，假设了在疾病风险上的变异效应，通过 OR 或 RR 测定的，在所有群体中是相同的，而变异的频率可以在这些群体中是不同的。从几个群体中组合这些结果所具有的其他优点在于，检测实际的基本相关性信号的总体效果是增加的，这是由于通过混合的分组提供的统计功效增加所致。此外，在个体研究中的任何缺陷，例如由于病例和对照或群体层次的不等匹配所导致的缺陷在组合多个分组的结果时将倾向于抵消，从而再一次提供了真实基本遗传效应的更好评估。

[0187]　风险评价和诊断

[0188]　在任何给定的群体中，存在发展疾病或性状的绝对风险被定义为个人在指定的时期内发展该特定疾病和性状的可能性。例如，女性的一生中患上乳癌的绝对风险是 1/9。也就是说，在每 9 位女性中就有一位女性在其一生中的某个时候会患上乳癌。风险典型地通过调查非常大量的人群中进行测量，而不是在特定的个体中进行。风险经常由绝对风险 (AR) 和相对风险 (RR) 表示。相对风险用于比较两种变异关联的风险或两个不同分组群体的风险。例如，其能够用于比较具有某种基因型的人群组与另一具有不同基因型的组。对于疾病而言，相对风险为 2 是指一组发展该疾病的可能性是另一组的两倍。所表示的风险

通常是对于人，或特定基因型的人，匹配性别和种族的人群相比所具有的相对风险。相同性别和种族的两个个体的风险能够以简单的方式进行比较。例如，如果与该群体相比，第一个体的相对风险为 1.5，而第二个体的相对风险为 0.5，则第一个体相对于第二个体的风险为 1.5/0.5 = 3。

[0189] 如本文中的描述，发现某些多态性标记物和含有这种标记物的单体型适用于 XFS 和／或青光眼的风险评价。风险评价能够涉及使用这种标记物检测 XFS 和／或青光眼的易感性。发现多态性标记物特定等位基因与诊断未患 XFS 和／或青光眼的个体相比，更频繁地出现在 XFS 和青光眼的个体中，尤其是剥脱性青光眼 (XFG)。因此，这些标记物等位基因对于在个体中检测 XFS 和／或青光眼，或 XFS 和／或青光眼易感性具有预测价值。含有风险标记物，如本发明的标记物的单体型结构单元或 LD 结构单元（例如，LOXL1 LD 结构单元）中标记的标记物，能够用作单体型结构单元或 LD 结构单元中其他标记物和／或单体型的替代标记物。$r^2 = 1$ 的标记物是风险变异的极佳替代标记物，即一种标记的基因型极佳地预测另一标记物的基因型。r^2 值小于 1 的标记物也能够用作风险变异的替代标记物，或可替代地表示具有与相对风险值与风险变异的一样高或可能甚至更高的变异。所识别的风险变异本身不可以是功能性变异，但是在这种情况下可以与真正的功能性变异产生连锁不平衡。本发明涵盖了本文中公开的标记物的这种替代标记物的评价。在公共数据库中注解的、映射的和所列的这种标记物，对于技术人员而言是众所周知的，或能够可替代地易于通过该区域或通过本发明的标记物在个体组中识别的该区域一部分的测序而识别，并在所得的序列组中识别多态性。因此，本领域的技术人员无需过度实验就能对本文中描述的标记物和／或单体型连锁不平衡的替代标记物进行基因分型。在与所检测的风险变异 LD 的标记物的或替代的标记物，也具有在个体中检测 XFS 和／或青光眼相关性，或 XFS 和／或青光眼易感性的预测价值。这些具有本发明标记物的 LD 的标记 (tagging) 的或替代的标记物，也能够包括区别于单体型的其他标记物，如那些类似地对于检测 XFS 和／或青光眼具有预测价值的标记物。

[0190] 在某些实施方式中，本发明能够通过评价含有来自个体的基因组 DNA 的样品是否存在本文中描述的与 XFS 和青光眼相关的变异来实施。这种评价包括采用技术人员熟知的本文中进一步描述的方法来检测存在或不存在至少一种多态性标记物的至少一种等位基因的步骤，并基于这种评价的输出来确定样品来源的个体发展 XFS 和／或青光眼尤其是 XFG 的风险升高或降低。可替代地，本发明能够利用含有有关本文中描述的与 XFS 和青光眼相关的至少一种多态性标记物的基因型状态（或与本文中所证明的与这些疾病相关的标记物连锁不平衡的标记物）的信息的数据组来实施。换句话说，含有关于这种基因型状态信息的数据组，例如以在某多态性标记物处的基因型计数的形式，或多个标记物（例如，某个风险等位基因存在或不存在的指征），或对于一个或多个标记物的实际基因型，能够对于存在或不存在本发明人已经证明与 XFS 和青光眼（例如，XFG) 风险相关的某多态性标记物处的某个风险等位基因进行查询。如本文中所示，对于与 XFG 和／或青光眼相关的变异（例如，标记物等位基因）的阳性结果是数据组来源的个体发展 XFG 和／或青光眼，尤其是剥脱性青光眼易感性升高（风险增加）的指征。

[0191] 在本发明的某些实施方式中，多态性标记物通过将该多态性标记物的基因型数据参照于含有该多态性的至少一种等位基因与 XFS 和／或青光眼之间相关性的查询表而与

XFS 和 / 或青光眼相关联。在一些实施方式中，该表包含一种多态性的相关性。在其他实施方式中，该表含有多个多态性的相关性。在这两种情形下，通过参照于给出标记物和 XFS 和 / 或青光眼之间相关性指示的查询表，就能在样品来源的个体中识别出 XFS 和 / 或青光眼的风险，或 XFS 和 / 或青光眼的易感性。在一些实施方式中，相关性被报道为一个统计测量结果。统计测量值可以被报道为风险测量值，如相对风险度 (RR)、绝对风险度 (AR) 或优势度 (OR)。

[0192] 本发明的标记物，例如在表 4 和表 6a 中所示出的标记物，可以适用于单独地或组合地对 XFS 和青光眼进行风险评估和诊断目的。因此，即使在个体标记物风险相对适度增加的情况下，即 10％～ 30％的级别，也会显著影响相关性。因此，相对常见的变异可以对总风险具有显著的贡献（人群归因风险度 (PopulationAttributable Risk) 较高），或标记物的组合能够使用于基于标记物的综合风险定义发展该疾病的显著性综合风险的个体组。

[0193] 因此，在本发明的一种实施方式中，利用了许多变异（标记物和 / 或单体型）来评价总体风险。在一种实施方式中，这些变异是选自本文中公开的变异。其他实施方式包含了本发明的变异结合其他适用于诊断 XFS 和 / 或青光眼的已知变异的用途。在这种实施方式中，在个体中检测许多标记物和 / 或单体型的基因型状态，并将个体的状态与相关的变异的人群频率、或在临床健康受治疗者，如年龄匹配和性别匹配的受治疗者中变异的频率相比较。在本领域中已知的方法，如多变量分析或联合风险分析 (joint risk analyses)，可以随后用于测定基于多位点的基因型状态所赋予的总体风险。如本文中所述，基于这种分析的风险评价随后可以用于本发明的方法和试剂盒。

[0194] 如上文所述，人类基因组的单体型结构单元结构具有的这种效应，即具有与初始疾病或性状相关的变异的连锁不平衡中的大量变异（标记物和 / 或单体型），可以用作评价该疾病或性状的替代标记物。这种替代标记物的数目取决于这些因素，如在该区域的历史重组率、在该区域的突变频率（即，在该区域中的多态位点或标记物）、以及该区域的 LD 程度 (LD 结构单元的大小）。这些标记物通常位于采用本文中描述的方法，或本领域内技术人员已知的其他方法限定的所述 LD 结构单元或单体型结构单元的物理边界内。然而，有时发现标记物和单体型相关性超出了所限定的单体型结构单元的物理边界。在这些情况下，这种标记物和 / 或单体型可以也用作物理地存在于所限定的单体型结构单元中的标记物和 / 或单体型的替代标记物和 / 或单体型。因此，在与本发明的标记物和单体型 LD（典型地由 r^2 大于 0.1，如 r^2 大于 0.2，包括 r^2 大于 0.3，也包括 r^2 大于 0.4 表征）的标记物，也属于本发明的范围，即使它们物理定位于所限定的单体型结构单元的边界之外。这包括本文中描述的标记物（例如表 4 和 6a)，但是也可以包括其他与表 4 和表 6a 中所列的一个或多个标记物强烈 LD（特征为 r^2 为至少 0.2 和 / 或 $|D'| > 0.8$) 的标记物。

[0195] 本发明优选的实施方式涉及标记物 rs1048661 和 rs3825942。下表（表 15 和表 16) 中替代标记物是具有标记物 rs1048661 和 rs3825942 连锁不平衡的标记物，特征为 r^2 至少 0.2，举例说明了特异性标记物的 LD 可以延伸相当大的距离。该表也举例说明了具有用于检测相关性的标记物的 LD 中的标记物如何也能够合适地用于检测可比较的相关性。因此，优选实施方式也涉及表 15 和表 16 中所列出的标记物。

[0196] 表 15. 标记物 rs1048661 和 rs3825942 的 LD 中的标记物，在 HapMap CEU 样品中测定为 $r^2 > 0.2$

[0197]

SNP	位置构建 34	rs1048661 的 r^2	SEQ ID NO：
rs4886725	71886823	0.220975	86
rs12915956	71891620	0.218888	87
rs896590	71893370	0.237179	88
rs12438872	71893581	0.237179	89
rs4261482	71916249	0.437932	42
rs2165241	71938019	0.449749	15
rs1992314	71939584	0.898282	44
rs4886776	71940813	0.897254	45
rs2028386	71942525	0.358672	46
rs4337252	71942582	0.433252	47
rs2028387	71942854	0.897325	48
rs4077284	71944208	0.77534	49
rs893816	71944281	0.898282	50
rs4886782	71944627	0.238052	51
rs893817	71944882	0.77534	17
rs893818	71945012	0.898282	52
rs893820	71945420	0.896954	53
rs12440667	71947256	0.365256	54
rs1530169	71952937	0.375365	19
rs893821	71957052	0.363904	90
rs750460	71957323	0.324985	55
rs4243042	71957441	0.324985	56

rs2304722	71957566	0.327507	91
SNP	位置构建 34	rs3825942 的 r^2	SEQ ID NO：
rs4886623	71808745	0.785579	92
rs2167648	71832650	1	93
rs1584738	71832895	0.845844	94
rs1901570	71834642	0.835538	95
rs8026593	71836202	0.837098	6
rs4886660	71838009	0.837098	96
rs4886421	71838041	0.837098	97

[0198]

rs4886663	71838661	0.837098	98
rs4886664	71838733	0.835538	99
rs4145873	71839090	0.837098	100
rs4145874	71839381	0.837098	101
rs1452389	71854639	0.600083	102
rs1078967	71938804	1	103
rs8041642	71940923	1	104
rs8041685	71941010	1	16
rs8042039	71941335	1	105
rs2304719	71951317	1	18
rs12437465	71959063	1	57

[0199]

表 16. **在** HapMap 人群中具有标记物 rs1048661 和 rs3825942 的 LD 中的标记物（CEU＝ 白种人样本；YRI =非洲人样本；CHB ＝ 中国人样本；JPT ＝ 日本人样本；也参见 http: //www.hapmap.org）。相关的标记物如第一栏中所示，其在 NCBI Build 36 中的位置在第二栏中，而其在四个 HapMap 人群中对标记物 rs1048661 和 rs3825942 的 D’和 r^2 值在随后的栏中，接着是这些标记物侧接序列对 SEQ ID 的参考。

		rs1048661								rs3825942								
		CEU		YRI		CHB		JPT		CEU		YRI		CHB		JPT		SEQ ID NO:
SNP	位置 B36	D’	R2	D’	R2	D’	R2	D’	R2	D’	R2	D’	R2	D’	R2	D’	R2	
rs3825942	72006635	1.00	0.17	1.00	0.12	1.00	0.16	1.00	0.12	-	-	-	-	-	-	-	-	107
rs1048661	72006599	-	-	-	-	-	-	-	-	1.00	0.17	1.00	0.12	1.00	0.16	1.00	0.12	106
rs8035197	71017803	0.09	0.00	1.00	0.00	1.00	0.04	1.00	0.01	0.52	0.06	1.00	0.01	1.00	0.20	1.00	0.08	122
rs8035210	71017819	0.10	0.00	0.09	0.01	1.00	0.04	1.00	0.01	0.59	0.09	0.34	0.02	1.00	0.20	1.00	0.08	123
rs8034178	71017902	0.10	0.00	0.42	0.04	1.00	0.04	1.00	0.02	0.60	0.09	0.08	0.00	1.00	0.28	1.00	0.16	124
rs8034355	71018064	0.10	0.00	0.42	0.04	1.00	0.04	1.00	0.02	0.60	0.09	0.08	0.00	1.00	0.28	1.00	0.16	125
rs4776620	71018775	0.10	0.00	1.00	0.00	1.00	0.04	1.00	0.01	0.60	0.09	1.00	0.01	1.00	0.20	1.00	0.08	126
rs6495030	71021089	0.10	0.00	1.00	0.00	1.00	0.04	1.00	0.01	0.58	0.09	1.00	0.01	1.00	0.20	1.00	0.08	127
rs2680346	71314823	0.65	0.03	0.53	0.02	1.00	0.09	0.68	0.05	1.00	0.01	0.08	0.00	0.60	0.21	0.04	0.00	128
rs7170655	71503449	1.00	0.03	0.04	0.00	0.15	0.01	1.00	0.06	1.00	0.21	0.07	0.00	1.00	0.03	0.05	0.00	129
rs16958177	71807690	1.00	0.01	-	-	0.03	0.00	0.48	0.22	1.00	0.00	-	-	0.00	0.00	1.00	0.10	130
rs16958188	71809182	0.10	0.00	1.00	0.01	0.02	0.00	0.49	0.21	1.00	0.01	0.05	0.00	0.03	0.00	1.00	0.10	131
rs1548099	71812981	0.10	0.00	0.11	0.01	0.02	0.00	0.52	0.22	1.00	0.01	0.35	0.03	0.03	0.00	1.00	0.09	132
rs7402796	71821849	1.00	0.01	0.14	0.00	0.00	0.00	0.49	0.21	1.00	0.00	0.53	0.06	0.07	0.00	1.00	0.10	133
rs896598	71823682	1.00	0.01	0.16	0.00	0.00	0.00	0.49	0.21	1.00	0.00	0.53	0.06	0.07	0.00	1.00	0.10	134
rs4887140	71833716	0.09	0.00	0.60	0.01	0.16	0.00	0.50	0.20	0.43	0.00	0.56	0.05	0.37	0.01	1.00	0.09	135
rs4886623	71879981	0.26	0.02	0.15	0.01	0.36	0.12	0.68	0.17	0.79	0.32	0.02	0.00	0.18	0.00	0.15	0.01	92
rs7174255	71891648	0.27	0.01	0.15	0.00	0.62	0.04	1.00	0.27	0.32	0.08	0.25	0.03	0.23	0.03	0.12	0.01	136
rs4886647	71897154	0.72	0.08	-	-	0.28	0.06	0.66	0.29	1.00	0.03	-	-	0.28	0.01	0.00	0.00	137
rs4886415	71897620	0.61	0.10	0.40	0.01	0.65	0.06	1.00	0.27	0.42	0.01	0.30	0.06	0.03	0.00	1.00	0.04	138

[0200]

rs4886416	71898049	0.72	0.08	-	-	0.28	0.06	0.66	0.29	1.00	0.03	-	-	0.28	0.01	0.00	0.00	139
rs2198294	71899427	0.73	0.09	-	-	0.28	0.06	0.65	0.28	1.00	0.03	-	-	0.28	0.01	0.00	0.00	140
rs2061803	71901822	0.34	0.09	0.12	0.01	0.62	0.05	1.00	0.27	0.21	0.01	0.13	0.00	0.00	0.00	0.83	0.03	141
rs999742	71902570	0.38	0.08	0.20	0.02	0.28	0.06	0.66	0.29	0.19	0.02	0.19	0.00	0.28	0.01	0.00	0.00	5
rs2167648	71903886	1.00	0.05	0.32	0.01	-	-	1.00	0.01	1.00	0.29	0.20	0.02	-	-	1.00	0.00	142
rs1584738	71904131	0.66	0.03	0.46	0.03	-	-	-	-	0.85	0.26	0.19	0.02	-	-	-	-	143
rs1901570	71905878	0.68	0.03	0.32	0.01	-	-	-	-	0.84	0.23	0.20	0.02	-	-	-	-	144
rs8026593	71907438	0.67	0.03	0.12	0.00	-	-	-	-	0.84	0.23	0.58	0.02	-	-	-	-	6
rs4886660	71909245	0.67	0.03	0.30	0.01	-	-	-	-	0.84	0.23	0.18	0.01	-	-	-	-	96
rs4886421	71909277	0.67	0.03	0.56	0.03	-	-	-	-	0.84	0.23	0.21	0.02	-	-	-	-	97
rs4886663	71909897	0.67	0.03	0.30	0.01	-	-	-	-	0.84	0.23	0.18	0.01	-	-	-	-	98
rs4886664	71909969	0.67	0.03	0.41	0.02	-	-	-	-	0.84	0.23	0.18	0.01	-	-	-	-	99
rs4145873	71910326	0.67	0.03	0.30	0.01	-	-	-	-	0.84	0.23	0.18	0.01	-	-	-	-	100
rs4145874	71910617	0.67	0.03	0.30	0.01	-	-	-	-	0.84	0.23	0.18	0.01	-	-	-	-	101
rs1452389	71925875	0.44	0.05	0.20	0.01	0.51	0.15	0.51	0.07	0.60	0.21	0.00	0.00	0.31	0.03	0.11	0.00	102
rs4577028	71928035	0.64	0.16	0.17	0.02	0.58	0.19	0.72	0.23	0.43	0.01	0.07	0.00	0.33	0.04	0.00	0.00	145
rs1349642	71930673	0.13	0.01	0.24	0.02	1.00	0.04	0.72	0.06	0.03	0.00	0.05	0.00	1.00	0.28	0.04	0.00	146
rs921541	71947156	0.66	0.17	0.54	0.06	1.00	0.06	0.79	0.11	0.49	0.02	0.60	0.21	1.00	0.28	0.67	0.01	147
rs744616	71950238	0.20	0.01	-	-	1.00	0.06	0.18	0.00	0.28	0.08	-	-	1.00	0.28	0.00	0.00	148
rs4886725	71958059	0.52	0.22	0.06	0.00	0.67	0.27	0.70	0.20	0.65	0.06	0.11	0.00	0.10	0.00	0.04	0.00	86
rs2084851	71958421	0.48	0.15	0.07	0.00	0.61	0.18	0.77	0.20	0.04	0.00	0.11	0.00	1.00	0.04	0.03	0.00	149
rs7170291	71960691	0.22	0.01	1.00	0.07	0.62	0.21	0.27	0.02	0.26	0.06	0.54	0.17	0.07	0.00	0.14	0.01	150
rs7496005	71960721	0.42	0.17	0.04	0.00	0.60	0.23	0.71	0.21	0.73	0.10	0.11	0.00	0.07	0.00	0.03	0.00	151
rs12915956	71962856	0.51	0.21	0.26	0.05	0.57	0.19	0.70	0.20	0.71	0.07	0.38	0.01	0.49	0.07	0.04	0.00	87
rs896590	71964606	0.52	0.23	0.44	0.06	0.60	0.23	0.71	0.21	0.72	0.08	0.64	0.16	0.48	0.07	0.03	0.00	88
rs12438872	71964817	0.52	0.23	0.19	0.02	0.60	0.23	0.71	0.21	0.72	0.08	0.32	0.01	0.48	0.07	0.03	0.00	89
rs13638	71968591	0.20	0.01	-	-	0.35	0.01	0.18	0.00	0.27	0.07	-	-	0.81	0.37	0.00	0.00	12
rs12440507	71972300	-	-	0.20	0.02	0.63	0.23	0.78	0.23	-	-	0.49	0.02	0.41	0.05	0.02	0.00	152
rs11855607	71972433	-	-	1.00	0.05	0.73	0.20	0.80	0.11	-	-	0.58	0.14	0.62	0.01	0.07	0.00	153
rs4886467	71985866	0.57	0.18	0.53	0.07	-	-	1.00	0.07	0.33	0.02	0.79	0.31	-	-	1.00	0.01	13
rs4261482	71987485	0.85	0.43	0.07	0.00	0.60	0.23	0.81	0.28	1.00	0.10	0.19	0.00	0.48	0.07	0.03	0.00	42
rs4558370	71991963	0.29	0.01	0.71	0.03	0.35	0.01	0.18	0.00	0.35	0.12	0.32	0.04	0.81	0.37	0.00	0.00	154
rs4464030	71992240	0.39	0.02	1.00	0.00	0.35	0.01	0.18	0.00	0.36	0.12	1.00	0.01	0.81	0.37	0.00	0.00	155

[0201]

rs4283181	71992508	0.38	0.02	0.28	0.01	0.35	0.01	0.18	0.00	0.35	0.12	0.13	0.01	0.81	0.37	0.00	0.00	156
rs11634339	71992860	0.42	0.07	0.36	0.01	0.59	0.16	0.88	0.23	0.43	0.02	0.23	0.04	1.00	0.04	0.07	0.00	157
rs4461027	71998601	0.58	0.14	0.17	0.02	0.68	0.29	1.00	0.42	0.44	0.02	0.71	0.07	1.00	0.05	0.03	0.00	14
rs2165241	72009255	0.95	0.45	1.00	0.04	1.00	0.09	1.00	0.18	1.00	0.14	1.00	0.17	1.00	0.01	0.67	0.01	15
rs1078967	72010040	1.00	0.17	1.00	0.12	1.00	0.17	1.00	0.13	1.00	1.00	1.00	0.97	1.00	1.00	1.00	1.00	103
rs1992314	72010820	0.96	0.90	1.00	0.83	1.00	0.95	1.00	0.95	1.00	0.16	0.87	0.11	1.00	0.20	1.00	0.12	44
rs1440101	72011684	-	-	1.00	0.05	1.00	0.48	0.85	0.22	-	-	1.00	0.20	1.00	0.04	1.00	0.05	158
rs2289414	72011853	-	-	-	-	1.00	0.04	1.00	0.02	-	-	-	-	1.00	0.37	1.00	0.16	159
rs4886776	72012049	0.96	0.90	1.00	0.93	1.00	0.90	1.00	1.00	1.00	0.16	0.84	0.10	1.00	0.21	1.00	0.15	45
rs8041642	72012159	1.00	0.17	1.00	0.09	1.00	0.17	1.00	0.13	1.00	1.00	1.00	0.74	1.00	1.00	1.00	0.81	104
rs8041685	72012246	1.00	0.17	1.00	0.07	1.00	0.14	1.00	0.06	1.00	1.00	1.00	0.53	1.00	0.89	1.00	0.51	16
rs8042039	72012571	1.00	0.17	1.00	0.07	1.00	0.16	1.00	0.12	1.00	1.00	1.00	0.53	1.00	1.00	1.00	1.00	105
rs2028386	72013761	0.88	0.36	1.00	0.12	1.00	0.62	1.00	0.54	1.00	0.12	1.00	0.47	1.00	0.05	1.00	0.11	46
rs4337252	72013818	0.90	0.43	1.00	0.13	1.00	0.59	1.00	0.57	1.00	0.15	1.00	0.51	1.00	0.05	1.00	0.10	47
rs2028387	72014090	0.96	0.90	1.00	0.93	1.00	0.95	1.00	1.00	1.00	0.15	0.85	0.09	1.00	0.22	1.00	0.14	48
rs12594472	72014193	-	-	1.00	0.05	1.00	0.44	1.00	0.27	-	-	1.00	0.20	1.00	0.03	1.00	0.05	160
rs4077284	72015444	0.93	0.77	1.00	0.66	1.00	0.95	1.00	1.00	1.00	0.18	0.89	0.15	1.00	0.19	1.00	0.11	49
rs893816	72015517	0.96	0.90	1.00	0.94	1.00	0.95	1.00	1.00	1.00	0.16	0.86	0.10	1.00	0.19	1.00	0.12	50
rs4886782	72015863	0.92	0.24	0.88	0.01	1.00	0.09	1.00	0.13	1.00	0.07	1.00	0.03	1.00	0.01	0.70	0.01	51
rs893817	72016118	0.93	0.77	1.00	0.41	1.00	0.95	1.00	1.00	1.00	0.18	0.31	0.03	1.00	0.19	1.00	0.12	17
rs893818	72016248	0.96	0.90	1.00	0.83	1.00	0.95	1.00	1.00	1.00	0.16	0.87	0.11	1.00	0.19	1.00	0.12	52
rs893820	72016656	0.96	0.90	1.00	0.20	1.00	0.27	1.00	0.36	1.00	0.15	0.60	0.22	1.00	0.55	1.00	0.34	53

[0202]

rs16958494	72018402	-	-	1.00	0.00	0.88	0.37	1.00	0.29	-	-	1.00	0.01	1.00	0.03	0.56	0.01	161
rs12440667	72018492	0.93	0.36	1.00	0.03	1.00	0.07	0.79	0.09	0.82	0.08	1.00	0.10	1.00	0.01	0.21	0.00	54
rs12441130	72021955	-	-	-	-	0.84	0.47	1.00	0.73	-	-	-	-	0.62	0.02	0.13	0.00	162
rs2304719	72022553	0.01	0.00	1.00	0.09	0.24	0.02	0.05	0.00	1.00	0.51	1.00	0.70	1.00	0.26	1.00	0.52	18
rs1530169	72024173	0.74	0.37	1.00	0.16	0.17	0.01	0.40	0.09	1.00	0.11	0.60	0.29	1.00	0.20	1.00	0.22	19
rs2304721	72027407	1.00	0.07	1.00	0.00	1.00	0.46	1.00	0.27	1.00	0.01	1.00	0.01	1.00	0.04	1.00	0.05	20
rs893821	72028288	0.88	0.36	-	-	1.00	0.40	1.00	0.57	1.00	0.07	-	-	1.00	0.09	1.00	0.06	90
rs750460	72028559	0.88	0.32	1.00	0.03	1.00	0.11	1.00	0.18	1.00	0.12	1.00	0.12	1.00	0.01	0.67	0.01	55
rs4243042	72028677	0.88	0.32	1.00	0.03	1.00	0.09	1.00	0.18	1.00	0.12	1.00	0.12	1.00	0.01	0.67	0.01	56
rs2304722	72028802	0.93	0.32	0.82	0.65	1.00	0.38	0.90	0.44	1.00	0.06	0.47	0.02	1.00	0.08	1.00	0.06	91
rs12437465	72030299	0.40	0.12	0.47	0.11	0.51	0.16	0.59	0.32	1.00	0.20	0.31	0.05	1.00	0.13	1.00	0.17	57
rs12441138	72030950	1.00	0.02	1.00	0.02	1.00	0.26	1.00	0.15	1.00	0.01	0.26	0.01	1.00	0.02	0.24	0.00	163
rs12904518	72034997	0.43	0.03	0.65	0.02	0.83	0.41	0.80	0.25	0.17	0.02	0.07	0.00	0.39	0.05	0.54	0.08	164
rs12102015	72035413	0.56	0.04	1.00	0.06	0.67	0.22	0.78	0.22	0.26	0.05	0.42	0.09	0.38	0.06	0.48	0.07	165
rs12101466	72035441	0.55	0.04	0.60	0.03	0.69	0.32	0.66	0.19	0.20	0.03	0.30	0.06	0.40	0.04	0.53	0.08	166
rs8042532	72042283	1.00	0.01	-	-	1.00	0.22	0.86	0.17	1.00	0.04	-	-	0.51	0.00	0.27	0.04	167
rs4886809	72045502	0.25	0.05	0.33	0.00	0.85	0.22	0.42	0.09	0.04	0.00	0.07	0.00	0.43	0.01	0.33	0.01	168
rs2507	72062729	0.60	0.05	0.26	0.01	0.65	0.24	0.65	0.17	0.27	0.06	0.16	0.02	0.40	0.06	0.56	0.09	23
rs2289413	72063281	-	-	0.04	0.00	1.00	0.20	0.85	0.15	-	-	0.16	0.00	1.00	0.02	0.29	0.05	169
rs4993000	72069396	0.58	0.09	0.18	0.00	0.64	0.23	0.65	0.17	0.50	0.17	0.11	0.01	0.41	0.06	0.56	0.09	170
rs2301273	72073935	-	-	0.30	0.01	1.00	0.20	0.85	0.16	-	-	1.00	0.01	1.00	0.02	0.28	0.04	171
rs11072464	72092235	0.05	0.00	0.66	0.05	0.21	0.03	0.19	0.03	0.40	0.03	0.45	0.20	0.68	0.06	0.27	0.01	172
rs3825941	72104415	0.45	0.12	1.00	0.00	0.87	0.27	0.39	0.10	0.76	0.05	1.00	0.01	0.50	0.02	0.26	0.01	173
rs743582	72115259	1.00	0.03	1.00	0.01	1.00	0.22	0.89	0.24	0.70	0.10	0.14	0.00	0.09	0.01	0.59	0.13	174
rs10851869	72118136	0.16	0.01	0.30	0.01	0.64	0.23	0.65	0.17	0.40	0.05	0.28	0.06	0.42	0.07	0.56	0.09	175
rs1550435	72118438	0.16	0.01	0.32	0.02	0.65	0.25	0.65	0.17	0.40	0.05	0.34	0.08	0.41	0.06	0.56	0.09	176
rs3784556	72119241	0.55	0.02	0.12	0.01	1.00	0.22	0.89	0.24	0.06	0.00	0.27	0.01	0.09	0.01	0.59	0.13	29
rs4886574	72248773	0.10	0.00	0.03	0.00	0.69	0.29	0.07	0.00	0.77	0.03	0.05	0.00	0.09	0.00	0.68	0.08	38

[0203]

rs4887066	72249682	0.10	0.00	0.03	0.00	0.69	0.29	0.07	0.00	1.00	0.01	0.16	0.01	0.09	0.00	0.68	0.08	177
rs6495089	72249854	0.12	0.01	0.05	0.00	0.67	0.24	0.08	0.00	0.77	0.04	0.06	0.00	0.02	0.00	0.38	0.03	178
rs1385650	72253519	0.06	0.00	-	-	0.67	0.24	0.08	0.00	0.72	0.02	-	-	0.23	0.01	0.38	0.03	179
rs10910	72259252	0.08	0.00	0.14	0.01	0.66	0.25	0.06	0.00	0.73	0.03	0.11	0.00	0.18	0.00	0.34	0.02	180
rs2959010	72400150	0.14	0.00	-	-	1.00	0.06	0.68	0.07	0.02	0.00	-	-	1.00	0.01	0.63	0.35	181
rs2277603	72409586	0.11	0.00	-	-	0.62	0.20	0.44	0.03	1.00	0.02	-	-	0.01	0.00	0.08	0.01	182
rs16969393	72570423	0.18	0.01	-	-	0.63	0.20	0.28	0.06	0.13	0.01	-	-	0.46	0.02	0.37	0.02	183
rs12439113	72643200	0.04	0.00	0.17	0.01	0.60	0.20	0.20	0.03	0.48	0.01	0.20	0.03	0.47	0.02	0.30	0.02	184
rs6495122	72912698	0.12	0.01	0.24	0.00	0.34	0.03	0.26	0.01	0.18	0.00	0.05	0.00	0.51	0.23	0.61	0.21	185
rs2290573	72916647	0.18	0.03	-	-	0.05	0.00	0.39	0.03	0.23	0.01	-	-	0.32	0.09	0.62	0.25	186
rs12487	72923747	0.10	0.01	-	-	0.36	0.02	0.21	0.00	0.15	0.00	-	-	0.55	0.23	0.21	0.02	187
rs11630918	72942949	0.05	0.00	1.00	0.00	0.42	0.05	0.19	0.01	0.08	0.00	0.14	0.00	0.35	0.10	0.70	0.24	188
rs7497393	72962510	0.05	0.00	-	-	0.34	0.03	0.32	0.02	0.10	0.00	-	-	0.38	0.13	0.60	0.20	189
rs1127796	72980057	0.06	0.00	1.00	0.00	0.21	0.01	0.32	0.02	0.11	0.00	1.00	0.01	0.31	0.07	0.73	0.28	190
rs11856413	72986945	0.06	0.00	-	-	0.41	0.03	0.56	0.06	0.11	0.00	-	-	0.46	0.19	0.63	0.28	191
rs11072512	72991079	0.06	0.00	1.00	0.00	0.21	0.01	0.32	0.02	0.11	0.00	1.00	0.01	0.31	0.07	0.73	0.28	192
rs1133323	72999278	0.07	0.00	-	-	0.41	0.03	0.73	0.08	0.11	0.00	-	-	0.46	0.19	0.65	0.35	193
rs1133322	72999410	0.06	0.00	1.00	0.00	0.21	0.01	0.32	0.02	0.13	0.00	1.00	0.01	0.31	0.07	0.73	0.28	194
rs11072513	73008021	0.06	0.00	-	-	0.41	0.03	0.39	0.03	0.13	0.00	-	-	0.46	0.19	0.62	0.25	195
rs11072514	73008918	0.06	0.00	-	-	0.41	0.03	0.56	0.06	0.13	0.00	-	-	0.46	0.19	0.63	0.28	196
rs2415251	73029208	0.04	0.00	-	-	0.43	0.02	0.73	0.08	0.06	0.00	-	-	0.50	0.12	0.53	0.23	197

[0204] 另一种优选实施方式涉及含有标记物rs1048661和rs3825942，或与它们连锁不平衡的标记物的单体型。因此，携带G-rs1048661G-rs3825942单体型或

T-rs1048661G-rs3825942 单体型的个体相比于携带 G-rs1048661A-rs3825942 单体型的个体,发展剥脱性青光眼 (XFG) 的风险显著升高。
[0205]　对于本文中所述的 SNP 标记物,在患者中发现等位基因(风险等位基因)的过量相反等位基因 (opposite allele),在诊断患有 XFS 和/或青光眼,或具有与其相关的症状的个体中发现的频率降低。例如,在 XFS 和青光眼患者中发现标记物 rs1048661 的等位基因 T 和标记物 rs3825942 的等位基因 A 的频率降低。因此,这些标记物的等位基因对于 XFS 和/或青光眼是保护性的,即其使得携带这些发展 XFS 和/或青光眼的标记物和/或单体型的个体风险或易感性降低。
[0206]　某些适用于检测 XFS 和青光眼相关性的单体型在某些情况下可以包含各种遗传标记物的组合,例如,SNP 和微卫星。检测这种单体型可以通过本领域中已知的或本文中描述的用于检测多态位点的序列的方法完成。此外,可以利用标准技术来验证某些单体型或标记物组与疾病表型之间的相关性。对于相关性简单检验的代表性实例是在 2×2 表上进行的 Fisher- 精确检验。
[0207]　在特定的实施方式中,发现与 XFS 和/或青光眼风险升高相关的标记物等位基因或单体型,(例如,表 4 和表 6a 中所列的标记物),是该标记物等位基因或单体型相比于存在于健康个体(对照)中的频率而更经常性地存在于具有 XFS 和/或青光眼风险(侵袭的)的个体中的标记物等位基因或单体型,其中存在该标记物等位基因或单体型是 XFS 和/或青光眼,或 XFS 和/或青光眼或与 XFS 和/或青光眼相关的症状易感性的指征。在其他实施方式中,与一个或多个发现相关于 XFS 和/或青光眼的标记物连锁不平衡的风险标记物(例如,表 4 和表 6a 中所列出的标记物)是与其在健康个体(对照)中存在的频率相比更频繁地存在于具有 XFS 和/或青光眼风险(侵袭的)的个体中的标记物的标记物 (tagging marker),其中存在该标记物的标记物是 XFS 和/或青光眼易感性升高的指征。在另外一种实施方式中,与一个或多个发现相关于 XFS 和/或青光眼的标记物(例如,表 4 和表 6a 中所列出的标记物)连锁不平衡的风险标记物(即使易感性升高)是含有与其在健康个体(对照)中存在的频率相比更频繁地存在于具有 XFS 和/或青光眼风险的个体中的一个或多个等位基因的标记物,其中存在该标记物是 XFS 和/或青光眼易感性升高的指征。
[0208]　研究人群
[0209]　在一般意义上,本发明的方法和试剂盒能够利用于来自任何来源(即,任何个体)的含有基因组 DNA 的样品。在优选的实施方式中,所述个体是人类个体。该个体可以是成年人、儿童或胎儿。本发明还提供了用于评价属于目标人群成员的个体中的标记物和/或单体型。在一种实施方式中,这种目标人群是基于其他遗传因子、生物标记物、生物物理参数、XFS 和/或青光眼或相关疾病的历史、XFS 和/或青光眼先前诊断、XFS 和/或青光眼家族历史或一般健康和/或生活方式参数而具有发展 XFS 和/或青光眼风险的个体的人群或组。
[0210]　本发明提供的实施方式包含来自特定年龄子组的个体,如年龄超过 40 岁、超过 45 岁、或超过 50 岁、55 岁、60 岁、65 岁、70 岁、75 岁、80 岁、或 85 岁的个体。XFS 和青光眼的风险随着年龄增长而升高。因此,在优选的实施方式中,本发明涉及年龄超过 50 岁的个体,如超过 55 岁的个体,超过 60 岁的个体,超过 65 岁的个体或超过 70 岁的个体。然而,本领域技术人员应该理解到,年龄较小的个体,如年龄 35 岁或更大或年龄 40 岁或更大的个体,可

以受益于本发明的诊断应用。这对于具有一种或多种发展 XFS 和 / 或青光眼的其他风险因子的个体尤其如此。因此，这样的个体可以特别受益于在相对较小的年龄就开始监控，以使得由于发展 XFS、青光眼和 / 或白内障而产生视力损失的风险最小化。本发明的其他实施方式涉及其他年龄组，如年龄小于 85 岁，如小于 80 岁，小于 75 岁，或小于 70 岁、65 岁、60 岁、55 岁、50 岁、45 岁、40 岁、35 岁，或 30 岁的个体。其他实施方式涉及以上描述的任何年龄范围中 XFS、白内障和 / 或青光眼发作年龄的个体。在某些实施方式中，也可以认为与年龄范围相关，如发作时的年龄大于 45 岁但小于 60 岁时。然而，也可以设想其他年龄范围，包括以上所列出的年龄值组成的范围内的所有年龄。本发明还涉及个体的性别，男性或女性。

[0211] 冰岛人群是北欧血统的白种人人群。在近几年已近出版了报道在冰岛人群中遗传连锁和相关性的大量研究结果。许多这些研究在其他人群中显示出最初在冰岛人群中作为与特定疾病相关而识别的变异重复性 (Styrkarsdottir，U.，et al.N Engl J Med Apr 29 2008(Epub ahead of print) ;Thorgeirsson，T.，et al.Nature 452 :638-42(2008) ;Gudmundsson，J.，et al.Nat Genet.40 :281-3(2008) ;Stacey，S.N.，et al.，Nat Genet.39 :865-69(2007) ;Helgadottir，A.，et al.，Science 316 :1491-93(2007) ;Steinthorsdottir，V.，et al.，Nat Genet.39 :770-75(2007) ;Gudmundsson，J.，et al.，Nat Genet.39 :631-37(2007) ;Frayling，TM，Nature Reviews Genet 8 :657-662(2007) ;Amundadottir，L.T.，et al.，Nat Genet.38 :652-58(2006) ;Grant，S.F.，et al.，Nat Genet.38 :320-23(2006))。因此，发现在冰岛人群中的遗传一般已经在包括非洲和亚洲人群的其他人群中重复出现过。此外，本文中描述的与 XFS 和青光眼风险升高的变异的相关性在几个人群中已经重复出现，包括来自欧洲和北美的白种人 (Mossböck，G.，et al.Mol Vis 14 :857-61(2001) ;Aragon-Martin，J.A.，et al Mol Vis 14 :533-41(2008) ;Pasutto，F.，et al.InvestOphthalmol Vis Sci 49 :1459-63(2008) ;Challa，P.，et al.Mol Vis 14 :146-9(2008) ;Yang，X.，et al.Cell Cycle 7 :521-4(2008) ;Fingert，J.H.，et al.144 :974-975(2007)) ;澳大利亚白种人 (Hewitt，A.W.，et al.Hum Mol Genet 17 :710-6(2008) ;印度人 (Ramprasa，V.L.，etal.Mol Vis 14 :3182(2008)，种族混杂的美国人分组 (Fan，B.J.etal.BMC Med Genet 9 :5(2008) ；和日本人 (Ozaki，M.，et al.InvestOphthalmol Vis Sci Apr 30 2008(印刷前的 Epub) ;Hayashi，H.，et al.Am J Ophthalmol 145 :582-585(2008))。

[0212] 因此，本发明发现与剥脱性综合征和青光眼相关的标记物被认为在所有的人群中都显示出类似的相关性。因此，包含个别人群的具体实施方式也可以认为属于本发明的范围。这种实施方式涉及来自一个或多个人群的人类受治疗者，包括但不限于，白种人群、欧洲人群、美洲人群、欧亚人群、亚洲人群、中 / 南亚人群、东亚人群、中东人群、非洲人群、西班牙人群和大洋洲人群。欧洲人群包括但不限于、瑞典人、挪威人、芬兰人、俄罗斯人、丹麦人、冰岛人、爱尔兰人、凯尔特人、英格兰人、苏格兰人、荷兰人、比利时人、法国人、德国人、西班牙人、葡萄牙人、意大利人、波兰人、保加利亚人、斯拉夫人、塞尔维亚人、波斯尼亚人、Chech 人、希腊人和土耳其人。在其他实施方式中，本发明还能够在特定的人群中实施，包括班图人、曼丁哥人、约鲁巴人、桑河人、姆巴提俾格米人、英国奥尼克人、Adygel、俄国人、撒丁岛人、托斯卡纳人、莫桑比克人、贝多因人、德鲁士人、巴勒斯坦人、俾路支人、布拉灰人、莫克兰人、信德人、帕坦人、布鲁肖人、哈扎拉人、维吾尔族人、卡拉什人、汉族人、傣族

人、达斡尔族人、赫哲族人、拉祜族人、苗族人、鄂伦春族人、畲族人、土家族人、土族人、锡伯族人、彝族人、蒙古族人、纳西族人、柬埔寨人、日本人、雅库特人、美拉尼西亚人、巴布亚人、Karitianan、Surui、哥伦比亚人、玛雅人和皮玛族人。

[0213] 在某些实施方式中，本发明涉及的人群包括非洲血统黑种人，如含有非洲血统和世系的人的人群。非洲血统的黑人可以通过自己报称为非裔美国人、美国黑人、黑人美国人来确测定其属于黑人种族的一员或属于非洲黑人种族的成员。例如，非裔美国人或美国黑人都是生活在北美而具有任何非洲黑人种族群血缘的人。在另一实例中，自报为非洲血统的黑人的父母亲可以中的至少一者是非洲血统的黑人的或其祖父母中的至少一者是非洲血统的黑人。

[0214] 在单个受治疗者中的种族贡献也可以通过遗传分析来确定。血统的遗传分析可以采用未连接的微卫星标记物如在文献 Smith et al.(Am J Hum Genet 74,1001-13(2004)) 中所列出的那些标记物。

[0215] 在某些实施方式中，本发明涉及标记物和/或单体型在特定的人群中的识别，如本文中以上的描述。本领域的技术人员将会理解到，连锁不平衡(LD)的测定当施用于不同人群时可以给出不同的结果。这是由于不同人群的不同群体历史以及会导致在特定基因组区域中的 LD 中产生差异的不同选择性压力所致。对于本领域技术人员而言，某些标记物，例如 SNP 标记物，在不同人群中具有不同的群体频率，或在一个人群中是多态性的而在另一人群中却不是是众所周知的。然而，本领域的技术人员将会施用可以利用的方法而按照本文中的教导在任何给定的人群中实施本发明。这可以包括在本发明 LD 区域中多态性标记物的评价，从而识别与特定人群强烈相关的那些标记物。因此，本发明的风险变异可以存在于不同单体型背景中并且在各种人群中具有不同的频率。然而，利用本文中教导的方法和本发明的标记物，本发明也能够在任何给定的人群中实施。

[0216] 遗传测试的应用

[0217] 本领域技术人员将会知晓和理解到，本文中描述的变异一般不会自身提供将会发展特定疾病的个体的绝对识别。然而，本文中描述的变异确实指示了携带本发明的风险变异或保护性变异的个体将会发展与 XFS 和/或青光眼相关的症状的可能性的升高和/或降低。然而，该信息本身就极具价值，这一点将在下文中更详细地概述，这是因为其能够用于，例如，在早期阶段就开始实施预防性措施，实施定期的身体和/或精神检查以监控症状的进展和/或出现，或以规定的时间间隔确定体检时间表以识别所关心的疾病，以至于能够在其早期阶段就实施治疗。

[0218] 关于发展 XFS 和/或青光眼风险的遗传变异的知识，提供了实施遗传测试而区分出发展 XFS 和/或青光眼风险升高的个体（即风险变异携带者）和发展 XFS 和/或青光眼风险降低的个体（即保护性变异携带者）的有利条件。对于属于以上提及的两种组群的个体，遗传试验的核心价值是能够在早期阶段诊断 XFS 和/或青光眼，或对 XFS 和/或青光眼实施预处理并向临床医师提供有关 XFS 和/或青光眼的预后和侵袭性的信息，从而能够施用最合适的治疗。

[0219] 具有 XFS 和/或青光眼家族病史的个体和风险变异携带者可以受益于遗传试验，因为存在遗传风险因子的知识，或一个或多个风险因子的携带者是风险升高的证据，可以提供对于通过避免或最小化已知对于 XFS 和/或青光眼的环境风险因子而促进人们采取更

为健康的生活方式。XFS 和 / 或青光眼患者的遗传试验还可以提供有关 XFS 和 / 或青光眼原发性病因的有价值信息，并且能够辅助临床医师为每一个体选择最佳治疗方案和药物治疗。而且，属于本发明风险变异携带者的个体易于受益于临床医师的定期监控，以使与 XFS、青光眼和 / 或白内障有关的症状的发展最小化，或诊断患有 XFS、青光眼和 / 或白内障的风险。

[0220] 本发明进一步涉及 XFS 和 / 或青光眼的风险评价，包括诊断个体是否具有发展 XFS 和 / 或青光眼的风险。本发明的多态性标记物能够单独使用或组合使用，以及与包含其他遗传风险因子或生物标记物的其他因子使用联用，以用于对个体进行 XFS 和 / 或青光眼的风险评价。对于本领域的技术人员而言，许多已知影响个体向发展 XFS 和 / 或青光眼的发展风险的诱因是已知的，并且能够利用与这种评价之中。这些诱因包括但不限于，眼压升高、年龄、在另外的基线视野检查中观察到的视野异常、高度近视、青光眼家族病史和 / 或 XFS、薄角膜（中心角膜厚度小于 556μm）、垂直或水平杯盘比大于 0.4、系统性高血压、心血管疾病、周期性偏头痛、和外周血管痉挛。

[0221] 另一种应用在于使用遗传标记物来确定是否要施用特定的治疗形式。因此，基于本文中描述的与青光眼和 / 或剥脱性综合征风险相关的特定标记物和单体型的携带者病状来实施具体的治疗。例如，这能够通过首先确定该个体是否携带至少一种或多个标记物的至少一种特定的风险等位基因，或通过确定有关至少一种特定单体型的个体的携带状态来实施。基于遗传分析的结果，就能实施具体的治疗形式。治疗形式例如能够是如本文中所述的用于青光眼或剥脱性综合征的治疗药剂，或用于降低眼压的治疗药剂。

[0222] 本领域中已知的方法能够用于这种评价，包括多变量分析或逻辑回归。

[0223] 方法

[0224] 本文中描述了 XFS、白内障和青光眼风险评价和风险管理的方法并且包括在本发明的范围内。本发明也包括治疗方面、评价个体对 XFS 和 / 或青光眼治疗药剂相应可能性的方法、以及预测 XFS 和 / 或青光眼治疗药剂有效性的方法。本发明也包括用于分析受治疗者样品来检测 XFS 和 / 或青光眼易感性的试剂盒。

[0225] 诊断和筛选方法

[0226] 在某些实施方式中，本发明涉及通过检测经常出现在被确诊患有 XFS 和 / 或青光眼的受治疗者或易感 XFS 和 / 或青光眼相关的症状的受治疗者中的遗传标记物处的特定等位基因来确定 XFS 和 / 或青光眼，尤其是剥脱性青光眼易感性，或其诊断，或辅助诊断的方法。在一种具体实施方式中，本发明是一种通过检测至少一种多态性标记物的至少一种等位基因（例如，本文中描述的标记物）是否存在于个体的核酸样品或衍生于个体的基因型数据表中来诊断 XFS 和 / 或青光眼易感性的方法。本发明描述了藉此指示检测 XFS 和青光眼易感性的特定标记物或单体型的特定等位基因的方法。这种预后或预测分析方法也能够用于确定在 XFS 和 / 或青光眼的症状发作之前对受治疗者的预防性治疗。

[0227] 在一些实施方式中，本发明涉及诊断的临床应用方法，例如通过医学专业人士实施的诊断。在其他实施方式中，本发明涉及通过非本领域人员实施的易感性的诊断或检测的方法。非本领域人员可以是基因分型服务的使用者。非本领域人员也可以是基因分型服务的供应商，其对来自个体的 DNA 样品实施基因型分析，从而基于个体（即使用者）的基因型状态提供对于特定性状或疾病遗传风险因子相关的服务。近年来在基因分

型技术方面的技术进步，包括高通量的 SNP 标记物基因分型，如分子倒位探针阵列技术 (MolecularInversion Probe array technology)（例如，Affymetrix GeneChip）、和微珠阵列技术 (BeadArray Technologies)（例如，Illumina GoldenGate 和 Infinium assays) 使得个体以对其自身高达一百万 SNP 的基因组进行评价同时又具有相对低廉的成本成为可能。将能够对个体作出的所得基因型信息与关于与包括来自公开文献和科技出版物的信息的各种 SNPs 有关的疾病或性状风险的信息相比较。因此，本文中描述的疾病相关的等位基因的诊断应用能够例如通过该个体，通过分析他 / 她的基因型数据，由健康专业人士或通过包括基因型服务供应商的第三方基于临床试验的结果来实施。该第三方也可以是服务提供商，其解释来自使用者的表型信息，或其代表所述个体（即，通过特定多态性标记物基因分型来自于所述个体）而提供有关包括本文中所述的遗传标记物的特定遗传风险因子的服务。换句话说，遗传风险易感性的诊断和检测，能够由健康专业人士、遗传顾问、提供基因分型服务的第三方、提供风险评价服务的第三方或由非本领域人员（例如，所述个体），基于有关个体的基因型状态的信息和有关特定遗传风险因子（例如，特定 SNP）带来的风险的知识来实施。在本文的上下文中，术语“诊断”、“诊断易感性”和“检测易感性”意是指通过特定的人员或任何特定方法，包括上述的方法和人员来确定疾病的易感性。

[0228] 在某些实施方式中，收集含有个体基因组 DNA 的样品。这种样品可以例如是口腔拭子、唾液样品、血液样品、或如本文中进一步描述的其他含有基因组 DNA 的合适样品类型。随后将基因组 DNA 从样品中离析出来，然后采用技术人员可以采用的任何合适的基因分型技术，如通过高通量阵列技术或本文中描述的其他方法进行分析。将这种基因分型的结果储存在便利的数据储存单元中，如数据载体，包括计算机数据库、数据储存盘、或通过其他便利的数据储存方式进行存储。在某些实施方式中，计算机数据库是对象数据库、关系数据库或后关系型数据库。基因型数据随后对于存在已知对于特定人类疾病易感性变异的某些变异，如本文中描述的遗传变异进行分析。可以采用任何便利的数据查询方法从数据储存单元检索基因型数据。能够基于所述个体基因型与先前对该基因型检测的风险度相比较（例如，表示为相对风险度 (RR) 或 / 和优势度 (OR))，例如对于特定疾病或性状（例如，XFS 和 / 或青光眼，例如，剥脱性青光眼）的风险变异的杂合载体，来计算由所述个体特定基因型带来的风险。在某些实施方式中，对含有两个或多个多态性标记物的单体型进行了风险评价。与具有匹配的性别和种族的普通人群相比，对个体进行风险计算可以是对于个人，或对于个人的特定基因型的相对风险度。普通人群的风险度能够表示为不同基因型风险度的加权平均值，随后利用对照人群的结果，以及合适的计算法实施相对于该人群的基因型组的风险计算。可替代地，个体的风险度基于特定基因型的比较，例如将标记物风险等位基因的杂合载体与不携带风险等位基因的载体相比较。在某些实施方式中，采用群体平均值可以是更方便的，因为其提供了易于对使用者解释的措施，即基于他 / 她的基因型，与群体中的平均值比较从而给出对于该个体的风险度的测定方法。用户可以经由网站，优选安全的网站来使用所计算的评估风险度。

[0229] 在某些实施方式中，服务供应商在所提供的服务中会包括以下的所有步骤：从用户提供的样品中分离基因组 DNA，对所分离 DNA 实施基因分型，基于该基因型数据计算遗传风险，以及向用户报告该风险。在一些其他实施方式中，服务供应商在服务中会包括个体基因型数据的解释，即基于该个体的基因型对特定遗传变异的风险进行评估。在一些其他实

施方式中，服务供应商可以包括的服务包括根据分离的个体（用户）DNA的样品提供基因分型服务和基因型数据的解释。

[0230] 多风险变异的总体风险能够采用标准方法来实施。例如，假设多变量模型，即假设使个体风险变异的风险相乘以建立总效应，使得能够直接计算多标记物总体风险。

[0231] 另外，在某些其他实施方式中，本发明涉及通过检测与在诊断未患有XFS和/或青光眼的个体中或在一般人群中相比并未在心血管疾病，包括XFS和/或青光眼患者中频繁出现的特定遗传标记物等位基因或单体型以诊断、或辅助诊断XFS和/或青光眼易感性降低的方法。例如，尽管本文中公开的标记物的风险等位基因（例如，在LOXL1基因中的G-rs1048661和G-rs3825942、和在LOXL1基因氨基酸水平的R141和G153）带来了发展XFS和剥脱性青光眼的高风险，但是对于这些标记物的可替代等位基因（T-rs1048661和A-rs3825942，L141和D153）却是保护性的，因为携带这些等位基因中的至少一种的个体与群体平均值或风险等位基因的携带者相比，发展XFS和/或剥脱性青光眼的风险是降低的。

[0232] 如本文中的描述和举例说明，特定的标记物等位基因或单体型（例如，表4和表6a中所列的标记物和单体型，以及与它们连锁不平衡的标记物，例如，rs1048661和rs3825942，以及rs1048661-rs3825942单体型）都与XFS和/或青光眼的风险有关。在一种实施方式中，标记物等位基因或单体型是一种带来XFS和/或青光眼显著性风险或易感性的标记物等位基因或单体型。在另一种实施方式中，本发明涉及在人类个体中诊断XFS和/或青光眼易感性的方法，该方法包括检测所述个体中获得的核酸样品中是否存在至少一种多态性标记物的至少一种等位基因，其中该至少一种多态性标记物选自由表4和表6a中所列出的多态性标记物组成的组，以及与其连锁不平衡（例如，定义为 $r^2 > 0.2$）的标记物。在另一种实施方式中，本发明涉及通过筛选表15或表16中所列的至少一种标记物等位基因或单体型或与其连锁不平衡的标记物从而在人类个体中诊断XFS和/或青光眼易感性的方法。

[0233] 在另一种实施方式中，本发明涉及通过筛选选自rs4886725(SEQ ID NO：86)、rs12915956(SEQ ID NO：87)、rs896590(SEQID NO：88)、rs12438872(SEQ ID NO：89)、rs4261482(SEQ IDNO：42)、rs2165241(SEQ ID NO：15)、rs 1992314(SEQ ID NO：44)、rs4886776(SEQ ID NO：45)、rs2028386(SEQ ID NO：46)、rs4337252(SEQ ID NO：47)、rs2028387(SEQ ID NO：48)、rs4077284(SEQ ID NO：49)、rs893816(SEQ ID NO：50)、rs4886782(SEQID NO：51)、rs893817(SEQ ID NO：17)、rs893818(SEQ ID NO：52)、rs893820(SEQ ID NO：53)、rs12440667(SEQ ID NO：54)、rs1530169(SEQ ID NO：19)、rs893821(SEQ ID NO：90)、rs750460(SEQ ID NO：55)、rs4243042(SEQ ID NO：56)、rs2304722(SEQID NO：91)、rs4886623(SEQ ID NO：92)、rs2167648(SEQ ID NO：93)、rs1584738(SEQ ID NO：94)、rs1901570(SEQ ID NO：95)、rs8026593(SEQ ID NO：6)、rs4886660(SEQ ID NO：96)、rs4886421(SEQ ID NO：97)、rs4886663(SEQ ID NO：98)、rs4886664(SEQID NO：99)、rs4145873(SEQ ID NO：100)、rs4145874(SEQ ID NO：101)、rs1452389(SEQ ID NO：102)、rs1078967(SEQ ID NO：103)、rs8041642(SEQ ID NO：104)、rs8041685(SEQ ID NO：16)、rs8042039(SEQ ID NO：105)、rs2304719(SEQ ID NO：18)、rs12437465(SEQ ID NO：57)、rs1048661(SEQ ID NO：106)、和rs3825942(SEQ ID NO：107)中的至少一种标记物而在人类个体中诊断XFS和/或青光眼易感性的方法。

[0234] 在一种优选的实施方式中，本发明涉及通过筛选对于标记物 rs1048661 和／或标记物 rs3825942 的至少一种标记物等位基因或单体型而在人类个体中诊断 XFS 和／或青光眼易感性的方法。在另一种实施方式中，标记物等位基因或单体型相比于其存在于健康受治疗者（对照，如人群对照）的频率而更频繁地存在于患有 XFS 和／或青光眼（侵袭的），或易感于 XFS 和／或青光眼的受治疗者中。在某些实施方式中，至少一种标记物等位基因或单体型的相关性的显著性特征为 p- 值＜ 0.05。在其他实施方式中，相关性的显著性特征为 p- 值更小，如＜ 0.01、＜ 0.001、＜ 0.0001、＜ 0.00001、＜ 0.000001、＜ 0.0000001、＜ 0.00000001 或＜ 0.000000001。

[0235] 在这些实施方式中，存在至少一种标记物等位基因或单体型是 XFS 和／或青光眼易感性或 XFS 和／或青光眼风险的指征。这些诊断方法涉及检测是否存在与 XFS 和／或青光眼相关的至少一种标记物的等位基因或单体型。本文中描述的单体型包括在各遗传标记物处等位基因的组合（例如，SNP、微卫星）。可以通过本文中描述的各种方法和本领域内已知的各种方法来确定组成特定单体型的特定遗传标记物等位基因。例如，如果该遗传标记物影响由与 XFS 和／或青光眼有关的核酸（例如，LOXL1- 编码的核酸）编码的蛋白的编码序列，则通过蛋白质测序或通过采用识别这种蛋白的抗体的免疫分析就能够在核酸水平（例如，通过直接核苷酸测序或通过本领域内的技术人员已知的其他方法）或氨基酸水平检测该遗传标记物。本发明的标记物等位基因或单体型对应于与 XFS 和／或青光眼相关的基因组 DNA 序列的片段。这样的片段包括所关心的多态性标记物或单体型的 DNA 序列，但也可以包括与该标记物或单体型强烈 LD（连锁不平衡）的 DNA 片段。在一种实施方式中，这样的片段包括与该标记物或单体型 LD（根据 r^2 值大于 0.2 和／或 |D’| ＞ 0.8 确定的）的片段。

[0236] 在一种实施方式中，可以利用杂交方法来诊断 XFS 和／或青光眼易感性（参见《分子生物学最新实验指南 (Current Protocols inMolecular Biology)》，Ausubel，F. et al.，eds.，John Wiley & Sons，包括所有增刊）。来自实验基因组 DNA、RNA 或 cDNA 的受治疗者或个体的生物学样品（“试验样品”）从怀疑患病、易感、具有与 XFS 和／或青光眼相关症状，或对 XFS 和／或青光眼预处置的受治疗者（“试验受治疗者”）获得。受治疗者可以是成人、儿童或胎儿。试验样品可以来自含有基因组 DNA 的任何来源，如血样品、羊水样品、脑脊髓液样品、或皮肤、肌肉、口腔或结膜粘膜（口腔拭子）、胎盘、胃肠道或其他器官的组织样品。胎儿细胞或组织的 DNA 试验样品可以通过合适的方法获得，如通过羊水诊断或绒毛膜绒毛取样。然后对 DNA、RNA、或 cDNA 样品进行检测。特定标记物等位基因的存在能够通过特异于特定等位基因的核酸探针序列特异性杂交来指征。存在多于一种特异性标记物等位基因或特异性单体型能够通过利用几种序列特异性核酸探针来指征，其中每一种探针都特异于特定的等位基因。在一种实施方式中，单体型能够通过单个特异于该特定单体型的核酸探针（即，特异性地杂交至含有该单体型的特定标记物等位基因特征的 DNA 链）来指征。序列特异性探针能够定向杂交至基因组 DNA、RNA、或 cDNA。本文中所使用的“核酸探针”可以是杂交于互补序列的 DNA 探针或 RNA 探针。本领域技术人员知道如何设计这种探针才能仅在试验样品的基因组序列中存在特定等位基因时产生序列特异性杂交。本发明还可以采用任何方便的基因分型方法来简化实施，包括可商购获得的技术或通过技术人员可利用的特定多态性标记物基因分型的其他方法。

[0237] 为了诊断 XFS 和 / 或青光眼和 / 或与 XFS 和 / 或青光眼相关的症状的易感性，可以通过将含有 XFS 和 / 或青光眼相关核酸的试验样品，如基因组 DNA 样品与至少一种核酸探针接触而形成杂交样品。检测 mRNA 或基因组 DNA 的探针的非限制性实例有，能够杂交至本文中描述的 mRNA 或基因组 DNA 序列的带标记物核酸探针。例如，该核酸探针可以是全长核酸分子或其部分，如长度足以在严格条件下特异性杂交至 mRNA 或基因组 DNA 的至少 10、15、30、50、100、250 或 500 个核苷酸的寡核苷酸。例如，该核酸探针可以包含所有或部分 LOXL1 基因和 / 或 LOXL1LD 结构单元 (SEQ ID NO :84) 的核苷酸序列，如本文中所述，可选地包含本文中所述标记物的至少一种等位基因，或本文中所述的至少一种单体型，或该探针可以是这种序列的互补序列。在一种具体实施方式中，该核酸探针是 LOXL1 基因和 / 或 LOXL1 LD 结构单元的部分核苷酸序列，如本文中所述 (SEQ ID NO :84)，可选地包含本文中所述标记物的至少一种等位基因，或含有本文中所述的一种多态性标记物或至少一种多态性标记物的至少一种单体型的至少一种等位基因，或该探针可以是这种序列的互补序列。本中描述了在本发明的诊断分析中适用的其他合适探针。通过本领域内技术人员公知的方法就能够实施杂交（参见例如《分子生物学中的最新实验指南 (Current Protocols inMolecular Biology)》，Ausubel，F. et al.，eds.，John Wiley & Sons，包括所有增刊）。在一种实施方式中，杂交是指特异性杂交，即非错配杂交（精确杂交）。在一个实施方式中，特异性杂交的杂交条件是高度严格的。

[0238] 如果存在特异性杂交，就采用标准方法进行检测。如果特异性杂交在核酸探针和试验样品中的核酸之间发生，则样品就含有与核酸探针中存在的核苷酸互补的等位基因。对于本发明的任何标记物，或构成本发明单体型的标记物，该方法都能重复进行，或多个核酸探针能够同时用于一次检测多种标记物等位基因。可以设计含有特定单体型多个标记物等位基因的单个探针（例如，含有与构成特定单体型的 2、3、4、5 或所有标记物的等位基因互补的探针）。检测样品中单体型的特定标记物是样品来源具有特定单体型（例如，一个单体型）并由此认为对于 XFS 和 / 或青光眼是易感性的指征。通过这种方法检测的优选单体型包括 (1)rs1048661 等位基因 G 和 rs3825942 等位基因 G ；(2)rs1048661 等位基因 T 和 rs3825942 等位基因 G ；以及 (3)rs1048661 等位基因 G 和 rs3825942 等位基因 A。

[0239] 在一种优选实施方式中，采用了利用在其 3′ 端含有荧光残基或基团和在其 5′ 端含有淬灭部分的检测寡核苷酸探针，以及增强子寡核苷酸的方法，例如由文献 Kutyavin et al.(Nucleic Acid Res. 34 :e128(2006)) 描述的。荧光残基可以是 Gig Harbor 绿或 Yakima 黄，或其他合适的荧光残基。检测探针经过设计而杂交于包含待检的 SNP 多态性的短核苷酸序列。优选地，SNP 在从末端残基到检测探针的 3′ 端 -6 个残基的任何位置。增强子是杂交至相对于检测探针的 DNA 模板 3′ 的短寡核苷酸探针。该探针经被设计用于检测探针和增强子寡核苷酸探针都结合至模板时二者之间存在单个核苷酸空位。该空位产生了核酸内切酶（如核酸内切酶 IV）识别的合成无碱基位点。该酶切掉整个互补检测探针的染色基 (dye)，但并不能切掉包含错配的检测探针。因此，通过测量由释放荧光的残基释放的荧光，就能够评价是否存在通过检测探针的核苷酸序列限定的特定等位基因。

[0240] 检测探针可以是任何合适的尺寸，但优选该探针相对较短。在一种实施方式中，该探针的长度为 5 ～ 100 个核苷酸。在另一种实施方式中，该探针的长度为 10 ～ 50 个核苷酸。而在另一种实施方式中，该探针的长度为 12 ～ 30 个核苷酸。也可以使用其他长度的

探针,并且都属于本领域普通技术人员能力范围。

[0241] 在一种优选的实施方式中,在检测之前通过聚合酶链反应(PCR)扩增含有 SNP 多态性的 DNA 模板。在一种这种实施方式中,扩增的 DNA 起到检测探针和增强子探针的模板作用。

[0242] 检测探针、增强子探针和/或用于通过 PCR 扩增模板的引物的某些实施方式,包括使用修饰的碱基,包括修饰的 A 和修饰的 G。使用修饰的碱基能够用于将核苷酸分子(探针和/或引物)的解链温度调节至模板 DNA 的解链温度,例如在含有低百分比的 G 或 C 碱基的区域升高解链温度,其中可以使用能够结合于与其互补的 T 形成三个氢键的修饰 A,或例如通过采用与双链 DNA 分子中其互补的 C 碱基仅形成两个氢键的修饰 G 碱基,在含有高百分比的 G 或 C 碱基的区域降低解链温度。在一种优选的实施方式中,在涉及检测寡核苷酸探针设计中使用修饰碱基。在这些方法中可以选择技术人员已知的任何修饰碱基,而基于本文中的教导和技术人员已知的可商购的已知碱基来选择合适的碱基,都属于技术人员的知识范围。

[0243] 在另一种杂交方法中,RNA 印迹分析(Northern analysis)(参见《分子生物学最新实验指南(Current Protocols in MolecularBiology)》,Ausubel,F. et al.,eds.,John Wiley & Sons,supra)用于识别是否存在与 XFS 和/或青光眼相关的多态性。对于 RNA 印迹分析,RNA 试验样品是通过合适的方法从受治疗者获得的。如本文中所述,核酸探针特异性杂交至受治疗者的 RNA 是与探针互补的特定等位基因的指征。使用核酸探针的代表性实例参见例如美国专利第 5,288,611 号和第 4,851,330 号。

[0244] 另外,或可替代地,除了核酸探针之外或代替核酸探针,本文中描述的杂交方法中可以使用肽核酸(PNA)探针。PNA 是具有类肽的 DNA 模拟物,其中无机骨架例如是 N-(2-氨基乙基)甘氨酸单元,有机碱基(A、G、C、T 或 U)经由亚甲羰基接头(linker)连接至甘氨酸(参见例如,Nielsen,P.,et al.,Bioconjug. Chem. 5:3-7(1994))。PNA 探针能够经过设计而特异性地杂交至怀疑含有一种或多种与 XFS 和/或青光眼相关的标记物等位基因或单体型的样品分子。因此,PNA 探针的杂交可用于 XFS 和/或青光眼的诊断。

[0245] 在本发明的一种实施方式中,收集了从受治疗者获得的含有基因组 DNA 的样品并利用用聚合酶链反应(PCR)扩增含有本发明的一种或多种标记物或单体型的片段。如本文中所述的,可以利用各种方法来识别与 XFS 和/或青光眼相关的特定标记物等位基因或单体型(例如,序列分析、限制性酶切(restriction digestion)分析、特异性杂交、单链构象多态性分析(SSCP)、电泳分析等)。在另一种实施方式中,通过表达分析来实现诊断,例如采用定量 PCR(动态热循环(kinetic thermal cycling))。这种技术能够例如利用可商购的技术,如**TaqMan®**(Applied Biosystems,Foster City,CA)。该技术能够评价由与 XFS 和/或青光眼相关的核酸编码的多肽或剪接变异的表达或组成中是否存在替代方式。而且,变异的表达能够按照物理上的或功能上的不同而被量化。

[0246] 在本发明的另一种方法中,限制性酶切分析能够在等位基因导致相对于对照序列的限制性位点的产生或消除时用于检测该特定的等位基因。限制性片段长度多态性(RFLP)分析能够例如按照《分子生物学最新实验指南(Current Protocols in Molecular Biology)》supra 来实施。相关 DNA 片段的酶切模式指示样品中是否存在该特定的等位基因。

[0247] 序列分析也能够用于检测与 XFS 和 / 或青光眼相关的特异性等位基因或单体型（例如，表 4 和表 6a 中的多态性标记物，以及与它们连锁不平衡的标记物）。因此，在一种实施方式中，检测存在或不存在特定的标记物等位基因或单体型，包括由受治疗者或个体获得的 DNA 或 RNA 试验样品的序列分析。PCR 或其他合适的方法能够用于扩增与 XFS 和 / 或青光眼相关的部分核酸，而特异性等位基因的存在则能够通过样品中基因组 DNA 的多态性位点（或单体型中的多个多态位点）测序而直接检测。

[0248] 等位基因 - 特异性寡核苷酸也能够通过使用由等位基因 - 特异性寡核苷酸 (ASO) 探针扩增的寡核苷酸印迹杂交而用于检测与 XFS 和 / 或青光眼相关的核酸中是否存在特定的等位基因（例如，表 4 和表 6a 中的多态性标记物，以及与其连锁不平衡的标记物）（参见，例如 Saiki，R. et al.，Nature，324 :163-166(1986)）。“等位基因 - 特异性寡核苷酸”（本文中也称为“等位基因 - 特异性寡核苷酸探针”）是特异性地杂交至与 XFS 和 / 或青光眼相关的核酸并在多态位点含有特异性等位基因（例如本文中描述的标记物或单体型）的约 10 ～ 50 个碱基对或约 15 ～ 30 个碱基对的寡核苷酸。可以利用标准方法来制备特异于一种或多种与 XFS 和 / 或青光眼相关的特定核酸的等位基因 - 特异性寡核苷酸探针（参见例如，《分子生物学最新实验指南 (Current Protocols in Molecular Biology)》，supra)。PCR 可以用于扩增所需区域。可以利用标准方法对含有扩增区域的 DNA 实施印迹分析（参见例如，《分子生物学最新实验指南 (Current Protocols inMolecular Biology)》，supra)，并使印迹与该寡核苷酸探针接触。然后检测是否存在探针与扩增区域的特异性杂交。等位基因 - 特异性寡核苷酸探针特异性地杂交至受治疗者的 DNA 是在与心血管疾病，包括冠脉疾病和心肌梗塞相关的多态位点处特异性等位基因的指征（参见，例如，Gibbs，R. et al.，Nucleic Acids Res.，17 :2437-2448(1989) 和 WO 93/22456)。

[0249] 采用加入锁核酸 (LNA) 这种类似物，引物和探针的尺寸就能够减少至 8 个碱基那么少。LNA 是一种新型的双环 DNA 类似物，其中在呋喃糖环上的 2′ 和 4′ 位置经由 O- 亚甲基（氧基 -LNA)、S- 亚甲基（硫代 -LNA) 或氨基亚甲基（氨基 -LNA) 残基连接。对于所有这些 LNA 变异的共同之处在于对互补核酸的亲合性是目前为止对于 DNA 类似物报道的最高的。例如，当在分别与互补 DNA 或 RNA 络合时，已经证实了特别是所有氧基 -LNA 九聚物分别具有 64℃和 74℃的解链温度 (T_m)，而相对地相应的 DNA 九聚物对 DNA 和 RNA 都的解链温度为 28℃。对于引物和探针，根据其中包括 LNA 单体（例如，3′ 端、5′ 端，或在中部）的情况，能够明显提高 T_m。

[0250] 在另一种实施方式中，互补于来自受治疗者的靶核酸序列的寡核苷酸探针阵列，能够用于识别与 XFS 和 / 或青光眼相关的多态性（例如，表 4 和表 6a 中的多态性标记物，以及与其连锁不平衡的标记物）。例如，可以使用寡核苷酸阵列。寡核苷酸阵列典型地包含许多在不同的已知位置耦合至底物表面的不同寡核苷酸探针。这些阵列一般能够采用机械合成方法或引入光刻法和固相核苷酸合成的组合的光定向合成方法，或通过本领域技术人员所已知的其他方法来生产（参见，例如，Bier，F. F.，et al. Adv Biochem Eng Biotechnol109 :433-53(2008) ;Hoheisel，J. D.，Nat Rev Genet 7 :200-10(2006) ;Fan，J. B.，et al. Methods Enzymol 410 :57-73(2006) ;Raqoussis，J. & Elvidge，G.，Expert Rev Mol Diagn 6 :145-52(2006) ;Mockler，T. C.，et al Genomics 85 :1-15(2005)，及其引述的参考文献，每一参考文献的全部教导都结合于本文中作为参考）。用于检测多态性的寡核

苷酸阵列制备和用途的许多其他描述，能够在例如美国专利US 6,858,394、US 6,429,027、US 5,445,934、US 5,700,637、US5,744,305、US 5,945,334、US 6,054,270、US 6,300,063、US 6,733,977、US 7,364,858、和欧洲专利EP 619 321、EP 373 203中找到，其全部教导内容结合于本文中作为参考。

[0251] 本领域的技术人员可以利用的其他核酸合成方法能够用于检测与XFS和/或青光眼相关的多态位点的特定等位基因（例如，表4和表6a中所列出的多态性标记物，以及与其连锁不平衡的标记物），典型的方法包括，例如，直接手动测序法(Church和Gilbert，Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81:1991-1995(1988);Sanger，F.，et al.，Proc.Natl.Acad.Sci.USA,74:5463-5467(1977);Beavis，et al.，U.S.PatentNo.5,288,644)；自动荧光测序法；单链构象多态性分析法(SSCP)；钳片变性凝胶电泳法(clamped denaturing gel electrophoresis，CDGE)；变性梯度凝胶电泳法(DGGE)(Sheffield，V.，et al.，Proc.Natl.Acad.Sci.USA,86:232-236(1989))，迁移率改变分析(mobility shift analysis)(Orita，M.，et al.，Proc.Natl.Acad.Sci.USA,86:2766-2770(1989))；限制性内切酶分析法(Flavell,R.，et al.，Cell,15:25-41(1978);Geever,R.，et al.，Proc.Natl.Acad.Sci.USA,78:5081-5085(1981))；异源双链体分析(heteroduplex analysis)；化学错配切割(chemical mismatch cleavage)(CMC)(Cotton，R.，et al.，Proc.Natl.Acad.Sci.USA,85:4397-4401(1985))；核糖核酸酶保护分析(RNase protection assays)(Myers，R.，et al.，Science,230:1242-1246(1985)；识别核苷酸错配的多肽的使用，例如大肠杆菌mutS蛋白；以及等位基因-特异性PCR法。

[0252] 在本发明另一种实施方式中，XFS和/或青光眼的诊断能够通过检测与XFS和/或青光眼相关的核酸编码的多肽（例如，Chr15q24上的LOXL1基因编码的LOXL1多肽，在本发明的遗传标记物或单体型在多肽的表达（例如，LOXL1的表达）和组成上发生变化的情况下）的表达和/或组成来实施。因此，XFS和/或青光眼易感性诊断能够通过检测LOXL1，或另一种与XFS和/或青光眼相关的核酸编码的多肽的表达和/或组成而完成，在那些情况下，本发明的遗传标记物或单体型在多肽的表达（例如，LOXL1的表达）和组成上发生变化。本发明已经证明与XFS和/或青光眼相关的单体型和标记物可以通过其对LOXL1基因，或对一个或多个附近的基因的影响而起到一定作用。影响这些基因的可能机理包括，例如，影响转录、影响RNA剪接、以相对量的mRNA可替代剪接形式改造、影响RNA稳定性、影响从细胞核向细胞质的传输、以及影响翻译的效率和精度。例如，本发明人已经发现标记物rs1048661(SEQ IDNO:106)与LOXL1表达相关。在该多态位点存在等位基因G与在脂肪组织中LOXL1的表达降低有关。因此在一种实施方式中，可以通过检测LOXL1的表达水平来诊断青光眼易感性升高，其中表达水平降低是青光眼和/或XFS易感性升高的指征。LOXL1表达水平的检测也能够在本发明的其他方法，包括筛选分析法中使用。

[0253] 在另一种实施方式中，本发明已经证明与XFS和/或青光眼相关的变异（标记物或单体型）影响LOXL1附近的基因表达。众所周知，影响基因表达的调节元件可以位于远离基因启动子区域的几十或甚至几百千碱基的位置。通过分析存在或不存在本发明至少一种多态性标记物的至少一种等位基因，因此，就可能能够评价这种邻近基因的表达水平。因此，可以设想，本发明的标记物或单体型的检测能够用于评价一个或多个这种邻近基因的表达。

[0254] 各种方法能够用于检测蛋白表达水平，包括酶联免疫吸附分析法（ELISA）、蛋白质印迹法（Western blot）、免疫沉淀和免疫荧光法。受治疗者的试验样品用来评价是否存在表达中的改变和/或与 XFS 和/或青光眼相关的核酸编码的多肽组成的改变。例如，在与 XFS 和/或青光眼相关的核酸编码的多肽表达的改变能够是定量多肽表达的改变（即，产生多肽的量）。与 XFS 和/或青光眼相关的核酸（例如，LOXL1）编码的多肽表达的改造是定性多肽表达（例如，突变多肽的或不同剪接变异的表达）的改变。在一种实施方式中，XFS 和/或青光眼易感性的诊断是通过检测 LOXL1 基因编码的特定剪接变异，或由 LOXL1 基因编码的剪接变异的特定模式来完成的。

[0255] 也可以存在这两种改变（定性和定量）。如本文中所使用的，多肽表达或组成的“改变”是指相比于对照样品中多肽的表达或组成，试验样品中的表达或组成的改变。对照样品是对应于试验样品的样品（例如，来自于相同的细胞类型），并且其来自于并未受 XFS 和/或青光眼侵袭的和/或并不具有 XFS 和/或青光眼易感性的受治疗者。在一种实施方式中，对照样品来自并不带有本文中所述的标记物等位基因或单体型的受治疗者。类似地，与对照样品相比，试验样品中存在一种或多种不同的剪接变异，或试验样品中存在显著不同含量的不同剪接变异，是 XFS 和/或青光眼易感性的指征。与对照样品相比，试验样品中多肽的表达或组成的改变能够是在等位基因相对于对照样品中的参照进行改造的情况下的特异性等位的指征。检测由核酸编码的多肽的表达或组成的各种方法对于本领域技术人员是已知的，并且可以使用包括光谱法、比色法、电泳法、等电聚焦法、和免疫分析法（例如，《分子生物学最新实验指南（Current Protocols in Molecular Biology）》，尤其是第 10 章，增刊）。

[0256] 例如，在一种实施方式中，能够结合至由与 XFS 和/或青光眼相关的核酸，例如 LOXL1 蛋白或 LOXL1 蛋白的片段编码的多肽的抗体（例如，具有可检测标记物的抗体）都可以使用。抗体可以是多克隆抗体或单克隆抗体。完整的抗体，或其片段（例如，Fv、Fab、Fab'、$F(ab')_2$）都可以使用。有关探针或抗体的术语“标记物的”预想涵盖通过将可检测物质结合（即物理地连接）至该探针或抗体而直接标记物该探针或抗体，以及通过与直接标记物的另一种试剂的反应性而间接标记物探针或抗体。间接标记物的实例包括采用标记物的二抗（例如，荧光标记物的二抗）检测一抗和采用生物素端标记物 DNA 探针以使其能够利用荧光标记物的抗生蛋白链菌素来检测。

[0257] 在该方法的一种实施方式中，将试验样品中的由与 XFS 和/或青光眼相关的核酸编码的多肽，例如 LOXL1 蛋白或片段或其剪接变异的水平或含量，与对照样品中多肽的水平或含量进行比较。试验样品中的多肽水平或含量高于或低于对照样品中多肽的水平或含量以产生统计学上显著性差异是由核酸编码的多肽表达改变的指征，并用于对主要引起表达中差异的特定等位基因或单体型的诊断。可替代地，使试验样品中多肽的组成与对照样品中该多肽的组成进行比较。在另一种实施方式中，多肽的水平或含量和组成二者都在试验样品和对照样品中进行评价。

[0258] 在另一种实施方式中，XFS 和/或青光眼易感性的诊断，通过基于结合其他蛋白、基于 RNA 或基于 DNA 分析来检测本发明的至少一种标记物或单体型（例如，与表 4 和表 6a 中所列出的标记物有关的等位基因，以及与其连锁不平衡的标记物）来完成。本发明的方法也能够结合受治疗者家族病史和风险因子（例如，环境风险因子、生活方式风险因子）的

分析来使用。

[0259] 试剂盒

[0260] 本发明方法中所用试剂盒包含适用于本文中所述任何方法的组分，包括例如，核酸杂交的引物、杂交探针、限制性酶（例如，RFLP 分析）、等位基因 - 特异性核苷酸、结合至由本文中所述的本发明核酸编码的改造多肽（例如，含有本发明至少一种多态性标记物和 / 或单体型的基因组片段）或结合至由本文中所述的本发明核酸编码的未改造（天然的）多肽的抗体、与 XFS 和 / 或青光眼相关的核酸扩增的装置、用于与 XFS 和 / 或青光眼相关的核酸（例如，由 LOXL1 基因编码的 LOXL1 蛋白）的核酸序列分析装置等。例如，该试剂盒可以包括必要的缓冲液、扩增本发明核酸（例如，含有本文中所述一个或多个多态性标记物的核酸片段）的核酸引物、和用于采用这种引物和必要酶（例如，DNA 聚合酶）扩增片段的等位基因 - 特异性检测的试剂。另外，该试剂盒能够提供用于与本发明的方法组合使用的分析方法所使用的试剂，例如，采用其他 XFS 和 / 或青光眼诊断分析法所用的试剂。

[0261] 在一种实施方式中，本发明是用于分析来自受治疗者的样品以检测受治疗者中存在 XFS 和 / 或青光眼、与 XFS 和 / 或青光眼相关的症状、或 XFS 和 / 或青光眼易感性的试剂盒，其中该试剂盒含有选择性检测个体基因组中本发明的至少一种多态性的至少一种等位基因的必要试剂。在一种具体实施方式中，该试剂含有杂交至含有本发明至少一种多态性的个体基因组片段的至少一种邻接寡核苷酸。在另一种实施方式中，该试剂包含杂交至由受治疗者获得的基因组片段的相对链的至少一对寡核苷酸，其中每一寡核苷酸引物对经设计以选择性地扩增个体包括至少一种多态性的基因组片段，其中该多态性选自由表 4 和表 6a 中所列出的多态性，以及与其连锁不平衡的多态性标记物。在另外一种实施方式中，该片段的尺寸为 20 个碱基对。这种寡核苷酸或核酸（例如，寡核苷酸引物）能够利用指征 XFS 和 / 或青光眼的侧接多态性（例如，SNP 或微卫星）的部分核酸序列来设计。在另一种实施方式中，该试剂盒包含能够等位基因特异性检测与 XFS 和 / 或青光眼相关的一种或多种特异性多态性标记物或单体型的一种或多种标记物的核酸、和用于检测该标记物的试剂。合适的标记物包括，例如，放射同位素、荧光标记物、酶标记物、酶辅因子标记物、磁标记物、自旋标记物、表位标记物。

[0262] 在特定的实施方式中，通过试剂盒的试剂进行检测的多态性标记物或单体型，含有一种或多种，两种或多种，三种或多种，四种或多种，或五种或多种选自由表 4、表 6a 和表 16 所列出的标记物组成的组中的标记物。在另一种实施方式中，该检测的标记物或单体型包括表 4 中所列的标记物。在另一种实施方式中，该检测的标记物或单体型包括表 6a 中所列的标记物。在另一种实施方式中，该检测的标记物或单体型包括至少一种与表 15 中所列的标记物组强连锁不平衡（定义为 r^2 值大于 0.2）的标记物组中的至少一种标记物。在另一种实施方式中，该检测的标记物或单体型含有至少一种选自由表 16 所列出的标记物。在另一种实施方式中，该检测的标记物或单体型包括标记物 rs1048661 和 rs3825942。

[0263] 在一种优选实施方式中，用于检测本发明标记物的试剂盒包含杂交至含待检测的 SNP 多态性的模板 DNA 片段的检测寡核苷酸探针、增强子寡核苷酸探针和核酸内切酶。如上文所解释的，所述检测寡核苷酸探针在其 3′ 端包含荧光部分或基团并且在其 5′ 端包含淬灭部分，并且如文献 Kutyavin et al.(Nucleic Acid Res.34 :e128(2006)) 中所描述的，采用了一种增强子寡核苷酸。荧光部分可以是 Gig Harbor 绿或 Yakima 黄，或其他合适的

荧光部分。检测探针经过设计而杂交至包含待检 SNP 多态性的短核苷酸序列。优选地，SNP 在从端残基到检测探针 3′ 端的 -6 个残基的任何位置。增强子是相对于检测探针的 DNA 模板 3′ 的短寡核苷酸探针。该探针被设计用于检测探针和增强子寡核苷酸探针都结合至模板时二者之间存在单个核苷酸空位。该空位产生了核酸内切酶（如核酸内切酶 IV）识别的合成无碱基位点。该酶切除整个互补检测探针的染色基，但是并不能切除包含错配的检测探针。因此，通过测定所释放荧光残基的荧光度，就能够评价是否存在通过检测探针的核苷酸序列限定的特定等位基因。

[0264]　检测探针可以是任何合适的尺寸，但是优选该探针较短。在一种实施方式中，该探针的长度为 5 ～ 100 个核苷酸。在另一种实施方式中，该探针的长度为 10 ～ 50 个核苷酸。而在另一种实施方式中，该探针的长度为 12 ～ 30 个核苷酸。而在另一种实施方式中，该探针的长度为 12 ～ 30 个核苷酸。也可以使用其他长度的探针，并且它们都属于本领域普通技术人员的技能范围。

[0265]　在一种优选的实施方式中，在检测之前通过聚合酶链反应 (PCR) 扩增含有 SNP 多态性的 DNA 模板。在一种这样的实施方式中，扩增的 DNA 起到检测探针和增强子探针的模板作用。

[0266]　检测探针、增强子探针和／或用于通过 PCR 扩增模板的引物的某些实施方式，包括使用修饰的碱基，包括修饰的 A 和修饰的 G。使用修饰的碱基能够用于将核苷酸分子（探针和／或引物）的解链温度调节至模板 DNA 的解链温度，例如在含有低百分数的 G 或 C 碱基的区域升高解链温度，其中可以使用能够使用能够结合于与其互补的 T 形成三个氢键的修饰 A，或例如通过采用对双链 DNA 分子中其互补的 C 碱基仅形成两个氢键的修饰 G 碱基，在含有高百分比的 G 或 C 碱基的区域降低解链温度。在一种优选的实施方式中，在涉及检测寡核苷酸探针设计中使用修饰碱基。在这些方法中可以选择技术人员已知的任何修饰碱基，而基于本文中的教导和技术人员已知的可商购的已知碱基来选择合适的碱基，都属于技术人员的知识范围。

[0267]　在一种这样的实施方式中，存在标记物或单体型是 XFS 和／或青光眼易感性（易感性升高或易感性降低）的指征。在另一种实施方式中，存在标记物或单体型是响应 XFS 和／或青光眼治疗药剂的指正。在另一种实施方式中，存在标记物或单体型是 XFS 和／或青光眼预后的指征。在另外一种实施方式中，存在标记物或单体型是 XFS 和／或青光眼治疗进展的指征。这种治疗可以包括手术、药物或通过其他方式（例如，生活方式变化）的介入。

[0268]　在本发明的另一方面，提供了一种药物包装（试剂盒），该药物装包含治疗药剂和一套用于向诊断性地检测如本文中所述的本发明一种或多种变异的人给予该治疗药剂的说明书。该治疗药剂可以是小分子药物、抗体、肽、反义或 RNAi 分子、或其他治疗性分子。在一种实施方式中，指导被识别为本发明至少一种变异的载体的个体服用处方开具剂量的治疗药物。在一种这样的实施方式中，指导被识别为本发明至少一种变异的纯合载体的个体服用处方开具剂量的治疗药物。在另一种实施方式中，指导被识别为不携带本发明至少一种变异的载体的个体服用处方开具剂量的治疗药物。

[0269]　在某些实施方式中，所述试剂盒进一步包含一套使用包含试剂盒的药剂的说明书。

[0270] 治疗药剂

[0271] 本发明的变异(例如,本发明的标记物和/或单体型,例如表4和表6a中所列出的标记物)能够用于识别XFS和/或青光眼的新型药物靶标。例如,含有与XFS和/或青光眼相关的变异(标记物和/或单体型),或其之连锁不平衡的基因(例如LOXL1基因),或其产物,以及直接或间接由这些变异基因或其产物调节的基因或其产物或与这些变异基因或其产物相互作用的的基因或其产物,可以靶向于治疗XFS和/或青光眼,或预防或延迟与XFS和/或青光眼相关的症状发作的治疗药物的开发。治疗药物可以包含例如,小的非蛋白和非核酸分子、蛋白、肽、肽片段、核酸(DNA、RNA)、PNA(肽核酸)、或能够调节靶基因或其基因产物的功能和/或水平的衍生物或模拟物中的一种或多种。在一种优选的实施方式中,LOXL1基因靶向于预防或改善与XFS和/或青光眼相关的症状的治疗药物的开发。

[0272] 可以设想,基于递送LOXL1蛋白,通过直接递送蛋白,或通过间接递送能够诱使体内LOXL1产生载体的疗法是有利的。本发明人已经发现,LOXL1的两种非同义(编码)多态性与青光眼(尤其是剥脱性青光眼)和XFS有关。本发明的具有风险变异氨基酸(在SEQ ID NO:85的位置141处的精氨酸和在SEQ ID NO:85的位置153处的甘氨酸)可能会在蛋白功能上受损。向对其有需要的人,其为被确诊患有青光眼或XFS或者具有发展青光眼或XFS风险的个人递送蛋白,可以改善或预防与该病相关的症状。

[0273] LOXL1是在胞外胶原和弹性蛋白中催化赖氨酸(和羟基赖氨酸)残基氧化脱氨的酶家族的成员。这种酶的功能是产生反应性醛,并同时与其他醛类或未修饰的赖氨酸反应以形成胶原和弹性蛋白纤维中发现的各种分子间或内交联。

[0274] 现在已知存在5种LOX酶家族的成员(Csiszar,K.Prog NucleicAcid Res 70:1-32(2001))。催化结构域是高度保守的并且含有催化功能所需的残基。(一种或多种)酶利用了独特后翻译产生的辅助因子,其经由催化结构域中严格保守的Tyr和Lys残基之间的交联而形成。这种辅助因子被称为赖氨酸-酪氨酸-醌(LTQ),是高度亲电性的且直接与-胺底物反应。该酶也结合催化性的Cu离子,其涉及过氧化氢的氧化化学和形成。

[0275] LOX成员的序列之间的主要差异在于蛋白的N-端结构域。所有的蛋白在N端都带有一个将蛋白引导至胞外基质(ECM)的约20个氨基酸信号序列。LOX和LOXL1蛋白也带有一个长的前序列,近来的研究表明其对于使蛋白正确沉积至ECM是很重要的(Thomassin,L.et al.J Biol Chem 280:42848-55(2005))。LOX和LOXL1的底物/功能性作用之间主要的差别在于LOX主要负责胶原交联,而LOXL1主要与弹性纤维形成(elastogenesis)的位点有关并与fibulin-5发生相互作用(Thomassin,L.et al.J Biol Chem280:42848-55(2005);Liu,X.et al.Nat Genet 36:178-82(2004))。一般而言,存在多个LOX成员表明这些蛋白的非冗余功能,这已经在不同组织表达、分布等中得到大概证明。

[0276] 如上所述,LOX/LOXL1的前序列是蛋白在ECM中正确沉积所需的。另外,认为该含有前序列的酶形式是催化上惰性的。这种翻译后调节暗示了胞外蛋白酶,如丝氨酸蛋白酶活化。

[0277] LOX和LOXL1中负责前序列切割的主要胞外蛋白是成骨蛋白-1(BMP-1),也称之为前胶原蛋白-C-蛋白酶(PCP)(Csiszar,K.Prog Nucleic Acid Res 70:1-32(2001);Trackman,P.C.J Cell Biochem96:927-37(2005))。有意思的是,这种含锌蛋白酶也切割前胶原蛋白,并且这个过程和随后的成熟胶原蛋白聚集成微原纤维通过LOX的氧化作用是所

需的（Trackman，P.C.J Cell Biochem 96：927-37（2005））。因此，将前胶原蛋白加工成LOX的胶原蛋白底物的相同蛋白酶也是proLOX向功能性成熟酶的转化器，其对于交联的胶原蛋白形成表现出高度完整的机制。

[0278] 几种已知的BMP-1底物的比对如下所示。

[0279]

Chordin	KLGDPMQA--DGPRGCRF
Laminin	DTGDCYSG--DENPDIEC
Procollagen α1(I)	DGGRYYRA--DDANVVRD
Procollagen α2(I)	YDGDFYRA--DQPRSAPS
Procollagen(II)	.....QYMRA--DQA...........
Procollagen(III)	GGFAPYYG--DEPMDFKI
Procollagen(VII)	.....PSYAA--DTAG........
LOX	SHVDRMVG--DDPYNPYK
LOXL-1(D153)	SVSQQRHG--DSASSVSA
Consensus	A/G--D

[0280] 尽管严格定义的BMP-1酶切作用的抑制性序列还未确定，但该酶对在P-位的A或G和P′-位的D表现出了优先性。BMP-介导的人类LOX酶切作用出现在G168-D169结合处（Panchenko，M.V.et al J Biol Chem 271：7113-19（1996）；Cronshaw，A.D.et al.BiochemJ306：279-84（1995））。这从50kDa的前酶产生了32kDa的成熟蛋白。这在LOXL1中的对应酶切位置还并未清楚地识别，尽管已经描述了各种产品，包括约66kDa、56kDa、51kDa、42kDa、37kDa和33kDa的产物（Csiszar，K.Prog Nucleic Acid Res 70：1-32（2001）；Borel，A.Et al J Biol Chem 276：48944-49（2001））。尽管已经提到了在位置135和304处的G-D对作为可能的候选物，但在LOXL1（和其他成员）的糖基化作用中差异很难基于分子量做出分配，并且分离的产物的N-端测序还未得到统一的酶切位点。

[0281] 有意思的是，G153D变异（G-rs1048661A-rs3825942单体型）揭示了哪里可以是BMP-1的隐藏的蛋白水解酶切位点。这就假设了由于ProLOXL1更有效的正确蛋白水解处理，携带G-rs1048661、A-rs3825942单体型的个体相对于其他单体型而受到保护以避免发生XFG和XFS。该酶的有效处理能够使得整个总活性和/或该酶在ECM中的沉积增加，这对于消除在XFG中观察到的异常纤丝物质的有害累积是有益的。因此，可以认为直接地或通过能够原位产生变异的核酸递送系统进行的G153D变异的治疗性递送是有益的治疗选项。因此，在一种优选的实施方式中，所递送的蛋白在SEQ IDNO：85中的位置141处含有精氨酸而在SEQ ID NO：85中的位置153处含有天门冬氨酸。

[0282] 而且，本发明人还发现，特征为在SEQ ID NO：85中的位置141处存在精氨酸的LOXL1蛋白与LOXL1的表达降低有关。这种观察结果指示了在该位置的交替的等位基因除了将编码的氨基酸从亮氨酸（稀少的变异）改变成精氨酸（常见变异，或"野生型的"变异）之外，也会影响LOXL1的表达。这种观察结果间接表明，递送LOXL1蛋白或诱导体内生产LOXL1蛋白作为青光眼和XFS的治疗方式是有益的。

[0283] 本发明的核酸和/或变异，或包含其互补序列的核酸，也可以用作反义结构来控制细胞、组织或器官中的表达。与反义技术有关的方法对于技术人员而言是众所周知的，并且描述和综述于文献AntisenseDrug Technology：Principles，Strategies，and

Applications，Crooke，ed.，Marcel Dekker Inc.，New York(2001) 中。一般而言，反义核酸分子经设计而互补于由基因表达的 mRNA 的区域，以使得反义分子杂交于该 mRNA，由此阻断 mRNA 翻译成蛋白。几种类型的反义寡核苷酸对于本领域内技术人员是已知的，包括切割酶 (cleaver) 和阻断剂。前者结合至靶 RNA 位点，活化切割靶 RNA 的胞内核酸酶（例如，RnaseH 或 Rnase L)。阻断剂结合至靶 RNA，通过核糖体的空间位阻作用抑制蛋白翻译。阻断剂的实例包括核酸、吗啉基化合物、锁核酸和磷酸甲酯 (Thompson，Drug DiscoveryToday，7 :912-917(2002))。反义寡核苷酸可以直接用作治疗药剂，并且也适用于，例如通过基因敲除或基因抑制 (gene know-down) 实验来确定和证实基因功能。反义技术进一步描述于以下文献中 :Lavery et al.，Curr.Opin.Drug Discov.Devel.6 :561-569(2003)、Stephens et al.，Curr.Opin.Mol.Ther.5 :118-122(2003)、Kurreck，Eur.J.Biochem.270 :1628-44(2003)，Dias et al.，Mol.Cancer Ter.1 :347-55(2002)、Chen，Methods Mol.Med.75 :621-636(2003)、Wanget al.，Curr.Cancer Drug Targets 1 :177-96(2001)、 和 Bennett，Antisense Nucleic Acid Drug.Dev.12 :215-24(2002)。

[0284] 本文中描述的变异能够适用于选择和设计特异于特定变异的反义试剂。采用有关本文中所述变异的信息，就能设计出特异性地靶向于含有本发明一种或多种变异的 mRNA 分子的反义寡核苷酸或其他反义分子。按照这种方式，含有本发明的一种或多种变异（标记物和 / 或单体型）的 mRNA 分子的表达就能够被抑制或阻断。在一个种实施方式中，反义分子经过设计而特异性地结合靶核酸的特定等位基因形式（即，一个或几个变异（等位基因和 / 或单体型）)，由此抑制来源于该特异性等位基因或单体型的产物的翻译，却不会结合靶核酸分子的特异性多态位点的其他或替代变异。

[0285] 由于反义分子能够用于使 mRNA 失活而抑制基因表达，并由此抑制蛋白表达，因此该分子能够用于治疗诸如 XFS 和 / 或青光眼的疾病或病症。这种方法能够涉及借助于含有互补于 mRNA 中一个或多个区域以削弱 mRNA 被翻译能力的核苷酸序列的核酶进行的切割作用。这种 mRNA 区域包括，例如，编码蛋白的区域，尤其是对应于催化活性的编码蛋白的区域、底物和 / 或配体结合位点、或蛋白的其他功能性结构域。

[0286] 自从其最初在线虫中发现以来，近十几年来已经对 RNA 干涉 (RNAi) 的现象进行了积极的研究 (Fire et al.，Nature 391 :806-11(1998))，并且最近几年，人们在积极地探寻其在治疗人类疾病中的潜在用途（综述于文献 Kim & Rossi，Nature Rev.Genet.8 :173-204(2007) 中）。RNA 干涉 (RNAi) 也被称为基因沉默，其基于使用双链 RNA 分子 (dsRNA) 来切断特异性基因。在细胞中，通过细胞复合物将细胞质双链 RNA 分子 (dsRNA) 处理为小干扰 RNA(siRNA) 中。siRNA 引导蛋白 -RNA 复合物靶向于靶标 mRNA 上的特异性位点，导致该 mRNA 的割裂 (Thompson，Drug DiscoveryToday，7 :912-917(2002))。siRNA 分子的长度典型地为约 20、21、22 或 23 个核苷酸。因此，本发明一方面涉及分离的核酸分子，以及使用这些分子进行 RNA 干涉的应用，即作为小干扰 RNA 分子 (siRNA)。在一种实施方式中，分离的核酸分子的长度为 18 ～ 26 个核苷酸，优选的长度为 19 ～ 25 个核苷酸，更优选的长度为 20 ～ 24 个核苷酸，而最优选的长度为 21，22 或 23 个核苷酸。

[0287] RNAi- 介导的基因沉默的另一途径源于内源性编码的初级微小 RNA(pri-miRNA) 转录物，其在细胞中被处理以产生前体 miRNA(pre-miRNA)。这些 miRNA 分子从细胞核转运出到细胞质，其中它们经过处理以产生成熟 miRNA 分子 (miRNA)，其通过识别在 mRNA 的

3′未翻译区域中的靶位点而指引翻译抑制作用，并随后通过加工处理小体（P-body）而使 mRNA 降解（综述于文献 Kim &Rossi，Nature Rev.Genet.8：173-204(2007) 中）。

[0288] RNAi 的临床应用包括引入合成的 siRNA 双链体，其优选尺寸为约 20 ～ 23 个核苷酸，且优选具有 2 个核苷酸的 3′重叠。基因表达的抑制作用通过对于靶 mRNA 的序列特异性设计而确立。对于这种分子的最优设计和合成的几个商业化位点对于本领域技术人员而言是已知的。

[0289] 其他应用提供了更长的 siRNA 分子（典型地长度上 25 ～ 30 个核苷酸，优选约 27 个核苷酸），以及小发夹 RNA(shRNAs；典型地长度为约 29 个核苷酸）。后者自然表达，如在文献 Amarzguioui et al.(FEBS Lett.579：5974-81(2005) 中所述。化学合成的 siRNA 和 shRNA 是用于体内加工的底物，而在一些情况下比较短的设计提供更为有效的基因－沉默 (Kim et al.，Nature Biotechnol.23：222-226(2005)；Siolas et al.，Nature Biotechnol.23：227-231(2005))。一般而言，siRNA 提供基因表达的短暂沉默，因为其胞内浓度通过随后细胞分裂而稀释。相对而言，因为只要 shRNA 发生转录，表达的 shRNA 就会介导长期且稳定的靶标转录物抑制 (Marques et al.，Nature Biotechnol.23：559-565(2006)；Brummelkamp et al.，Science296：550-553(2002))。

[0290] 既然包括 siRNA、miRNA 和 shRNA 的 RNAi 分子以序列依赖性的方式发生作用，则本发明的变异（例如，与 LOXL1 基因相关的标记物和／或单体型 (SEQ ID NO：列于表 4、表 6a 和表 15 中的标记物和单体型），就能够用于设计识别含有特异性等位基因和／或单体型（例如，本发明的等位基因和／或单体型）的特异性核酸分子而并不识别含有其他等位基因或单体型的核酸分子的 RNAi 试剂。这些 RNAi 试剂因此能够识别和破坏靶核酸分子。正如反义试剂一样，RNAi 试剂能够用作治疗药剂（即，用于切断疾病相关的基因或疾病相关的基因变异），并且也可以适用于表征和确认基因功能（例如，通过基因敲除或基因抑制实验）。

[0291] RNAi 的递送可以通过本领域技术人员已知范围内的方法来实施。利用非病毒递送的方法包括胆固醇、稳定核酸－脂质颗粒 (SNALP)、重链抗体片段 (Fab)、适体 (aptamer) 和纳米粒子。病毒递送方法包括使用慢病毒、腺病毒和腺相关的病毒。在一些实施方式中，siRNA 分子经过化学修饰以增加其稳定性。这可以包括在核糖的 2′位置的修饰，包括 2’-O- 甲基嘌呤和 2′－氟嘧啶，这提供了对核糖核酸酶活性的抗性。也可以进行其他化学修饰，这对于本领技术人员而言是已知的。

[0292] 以下参考文献提供了 RNAi 进一步的概述，以及使用 RNAi 用于靶向特异性基因的可能性：Kim & Rossi，Nat.Rev.Genet.8：173-184(2007)、Chen & Rajewsky，Nat.Rev.Genet.8：93-103(2007)、Reynolds，et al.，Nat.Biotechnol.22：326-330(2004)、Chi et al.，Proc.Natl.Acad.Sci.USA 100：6343-6346(2003)、Vickers et al.，J.Biol.Chem.278：7108-7118(2003)、Agami，Curr.Opin.Chem.Biol.6：829-834(2002)、Lavery，et al.，Curr.Opin.Drug Discov.Devel.6：561-569(2003)、Shi，Trends Genet.19：9-12(2003)、Shuey et al.，Drug Discov.Today 7：1040-46(2002)、McManus et al.，Nat.Rev.Genet.3：737-747(2002)、Xia et al.，Nat.Biotechnol.20：1006-10(2002)，Plasterk et al.，curr.Opin.Genet.Dev.10：562-7(2000)、Bosher et al.，Nat.Cell Biol.2：E31-6(2000)、 和 Hunter，Curr.Biol.9：R440-442(1999)。

[0293] 包括反义、小分子药物和 RNAi 的抑制剂也能够用于扰乱细胞表达控制以增加

LOXL1 的表达。因此,抑制剂能够用于靶向 LOXL1 的转录调节剂。减缓或降低这种调节剂的活性则将会导致 LOXL1 转录增加。因此,本发明也涉及靶向 LOXL1 转录调节剂的抑制剂的用途。也可以认为位于导致、或影响 LOXL1 的细胞途径上游的基因产物可以成为这种抑制剂的靶标。这种抑制剂可以导致 LOXL1 表达的抑制作用,或它们可以导致 LOXL1 表达的提高,这取决于所讨论基因产物的正常生物学功能。

[0294] 眼睛是相对独立的组织隔间,从而使得其对于蛋白疗法或包括利用 RNAi 分子的基因疗法是很理想的。通过眼内注射而局部递送至眼睛限制了身体的其余部位的暴露,从而降低了所需治疗药剂的用量。例如,与系统应用相比,用于眼部递送的 siRNA 用量是很小的。这使得局部基因沉默,而几乎不会在眼外组织中影响基因。已经报道了几种 siRNA 眼部给药的应用,这在文献 Campochiaro(GeneTherapy 13 :559-62(2006)) 中进行了综述。

[0295] 导致发展包括 XFS 和 / 或青光眼之类的疾病的诱因或风险升高的遗传缺陷,或导致疾病的缺陷,可以通过向携带这种缺陷的受治疗者给予引入提供遗传缺陷位置的正常 / 野生型核苷酸修复序列的核酸片段而得到永久性地校正。这样的特异性位点修复序列可以包括那些起作用以促进受治疗者基因组 DNA 内生修复的 RNA/DNA 寡核苷酸。这种修复序列的给药可以通过合适的载体如与聚乙烯亚胺的络合物、包封在阴离子脂质体中、病毒载体如腺病毒载体、或适用于促进给定核酸胞内吸收的其他药物组合物。然后,由于嵌合的寡核苷酸诱使将正常序列引入到受治疗者基因组中,导致正常 / 野生型基因产物的表达,从而克服了遗传缺陷。这种替换发生增殖,由此提供永久性修复和改善与该疾病或病症有关的症状。

[0296] 本发明提供了用于识别能够用于治疗 XFS 和 / 或青光眼的化合物或药剂的方法。因此,本发明的变异使用用作识别和 / 或开发治疗药剂的靶标。这样的方法可以包括分析药剂或化合物的调节包含本发明至少一种变异(标记物和 / 或单体型),或该核酸编码的产物的核酸活性和 / 或表达的能力。而这又能够用于识别抑制或改变所编码的核酸产物的不需要的活性或表达的药剂或化合物。完成这种实验的分析能够在基于细胞的系统或无细胞的系统中实施,这对于技术人员而言是已知。基于细胞的系统包括天然表达所关心核酸分子的细胞,或已经进行遗传修饰而表达某些所需核酸分子的重组细胞。

[0297] 能够通过含变异的核酸序列(例如,含有本发明至少一种变异的基因,其能够转录到含有至少一种变异的 RNA 中,而翻译到蛋白中)的表达,或通过由于影响正常转录表达的水平或方式的变异,例如在该基因的调节或控制区域的变异改变正常 / 野生型核酸序列的表达来评价患者中的变异基因表达。对于基因表达的分析包括直接核酸分析 (mRNA)、表达的蛋白水平的分析、或在通路例如信号通路中涉及的附带化合物的分析。此外,也能够对响应该信号通道而上调或下调的基因表达进行分析。一种实施方式包括可操作地将报告基因(如荧光素酶)连接至所关心基因的调节区域。

[0298] 在一种实施方式中,当细胞与候选化合物或药剂接触时,就能够识别基因表达的调控子,从而确定 mRNA 的表达。将存在候选化合物或药剂时的 mRNA 表达水平与不存在该化合物或药剂时的表达水平相比较。基于这种比较,能够将治疗 XFS 和 / 或青光眼的候选化合物或药剂确定为调控变异基因的基因表达的那些化合物或药剂。当 mRNA 或所编码蛋白的表达在存在候选化合物或药剂时比不存在时在统计学上显著性提高时,则候选化合物或药剂就被认为是该核酸表达的刺激剂或增量调节剂。当存在候选化合物或药剂时核酸表

达或蛋白水平比不存在该候选化合物或药剂时统计学上显著减少时，该候选化合物被认为是核酸表达的抑制剂或减量调节剂。本发明进一步提供了采用通过药物（化合物和/或药剂）筛选而识别为基因调节剂（即基因表达的刺激剂和/或抑制剂）的化合物的治疗方法。

[0299] 在本发明的另一方面，提供了一种药物包装（试剂盒），该药物包装包含治疗药剂和一套用于向诊断测试本发明如本文中所公开的一种或多种变异的人给予该治疗药物的说明书。治疗药剂可以是小分子药物、抗体、肽、反义或 RNAi 分子、或其他治疗性分子。在一种实施方式中，指导被识别为本发明至少一种变异的载体的个体服用处方开具剂量的该治疗药剂。在一种这样的实施方式中，指导被识别为本发明至少一种变异的纯合载体的个体服用处方开具剂量的该治疗药剂。在另一种实施方式中，指导被识别为本发明的至少一种变异的非载体的个体服用处方开具剂量的该治疗药剂。

[0300] 评价响应治疗药剂的概率的方法、监控治疗进展和治疗方法的方法

[0301] 如本领域内所知，个体对特定疗法（如，治疗药剂或治疗方法）具有响应差异。药理基因组学讲述了遗传变异（例如，本发明的变异（标记物和/或单体型））是如何由于改变的药物性质和/或异常的或改变的药物行为影响药物响应的事项。因此，差异性响应的基础部分是由遗传上决定的。由于影响药物响应的遗传变异，临床结果可以在某些个体（例如，本发明遗传变异的载体或非载体）中产生药物毒性，或药物的治疗无效。因此，本发明的变异可以确定治疗药剂和/或方法作用于身体的方式，或身体代谢治疗药剂的方式。

[0302] 因此，在一种实施方式中，在多态位点处存在特定的等位基因或单体型，是对特定治疗方式不同响应，例如不同响应率的指征。这是指诊断患有 XFS 和/或青光眼，以及携带本发明的多态位点某个等位基因或单体型（例如，本发明的风险标记物）的患者，将更好地或更差地响应具体的治疗、药物和/或其他用于治疗该疾病的疗法。因此，存在或不存在该标记物等位基因或单体型能够辅助确定应该对该患者采取什么治疗。例如，对于刚刚确诊的患者，就可以评价本发明的标记物或单体型的存在（例如，通过来源于血样的 DNA 测试，如本文中所述）。如果该患者对于标记物等位基因或单体型（即，存在该标记物的至少一种特异性等位基因，或单体型）呈阳性，则医师就推荐一种特定的疗法，而如果该患者对于标记物的至少一种等位基因，或单体型呈阴性，就可以推荐一种不同的疗程（除了并行监控该疾病的进展之外，这可以包括推荐非立即实施的疗法）。因此，患者的携带者状态能够用于辅助决定应该采取的特定治疗方式。这种价值在于能够在早期阶段诊断该疾病的可能性，以选择最合适的治疗，并向临床医师提供有关该疾病预后/侵袭的信息，以便能够采取最合适的治疗。那些尤其受益于特定治疗方式的个体的这类型选择，可设想适用于如青光眼和剥脱性综合征之类的眼疾的很宽范围内的治疗药物，包括在本文中的药剂表 I 中所列出的治疗药剂。

[0303] 本发明另一方面涉及基于其对特定治疗发展特定并发症或副作用而选择适合特定治疗方式的个体的方法。众所周知，大多数治疗药剂都能导致某些有害的并发症或副作用。类似地，某些治疗方法或手术可以具有与其相关的并发症。这些特定治疗的或与之相关的并发症或副作用如同疾病一样会遗传。因此，可以设想能够部分地通过确定个体的基因型，并采用该个体的基因型状态来确定治疗该特定疾病的合适治疗方法或合适治疗药物来选择合适治疗或治疗药剂。因此，可以设想，本发明的多态性标记物能够按照这种方式来使用。具体而言，本发明的多态性标记物能够基于对由于给予特定治疗药剂或治疗方式或

方法而使个体发展与剥脱性综合征和／或青光眼相关症状的可能性的评估，来确定给予特定的治疗药剂或治疗方式或方法是否适合于该个体。这种不加选择地使用这种治疗药物或治疗方式会由于有害的并发症而导致不必要的和无益的个体失明。

[0304] 在这方面的一种实施方式中，本发明的遗传标记物用于选择性适用于接受玻璃体内类固醇注射的个体。玻璃体内皮脂类固醇常用于治疗眼中由于各种水肿和新生血管的眼内疾病所致的发炎，包括糖尿病继发性黄斑水肿、人工晶状体、中心视网膜血管堵塞、和葡萄膜炎、以及辐射诱导的水肿、与色素性视网膜炎有关的黄斑水肿、继发于鸟枪弹样视网膜脉络病变的囊状黄斑水肿 (systoid macularedema)、以及渗出性年龄相关的黄斑退化、增生性糖尿病视网膜病变、新生血管青光眼、增生性玻璃体视网膜病变、慢性葡萄膜炎、获得性旁中心凹毛细血管扩张、在眼组织胞浆菌病综合征中的脉络膜新血管化、交感性眼炎、早期肺结核性低眼压 (prephthisical ocularhypotony)、和小柳原田综合征中的浆液性视网膜脱离 (Reichle，M.Optometry 76 :450-460(2005))。已知局部和系统性的皮脂类固醇与眼压升高 (IOP) 增加有关，一般人群中的 30％～ 40％增加，而在患有原发性开角型青光眼 (POAG) 的人的直系近亲属 (first-degreerelative) 中的约 60％增加 (Reichle，M.Optometry 76 :450-460(2005) ;Krishnadas，R.& Ramakrishnan，R.，Community Eye Health 14 :40-42(2001) ;Wordinger，R.J.& Clark，A.F.，Progr Retinal Eye Research 18 :629-667(1999))。已知 IOP 升高与剥脱性综合征和青光眼相关，并且由此由于给予类固醇，升高的 IOP 会导致更容易患上剥脱性综合征。具体而言，值得注意的是已知剥脱性综合征的特征性剥脱性物质会累积于小梁网，而该物质的量与眼中的轴突数反向相关，这指示了网状结构中剥脱性物质的堆积与疾病症状的发展之间的直接致病关系 (Ritch，et al.，Progr Retinal Eye Research 22 :253-275(2003))。

[0305]

药剂表 II

名称	商标名	活性物质	美国专利文献
噻吗洛尔	betimol	(S)-1-(叔丁基氨基)-3-(4-吗啉基-1,2,5-噻二唑-3-基氧基)丙-2-醇	5231095
地塞米松	Ciprodex	(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-氟-11,17-二羟基-17-(2-羟基乙酰基)-10,13,16-三甲基-6,7,8,11,12,14,15,16-八氢环戊[a]菲-3-酮	4844902，6284804，6359016
利美索龙	Vexol	(8S,9S,10R,11S,13S,14S,16R,17S)-11-羟基-10,13,16,17-四甲基-17-丙酰基-7,8,9,11,12,14,15,16-八氢-6H-环戊[a]菲-3-酮	4686214
氯替泼诺	Alrex ; Lotemax ; Zylet	17-乙氧基羰氧基-11-羟基-10,13-二甲基-3-氧代-7,8,9,11,12,14,15，16-八氢-6H-环戊[a]菲-17-甲酸氯甲酯	4996335，5540930，5747061

[0306]

拉坦前列素	Xalatan	(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-[(3R)3-羟基-5-苯基戊基]-环戊基] 庚-5-烯酸异丙酯	5296504，5422368，6429226，7163959
曲伏前列素	travatan	丙-2-yl 7-[3,5-二羟基-2-[3-羟基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-丁-1-烯基]-环戊基]庚-5-烯酸	5510383，5889052，6503497，6849253
贝美前列素	Lumigan	7-[3,5-二羟基-2-(3-羟基-5-苯基-戊-1-烯基)-环戊基]-N-乙基-庚-5-烯酰胺	5688819，6403649
溴莫尼定	Alphagan; Alphagan-P	5-溴-N-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)喹喔啉-6-胺	5424078，6562873，6627210，6641834，6673337
多左胺	Trucopt ; Cosopt	2-乙基氨基-4-甲基-5，5-二氧代-5$l^{6}，7-二硫代二环[4.3.0] 壬-8,10-二烯-8-磺酰胺	4797413
布林唑胺	Azopt	(5R)-5-乙基氨基-3-(3-甲氧基丙基)-2,2-二氧代-2λ6,9-二硫代-3-氮杂二环[4.3.0]壬-7,10-二烯-8-磺酰胺	5240923，5378703，5461081
倍他洛尔	Betoptic ; Betoptic S; Lokren ; Kerlone	1-[4-[2-(环丙基甲氧基)乙基]苯氧基]-3-(1-甲基乙基氨基)丙-2-醇	4911920
哌加他尼钠（Pegaptanib）	Macugen	RNA、((2'-脱氧-2'-氟)C-Gm-Gm-A-A-(2'-脱氧-2'-氟)U-(2'-脱氧-2'-氟)C-Am-Gm-(2'-脱氧-2-氟)U-Gm-Am-Am-(2'-脱氧-2'-氟)U-Gm-(2'-脱氧-2'-氟)C-(2'-脱氧-2'-氟)U-(2'-脱氧-2'-氟)U-Am-(2'-脱氧-2'-氟)U-Am-(2'-脱氧-2'-氟)C-Am-(2'-脱氧-2'-氟)U-(2'-脱氧-2'-氟)C-(2'-脱氧-2'-氟)C-Gm-(3'®3')-dT)，与 a ,a '-[4,12-二氧代-6-[[[5-(邻酰氧基)戊基]氨基]羰基]-3,13-二氧杂-5,11-二氮杂-1,15-十五烷二基]二[w -甲氧基聚(氧-1,2-乙烷二基)]的 5'-酯、钠盐	5932462，5932462，6011020，6051698，6051698，6113906，6147204，6426335

[0307] 典型的皮脂类固醇由药剂表 II 中所示出的糖皮质激素类来提供。

[0308] 识别这些由于在选择合适的疗法之前给予类固醇以致发展并发症高风险的个体，能够显著地降低不必要的皮脂类固醇致盲。因为本发明的多态性标记物能够用于确定个体发展青光眼和伪剥脱性综合征和与之相关的症状，包括眼压升高的风险是否升高（或降低），可以认为该标记物也可以用于确定个体是否因为给予天然的或合成的皮脂类固醇而

发展 IOC 升高和 / 或青光眼的风险升高。因此，在一种实施方式中，本发明涉及确定人类个体发展眼压升高和 / 或青光眼的风险是否作为用糖皮质激素治疗药物治疗并发症的方法，该方法包括检测是否存在个体中获得的核酸样品中至少一种多态性标记物的至少一种等位基因，其中该至少一种多态性标记物与 LOXL1 基因有关，而其中存在至少一种等位基因是作为用糖皮质激素治疗药物治疗并发症而发展眼压升高和 / 或青光眼的风险升高的指征。这些属于本发明风险变异（例如，标记物 rs2165241 等位基因 T、rs1048661 等位基因 G 或 rs3825942 等位基因 G，或 G-rs1048661 G-rs3825942 单体型，以及与其连锁不平衡的标记物）的携带者的个体，发展这些并发症的风险升高，而不太适合接受皮质激素类疗法。可以认为这些属于本发明多于一种的风险变异（例如，标记物 rs2165241 等位基因 T、rs1048661 等位基因 G 或 rs3825942 等位基因 G，或 G-rs1048661G-rs3825942 单体型，以及与之连锁不平衡的标记物）的携带者的个体对于这些并发症尤其脆弱。而且，可以认为那些对于本发明的至少一种风险变异（标记物或单体型）是纯合的个体（即，两条染色体都具有风险变异）尤为脆弱。因此，这可以认为种个体对于作为用糖皮质激素治疗药物治疗并发症而发展眼压升高和 / 或青光眼尤为脆弱。

[0309] 常见用于向眼部递送的糖皮质激素治疗药物，包括但不限于，倍他米松、丁氯倍他松、地塞米松、氟米龙、醋酸氢化可的松、泼尼松龙、利美索龙、氯替泼诺、和甲羟松。

[0310] 携带发展与剥脱性综合征和 / 或青光眼相关症状的保护性变异，例如本发明多态性标记物的保护性等位基因的个体，可以适用于实施糖皮质激素治疗方法，因为作为用糖皮质激素治疗药物治疗并发症而发展眼压升高和 / 或青光眼的风险降低。保护性变异包括标记物 rs1048661(SEQ ID NO :106) 等位基因 T、标记物 rs3825942(SEQID NO :107) 等位基因 A、G-rs1048661A-rs3825942 单体型、和与其连锁不平衡的标记物或单体型。携带标记物 rs1048661(SEQ IDNO :106) 等位基因 T 和标记物 rs3825942(SEQ ID NO :107) 等位基因 A 这两种标记物的个体，或属于携带 G-rs1048661A-rs3825942 单体型的个体是更加适合的。尤其适合的个体是那些携带标记物 rs1048661(SEQ ID NO :106) 等位基因 T 和 / 或标记物 rs3825942(SEQ ID NO :107) 等位基因 A、或 G-rs1048661A-rs3825942 或 T-rs1048661G-rs3825942 单体型的两个拷贝的个体，即他们对于两种标记物或单体型是纯合的。

[0311] 因此，在某些实施方式中，适合接受特定疗法，即糖皮质激素治疗药物疗法的个体是那些并不携带本发明的风险变异的个体，或那些杂合携带者的个体，包括那些对于本发明 SNP 标记物或单体型的保护性变异是杂合的个体。

[0312] 本发明的保护性变异的基因型状态（例如，标记物 rs1048661(SEQ ID NO :106) 等位基因 T 和标记物 rs3825942(SEQ ID NO :107) 等位基因 A，或 G-rs1048661A-rs3825942 单体型）能够通过评价标记物 rs1048661 和标记物 rs3825942 的基因型，或通过评价与之连锁不平衡的标记物的基因型来确定，以得到该保护性变异的遗传效应。

[0313] 本发明也涉及监控 XFS 和 / 或青光眼治疗进展或疗效的方法。这可以基于本发明标记物和单体型的基因型和 / 或单体型状态通过评价存在或不存在本文中所公开的至少一种多态性标记物的至少一种等位基因，或通过监控与本发明的变异（标记物和单体型）有关的基因表达而实施。风险基因 mRNA 或编码的多肽能够在组织样品（例如，外周血液样品，或活组织检查样品）中测定。因此，表达水平和 / 或 mRNA 水平能够在治疗之前和期间

进行检测而监控其疗效。可替代地，或伴随地，按照本文提出的XFS和/或青光眼至少一种风险变异的基因型和/或单体型状态，在治疗之前和期间进行测定而监控器疗效。

[0314] 可替代地，有关本发明的标记物和单体型的生物网络或代谢途径能够通过检测mRNA和/或多肽水平进行监控。这能够例如通过监控治疗之前和/或期间所取样品中属于该网络和/或途径的几种基因的表达水平或多肽来实施。可替代地，属于生物网络或代谢途径的代谢物能够在治疗之前和期间进行测定。治疗的疗效通过在治疗期间所观察到的表达水平/代谢物水平的变化对照于健康受治疗者对应数据而进行测定。

[0315] 在进一步方面，本发明的标记物能够用于提高临床试验的功效和效率。因此，属于本发明的至少一种风险变异的携带者的个体，即属于带来发展XFS和/或青光眼风险升高的至少一种多态性标记物的至少一种等位基因携带者的个体，可以更容易地响应特定的治疗方式。在一种实施方式中，携带特定治疗(例如小分子药剂)靶向的通道和/或代谢网络中基因风险变异的个体更易于成为这种治疗的响应者。在另一种实施方式中，携带基因风险变异的个体，通过风险变异改变表达和/或功能，更易于成为靶向那种基因、其表达或其基因产物的治疗方式的响应者。这种应用能够改进临床诊断的安全性，但是也增强临床试验将会证实统计学上显著性效能的可能性，这可以限制于某些人群的子组。因此，这种试验的一个可能的结果是，某些遗传变异，例如本发明的标记物和单倍体的携带者在统计学上显著地易于显示出对治疗药剂的保护性响应，即当采用这种治疗药剂或药物开具处方时会体验与XFS和/或青光眼相关症状的改善。

[0316] 在另一方面，本发明的标记物和单体型能够适用于针对特定个人来选择药物。治疗方式的个性化选择以及改变生活方式或这二者的组合能够通过利用本发明的风险变异实现。因此，对于本发明特定标记物的个人状态的认知，能够适用于选择靶向由本发明风险变异侵袭的基因或基因产物的治疗选择。变异的某些组合可以适用于治疗选项的一种选择，而一种基因变异组合可以靶向其他治疗选项。这种变异组合可以包括一个变异、两个变异、三个变异、或四个或多个变异，按需以临床可靠的精度确定治疗方式的选择。

[0317] 除了本发明变异的诊断和治疗用途，变异(标记物和单倍体)也能够是适用于人类识别的有用标记物，且同样适用于法医取证(forensics)、亲子鉴定试验和生物统计学中。对于法医取证目的的SNP的特异性用途由文献Gill(Iht.J.Legal Med.114：204-10(2001))进行了综述。个体之间的基因组DNA中的遗传变异能够用作遗传标记物而识别个体以及关联个体的生物样品。包括SNP和微卫星的遗传标记物能够用于区分个体。所分析的标记物越多，在任何给定的个体中标记物的等位基因组合与无关个体(假设该标记物是无关的，即完美连锁平衡的标记物)中相同的可能性就越低。

[0318] 因此，这些目的所用的变异优选是无关的，即它们独立地进行遗传。因此，优选的标记物是选自可利用的标记物，如本发明的标记物，而所选的标记物可以含有人类基因组中不同区域的标记物，包括在不同染色体上的标记物。

[0319] 在某些应用中，适用于法医取证试验的SNP来自于退化的密码子位置(即，在某些密码子中第三位置而使SNP的变异并不会影响由该密码子编码的氨基酸)。在其他应用中，用于预测表型特征应用的这些包括，种族、血统或体格特征，利用影响所编码的蛋白的氨基酸序列的SNP，或许是更有用的并且是所需的。在其他这种实施方式中，变异(SNP或其他多态性标记物)影响邻近基因的表达水平，由此导致蛋白表达的改变。

[0320] 核酸和多肽

[0321] 本文中所述的核酸和多肽能够应用于本发明的方法和试剂盒，如上所述。

[0322] 如本文中所使用的，“分离的”核酸分子是一种从正常侧接基因或核苷酸序列（如在基因组序列中的一样）的核酸中离析出来和/或完全或部分从其他转录序列（例如，如RNA库中的一样）进行纯化的核酸。例如，本发明的离析核酸能够关于其中天然产生的复杂细胞环境，或当通过重组技术生产时的培养介质，或当化学合成时的化学前体或其他化学品，基本上是离析的。在一些情况下，离析的物质将形成组合物的部分（例如，含其他物质的粗提取物），缓冲系统或试剂混合物。在其他情况下，物质能够纯化成基本均质，例如按照聚丙烯酰胺凝胶电泳 (PAGE) 或柱色谱（例如，HPLC) 测定。本发明离析的核酸分子能够含有所有存在的大分子物种的至少约 50%，至少约 80%或至少约 90%（基于 mol)。关于基因组 DNA，术语“离析的”也能够指从基因组 DNA 天然相关的染色体离析的核酸分子。例如，离析的核酸分子能够含小于约 250kb，200kb，150kb，100kb，75kb，50kb，25kb，10kb，5kb，4kb，3kb，2kb，1kb，0.5kb 或 0.1kb 在核酸分子衍生的细胞基因组 DNA 中侧接核酸分子的核苷酸。

[0323] 核酸分子能够融合到其他编码或调节序列中而仍被当作是离析的。因此，在载体中含有的重组 DNA 包含于本文所使用的“离析的”的定义中。而且，分类的核酸分子包括杂合的宿主细胞或杂合的生物种的重组 DNA 分子，以及溶液中部分或基本纯化的 DNA 分子。“离析的”核酸分子也涵盖本发明 DNA 分子的体内和体外 RNA 转录物。离析的核酸分子或核苷酸序列能够包括化学地或通过重组方式合成的核酸分子或核苷酸序列。这种离析的核苷酸序列，例如，适用于生产编码的多肽，作为用于离析同源序列（例如，从其他哺乳动物物种），基因定位（例如，通过原位与染色体杂交），如通过北方蛋白质印迹分析或其他杂交技术检测组织中基因的表达（例如，人体组织）的探针。

[0324] 本发明也涉及在高严格杂交条件下杂交，如选择性杂交至本文中描述的核苷酸序列的核酸分子（例如，特异性杂交至含有与本文中所述的标记物或单体型有关的多态位点的核苷酸序列核酸分子）。这中核酸分子能够通过等位基因-或序列特异性杂交（例如，在高严格条件下）而进行检测和/或离析。用于核酸杂交的严格条件和方法对于技术人员而言是众所周知的（参见，例如，CurrentProtocols in Molecular Biology，Ausubel，F. et al，J ohn Wiley & Sons，(1998)，以及 Kraus，M. 和 Aaronson，S.，Methods Enzymol.，200：546-556(1991)，其全部教导内容结合于本文中作为参考）。

[0325] 两个核苷酸或氨基酸序列的百分数同一性能够通过为了最佳对照目的而比对序列（例如，可将空位引入到第一序列的序列中）。然后，在对应位置的核苷酸或氨基酸进行对照，而两序列之间的百分数同一性是由序列共享的同一性位置数的函数（即%同一性＝#同一性位置数/位置总数#×100)。在某些实施方式中，为了对照目的的比对序列的长度为参照序列长度的至少 30%，至少 40%，至少 50%，至少 60%，至少 70%，至少 80%，至少 90%，或至少 95%。两个序列的试剂对照能够通过熟知的方法，例如采用数学算法而完成。这种数学算法的非限制性实例描述于文献 Karlin，S. 和 Altschul，S.，Proc. Natl. Acad. Sci. USA，90：5873-5877(1993) 中。这种算法引入到 NBLAST 和 XBLAST 程序 (2.0 版）中，正如文献 Altschul，S. et al.，Nucleic Acids Res.，25：3389-3402(1997) 中所述。当采用 NBLAST 和 XBLAST 程序时，能够使用各个程序（例如，NBLAST) 的缺省参数。参见万维网上

的网站ncbi.nlm.nih.gov。在一种实施方式中，序列对照中的参数能够设为计分＝100，字长＝12，或能够进行变化（例如，W＝5或W＝20）。

[0326] 其他实例包括Myers和Miller算法，如在文献Torellis，A.和Robotti，C.，Comput.Appl.Biosci.10：3-5(1994)中描述的CABIOS(1989)，ADVANCE和ADAM；和描述于文献Pearson,W.和Lipman,D.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,85：2444-48(1988)中的FASTA。

[0327] 在另一种实施方式中，两氨基酸序列之间的百分比同一性能够采用在GCG软件包中的GAP程序(Accelrys，Cambridge，UK)实现。

[0328] 本发明也提供了含有在高度严格条件下杂交至含有，或由LOXL1 LD结构单元(SEQ ID NO：84)的核苷酸序列，LOXL1基因的核苷酸序列，或含有，或由LOXL1 LD结构单元，或LOXL1基因构成的核苷酸序列，而构成的核酸的片段或部分的离析核酸分子，其中所述核苷酸序列含有本文中所述的标记物和单体型中所含的多态等位基因。本发明还提供含有在高度严格条件下杂交至含有，或由LOXL1基因(SEQ ID NO：84)的核苷酸序列，或含有或由LOXL1核苷酸序列的互补链构成的核苷酸序列构成的核酸，其中所述核苷酸序列含有至少一种本文中所述的标记物和单体型中所含的多态性等位基因。本发明的核酸片段有至少约15，至少约18，20，23或25个核苷酸，而长度上能够有30、40、50、100、200、500、1000、10,000个或更多个核苷酸。

[0329] 本发明的核酸片段在诸如本文中所描述的那些分析中用作探针或引物。"探针"或"引物"是以碱基特异性模式杂交至核酸分子互补链的寡核苷酸。除了DNA和RNA，这种探针和引物包括多肽核酸(PAN)如描述于文献Nielsen，P.et al.，Science 254：1497-1500(1991)中。探针或引物含有杂交至至少约15，典型地约20～25，而在某些实施方式中约40、50或75个连续核苷酸核酸分子的核苷酸序列的区域。在一种实施方式中，该探针或引物含有本文中描述的至少一种多态性标记物的至少一种等位基因或至少一种单体型，或其互补链。在具体实施方式中，探针或引物能够含有100或更少的核苷酸；例如，在某些实施方式中，6～50个核苷酸，例如，12～30个核苷酸。在其他实施方式中，探针或引物与邻接核苷酸序列或邻接核苷酸序列的互补链具有至少70％同一性，至少80％同一性，至少85％同一性，至少90％同一性，或至少95％同一性。在另一种实施方式中，探针或引物能够选择性地杂交至邻接的核苷酸序列或该邻接核苷酸序列的互补链。该探针或引物经常进一步包含标记物，例如放射同位素、荧光标记物、酶标记物、酶辅因子标记物、磁标记物、自旋标记物、表位标记物。

[0330] 本发明的核酸分子，如以上所描述的那些，能够采用技术人员所熟知的标准分子生物学技术来识别和分离。能够对扩增的DNA进行标记物（例如，放射标记物的），并用作筛选来自于人类细胞的cDNA文库的探针。cDNA能够来自于mRNA并包含于合适的载体中。能够分离相应的克隆，由体内切片获得DNA，并将克隆的插入物通过人工识别的方法识别正确读码框编码的合适分子量多肽而在任一方向或两个方向上进行测序。利用这些或类似的方法，就能够分离、测序和进一步表征多肽和编码多肽的DNA。

[0331] 一般而言，本发明的分离核酸序列能够用作Southern凝胶上的分子量标记物、和用作标记物以映射有关基因位置的染色体标记物。核酸序列也能够用于与患者内生DNA序列比较而识别XFS和/或青光眼，以及作为探针，如杂交和发现相关DNA序列或从样品（例如，消减杂交）中消减已知的序列。该核酸序列能够进一步用于衍生遗传指纹的引物，从而

采用免疫技术产生抗多肽抗体、和／或作为产生抗 DNA 抗体或引起免疫响应的抗原。

[0332] 本发明也涉及由 LOXL1 基因及其片段和变异编码的分离多肽，以及由本文中所描述的核苷酸序列编码的多肽。多肽当其从重组和非重组细胞中分离出来时基本上没有细胞物质，或当其化学合成时无化学前体或其他化学物质，就可以称其为“分离的”或“纯化的”。然而，多肽能够结合至在细胞中与其并不相关的另一种多肽（例如，在“融合蛋白”中）仍然是“分离的”或“纯化的”。

[0333] 本发明的多肽能够被纯化成同质性的。然而可以理解，也可以使用其中的多肽并未纯化成同质性的制剂。关键特征就是具有所需的多肽功能的制剂，甚至存在相当多的其他组分时也是如此。因此，本发明涵盖各种纯度。在一种实施方式中，该多肽制剂含有低于约 30％（干重）其他蛋白（即，污染蛋白），低于约 20％的其他蛋白，低于约 10％其他蛋白，或低于约 5％的其他蛋白。

[0334] 当通过重组来生产多肽时，其也能够基本上是无培养基介质的，即培养基介质低于多肽制剂体积约 20％，小于约 10％，或小于约 5％。基本上无化学前体或其他化学物质的多肽包括多肽从其合成中所涉及的化学前体或其他化学物质分离出来的多肽的制剂。在某些实施方式中，多肽制剂所含有的化学前体或其他化学物质小于约 30％（干重），小于约 20％，小于约 10％，或小于约 5％。

[0335] 在一种实施方式中，本发明的多肽含有由包含 SEQ ID NO：84 核苷酸序列的核酸分子编码的氨基酸序列，其可以可选地包含 SEQID NO：84 中位置 7142 和／或 7178 处的至少一种多态性的变异等位基因、及其互补链和片段。然而，本发明的多肽也能够包含片段和其他序列变异。变异包括由生物中相同遗传位点编码的基本同源的多肽，即等位基因变异，以及其他剪接变异。优选的变异包括在 SEQID NO：85 的位置 141 和／或 153 处的氨基酸置换（例如，R141L 和／或 G153D）。优选的变异包括 R141 D153 变异、L141 G153 变异和 R141 G153 变异。变异也包括基本上同源于或相同于人类 LOXL1 但来组另一生物，即直系同源。变异也包括基本同源于或相同于那些通过化学合成产生的多肽的多肽。变异也包括基本同源于或相同于那些通过重组方法产生的多肽的多肽。

[0336] 如本文中使用的，当该氨基酸序列至少约 45-55％，典型地至少约 70-75％，更典型地至少约 80-85％，而对典型地高于约 90％或更多同源性或同一性时，两种多肽（或多肽的区域）是基本上同源的或相同的。根据本发明，基本同源的氨基酸序列将由在如以上具体描述的严格条件下杂交至 SEQ ID NO：84 的核酸分子编码，其可以可选地包含表 4 和／或表 6a 中所示的至少一种多态性，或其部分。

[0337] 为了确定两种氨基酸序列，或两种核酸序列的百分比同源性或同一性，出于最佳对照目的对该序列（例如，为了与其他多肽或核酸分子进行最佳比对而在一个多肽的序列或核酸分子中引入空位）进行比对。然后比较对应氨基酸位置或核苷酸位置的氨基酸残基或核苷酸。当在一个序列中的位置被另一序列中对应位置的相同氨基酸残基或核苷酸占据时，则这些分子在该位置就是同源的。如本文中所使用的，氨基酸或核酸“同源性”等价于氨基酸或核酸“同一性”。两序列之间的百分比同源性是由序列共享的同一性位置数的函数（即，百分比同源性等于同一性位置／中的位置数 ×100）。

[0338] 本发明也包括具有低度同一性但具有充分的类似性从而实现由本发明核酸分子编码的多肽所实施的一种或多种相同功能的多肽。类似性是由保守氨基酸置换确定的。这

种置换是在多肽中通过具有类似特征的另一氨基酸来置换给定的氨基酸。保守置换易于产生表型沉默。典型地被认为是保守置换的是脂族氨基酸 Ala、Val、Leu 和 Ile 中的彼此替代;羟基残基 Ser 和 Thr 的互换,酸性残基 Asp 和 Glu 的交换,酰胺残基 Asn 和 Gln 之间的替换,碱基残基 Lys 和 Arg 的互换以及芳香残基 Phe 和 Tyr 之间的交换。关于氨基酸变化易于产生表型沉默的指导可以在文献 Bowie et al.,Science 247 :1306-1310(1990) 中找到。

[0339] 变异多肽能够通过一个或多个替换、删除、插入、倒位、融合和短截或这些任意的组合而在氨基酸序列中是不同的。而且,变异的多肽能够是全功能性的或能够缺少一种或多种活性的功能。全功能性变异典型地仅含有保守变异或在非严格残基或非严格区域中的变异。功能变异也可以包含导致功能上无变化或无显著性变化的类似氨基酸的置换。可替代地,这种置换可以正面或负面地在一定程度上影响功能。非功能性变异典型地含有一个或多个非保守氨基酸置换、删除、插入,倒位或截短或在严格残基或严格区域内的置换、插入、倒位或删除。

[0340] 功能上重要的氨基酸能够通过本领域内已知的方法来识别,如定点突变法或丙氨酸扫描突变法 (Cunningham et al.,Science,244 :1081-1085(1989))。后者的方法在分子中的每一残基处引入了单丙氨酸突变。然后测试所得的突变分子的体外生物活性,或体外增殖活性。多肽活性严格位点也能够通过结构分析如结晶、核磁共振或光亲合标记物法进行测定 (Smith et al.,J.Mol.Biol.,224 :899-904(1992) ;de Vos et al.,Science,255 :306-312(1992))。

[0341] 本发明也包括 LOXL1 的多肽片段,如 SEQ ID NO :85 中所示出的,其由 LOXL1 基因 (SEQ ID NO :84) 编码,并且其可以可选地包含如表 4、表 6a 和表 16 中所示的至少一种多态性,或其部分和其互补链。如本文中所使用的,片段包含至少 6 个邻接氨基酸。有用的片段包括那些保留一种或多种生物活性的 LOXL1 的片段,以及能够用作产生多肽特异性抗体的免疫原。

[0342] 生物活性片段(长度为例如 6、9、、12、15、16、20、30、35、36、37、38、39、40、50、100 或更多个氨基酸)能够包含由利用公知的方法进行的多肽序列分析而识别的结构域、片段或基因座,例如信号肽、胞外域、一个或多个跨膜片段或环、配体结合区域、锌指域、DNA 结合域、酰基化位点、糖基化位点、或磷酰基位点。

[0343] 片段可以是离散的(未融合至其他氨基酸或多肽)或位于更大的多肽中。而且,几个片段可以被含在单个的更大多肽中。在一种实施方式中,设计以用于在宿主中表达的片段可以具有融合至多肽片段的氨基端和融合至片段的羧基端的杂合前 - 和后 - 多肽区域。

[0344] 由此,本发明提供了嵌合或融合多肽。这些包含本发明多肽的多肽被可操作地连接到具有并不基本上与该多肽同源的氨基酸序列的杂合蛋白或多肽。可操作地连接多肽是指多肽和杂合蛋白框内融合。杂合蛋白能够融合至多肽的 N- 端或 C- 端。在一种实施方式中,融合多肽并未影响多肽本身的功能。例如,融合多肽可以是 GST- 融合多肽,其中多肽序列融合至 GST 序列的 C- 端。融合多台的其他类型包括但不限于酶融合多肽,例如 β - 半乳糖苷酶融合、酵母双杂合体 GAL 融合、聚 -His 融合以及 Ig 融合。这种融合多肽,尤其是聚 -His 融合,能够有助于纯化重组多肽。在某些宿主细胞(例如哺乳动物宿主细胞)中,能够通过使用杂合信号序列来提高多肽的表达和 / 或分泌。因此,在另一种实施方式中,融合多肽在其 N- 端含有杂合信号序列。

[0345] 含有免疫球蛋白恒定区各部分的融合蛋白公开于欧洲专利EP-A-0 464 533中。Fc适用于治疗和诊断中，并由此，能够例如导致药物动力学性质的提高((EP-A 0232 262)。在药物研发中，例如，出于高产出筛选分析来识别拮抗剂的目的而使人类蛋白与Fc部分进行融合。Bennett et al.，Journal of Molecular Recognition，8：52-58(1995)和Johanson et al.，The Journal of Biological Chemistry，270，16：9459-9471(1995)。因此，本发明也涵盖含有本发明多肽和各种子类(IgG、IgM、IgA、IgE)免疫球蛋白的重或轻链恒定区的各部分的可溶性融合多肽。

[0346] 嵌合或融合多肽能够通过标准重组DNA技术来生产。例如，编码不同多肽序列的DNA片段利用常规技术而一起连接于框内。在另一种实施方式中，融合基因能够通过包括自动DNA合成器的常规技术合成。可替代地，核酸片段的PCR扩增能够采用引起在能够随后的退火和重新扩增而产生嵌合核酸序列的两个连续核酸片段之间互补悬垂(complementary overhang)的锚定引物来实施(参见，Ausubel et al.，Current Protocols in Molecular Biology，1992)。而且，已经编码融合部分的许多表达载体可商购获得(例如，GST蛋白)。编码本发明多肽的核酸分子能够克隆到这种表达载体中而使融合部分框内连接至多肽。

[0347] 分离的多肽能够从天然表达它的细胞中纯化，从已经被改变而表达它的细胞(重组的)进行纯化，或采用已知的蛋白合成方法进行合成。在一种实施方式中，多肽通过重组DNA技术产生。例如，将编码多肽的核酸分子克隆到表达载体中，引入到宿主细胞中的表达载体和多肽在宿主细胞中进行表达。然后，多肽就能够从细胞中通过合适的纯化方案采用标准的蛋白纯化技术而分离出来。

[0348] 一般而言，本发明的多肽能够采用人工识别的方法用作SDS-PAGE凝胶上或分子筛凝胶过滤柱上的分子量标记物。本发明的多肽能够用于产生抗体或引起免疫响应。多肽也能够用作试剂，例如标记物的试剂，在分析方法中定量检测多肽水平或其在生物流体中结合的分子(例如，受体或配体)。多肽也能够用作细胞或组织的标记物，其中相应的多肽在组织分化期间或在染病状态下优先表达或组成性地表达。多肽可以例如在相互作用陷阱分析法中用于分离对应的结合剂(例如，受体或配体)，并用于筛分这种结合相互作用的肽或小分子拮抗剂或激动剂。

[0349] 用作本发明中的治疗剂或其他方法中的蛋白的制备方法对技术人员而言是众所周知的。LOXL1蛋白或重组蛋白能够从合适的宿主中利用本领域已知的方法分离出来，或通过直接化学合成法来生产。人类LOXL1蛋白能够从表达蛋白的任何人体细胞中分离出来，包括采用用于表达LOXL1的表达框架转染的细胞。表达载体能够通过已知方法来使用，并包括用于所插入编码序列的转录和翻译的必要元件。表达载体的表达框架属于技术人员公知的范围，包括体外重组DNA技术、合成技术和体内基因重组。

[0350] 各种表达载体或载体/宿主系统能够用于表达编码LOXL1的序列。这些包括但不限于，微生物，如用抗菌素转化的细菌、质粒、或粘粒DNA表达载体；用酵母表达载体转化的酵母、用病毒表达载体(杆状病毒)感染的昆虫细胞体系、用病毒表达载体(例如，花椰菜花叶病毒，CaMV；烟草花叶病毒，TMV)或)或用细菌表达载体转化的植物细胞体系，或动物细胞体系。

[0351] 合适的控制元件或调节序列是那些载体-增强剂、启动子-的5′和4′非翻译区域，其与实施转录和翻译的宿主细胞蛋白相互作用。这种样的元件在其强度和特异性上是

不同的。因此，根据所用的载体体系和宿主，能够使用任何数量的合适转录和翻译元件，包括组成性和可诱导性启动子。例如，BLUESCRIPT 质粒的杂合体 lacZ 启动子可以用于细菌体系中，杆状病毒启动子能够用于昆虫细胞中，而植物细胞基因组（例如，热休克、二磷酸核酮糖氧合酶 / 羧化酶 (rubisco) 和存储蛋白基因）或植物病毒（例如，病毒启动子或前导序列）衍生的启动子和增强子能够被克隆到载体中。在哺乳动物体系中，哺乳动物基因或哺乳动物病毒的启动子是优选的。

[0352] 可以根据宿主细胞调节所插入序列的表达或按所需模式处理表达蛋白（例如，LOXL1）的能力来选择宿主细胞这种多肽的修饰包括糖基化作用，但也可以包括乙酰基化作用、羧基化作用、磷酰基化作用、脂质化作用和酰基化作用。翻译后修饰将多肽切成“前”或“预前”形式，也能够用于辅助正确地插入、折叠和 / 或功能。不同的宿主细胞具有翻译后活性的特异性细胞机制和特性机制（例如，CHO、HeLa、MDCHK、HEK293、WI38），并且可以从商购来源获得。这些能够根据技术人员认为合适的方式来选择以确保选择的宿主细胞体系中外源蛋白的正确修饰和加工。

[0353] 对于长期高产的重组蛋白生产而言，稳定的表达是优选的，这能够通过已知的方法实现。例如，能够采用含有病毒源或拷贝和 / 或内生表达元件和在相同的或独立地的载体上的可选择的标记物基因的表达载体来转化稳定表达 LOXL1 的细胞系。组织培养技术能够根据适合使用的每一种细胞类型而用于增殖稳定转化的细胞。可以采用各种选择系统，如单纯疱疹病毒胸腺嘧啶激酶和腺嘌呤磷酸核糖转移酶基因。而且，可以选择其用于抗代谢物、抗生素或除草剂抗性。能够采用的可见标记物包括花青素、β-葡糖醛酸糖苷酶和其底物 GUS、以及荧光素酶和其底物萤光素，以用于识别转化体并定量化暂时或稳定的蛋白表达的量。

[0354] 表达的蛋白能够采用已知的技术，包括高效液相色谱 (HPLC) 离子交换色谱、体积排阻色谱、亲合色谱、凝胶电泳或其他技术人员可以利用的合适方法进行分离和纯化（参见，例如，CurrentProtocols in Protein Science, John Wiley & Sons(2007) ;ISBN：978-0-471-11184-9)。

[0355] 纯化的蛋白能够直接给药或在可以可选地以含药物载体和 / 或赋形剂的药物组合物的形式给药。

[0356] 抗体

[0357] 本发明还提供了特异性地结合 LOXL1 的一种形式而不结合该蛋白的其他形式的多克隆抗体和 / 或单克隆抗体。还提供了结合部分变异或含有多态位点或位置的参照基因产物的抗体。如本文中所使用的，术语“抗体”是指免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的免疫活性部分，即含有特异性地结合抗原的抗原结合位点的分子。特异性地结合至本发明多肽的分子是特异性地结合至那多肽或其片段，但是基本不结合样品，例如其他天然含有多肽的生物样品中其他分子的分子。免疫球蛋白分子的免疫活性部分的实例包括 F(ab) 和 $F(ab')_2$ 片段，其能够通过用酶（如胃蛋白酶）处理的抗体而产生。本发明提供了结合至本发明多肽例如，LOXL1 的多克隆抗体和单克隆抗体。如本文中所使用的，术语“单克隆抗体”或“单克隆抗体组合物”是指仅含有一种能够与本发明多肽特定抗原决定基进行免疫反应的抗原结合位点的抗体分子群。因此，单克隆抗体组合物对与之发生免疫反应的本发明特定多肽通常展示出单一结合亲合性。

[0358] 多克隆抗体能够如上述通过用所需免疫原，例如本发明的多肽或其片段免疫合适受治疗者来制备。抗体在免疫的受治疗者中的滴度能够随时间通过标准技术如采用使用固定多肽的酶连接免疫吸附剂分析(ELISA)进行监控。如果需要的话，针对该多肽的抗体分子能够从哺乳动物中（例如，从血样中）分离出来而进一步通过公知的技术进行纯化，如蛋白A色谱法以获得IgG部分。在免疫后的合适时间，例如当抗体滴度最高时，获得从受治疗者能够产生抗体的细胞并用于采用标准技术如最初由文献Kohler和Milstein，Nature 256：495-497(1975)描述的杂交瘤技术、人B细胞杂交瘤技术(Kozbor et al.，Immunol. Today 4：72(1983))、EBV-杂交瘤技术(Cole et al.，Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy，Alan R. Liss，1985，Inc.，pp. 77-96)或三源杂交瘤技术来制备单克隆抗体。生产杂交瘤的技术是众所周知的（一般参见Current Protocols inImmunology(1994)Coligan et al.，(eds.)John Wiley & Sons，Inc.，New York，NY)。简而言之，永生化细胞系（典型地是骨髓瘤）融合至源于用上述免疫原免疫的哺乳动物的淋巴细胞（典型地是脾细胞），而所得杂交瘤细胞的培养基上清液经过筛选而识别产生结合本发明多肽的单克隆抗体的杂交瘤。

[0359] 任何用于融合淋巴细胞和永生化细胞系的许多熟知方案都能用于产生本发明多肽的单克隆抗体的目的（参见，例如，CurrentProtocols in Immunology，supra；Galfre et al.，Nature 266：55052(1977)；R. H. Kenneth，in Monoclonal Antibodies：A New Dimension InBiological Analyses，Plenum Publishing Corp.，New York，New York(1980)；和Lerner，Yale J. Biol. Med. 54：387-402(1981))。而且，普通技术人员将会理解，这种方法存在许多也能使用的变体。

[0360] 制备单克隆抗体-分泌的杂交瘤，本发明多肽的单克隆抗体的可替代物能够通过用该多肽筛选重组的组合免疫球蛋白文库（例如，抗体噬菌体展示文库）进行识别和分离，并由此分离出结合多肽的免疫球蛋白文库成员。产生和筛选噬菌体展示文库的试剂盒可以商购获得（例如，the Pharmacia Recombinant Phage Antibody System，Catalog No. 27-9400-01；和the Stratagene SurfZAP™ Phage DisplayKit，分类编号240612)。另外，特别适用于产生和筛选抗体展示库的方法和试剂的实例，可以在例如美国专利5,223,409；PCT公开WO 92/18619；WO 91/17271；WO 92/20791；WO 92/15679；WO93/01288；WO 92/01047；WO 92/09690；WO 90/02809；Fuchs et al.，Bio/Technology 9：1370-1372(1991)；Hay et al.，Hum. Antibod. Hybridomas 3：81-85(1992)；Huse et al.，Science 246：1275-1281(1989)；和Griffiths et al.，EMBO J. 12：725-734(1993)这些文献中找到。

[0361] 另外，能够采用标准重组DNA技术来制备重组抗体，如嵌合抗体和人源化单克隆抗体，其既包含人类部分又包含非人类部分，它们都属于本发明的范围。这种嵌合抗体和人源化的单克隆抗体能够通过本领域已知的重组DNA技术来生产。

[0362] 一般而言，本发明的抗体（例如，单克隆抗体）能够用于通过标准技术如亲和色谱或免疫沉淀法分离本发明的多肽。多肽特异性抗体能够有助于细胞中天然多肽和在宿主细胞中表达的重组生产的多肽的纯化。而且，本发明多肽特异性的抗体能够用于检测该多肽（例如，在细胞溶解产物、细胞上清液、或组织样品中）来评价该多肽表达的丰度和模式。抗体能够作为临床试验过程中的组成部分而诊断性地用于监控组织中蛋白的水平，例如，用

于检测所给定的治疗方案的效能。抗体能够结合于可检测的物质而有助于其检测。可检测物质的实例包括各种酶、辅基、荧光物质，发光物质，生物发光物质，以及放射活性物质。合适的酶的实例包括辣根过氧化物酶、碱性磷酸酯酶、β-半乳糖苷酶、乙酰胆碱酯酶；合适的辅基复合物的实例包括抗生蛋白链菌素/抗生素和抗生物素蛋白/抗生素；合适的荧光物质的实例包括伞形酮、荧光素、荧光素异硫氰酸酯、若丹明、二氯三嗪基-胺荧光素、丹磺酰氯或藻红蛋白；发光物质的实例包括鲁米诺；生物发光物质的实例包括荧光素酶、虫萤光素、和发光蛋白；且合适的放射活性物质的实例包括 ^{125}I、^{131}I、^{35}S 或 ^{3}H。

[0363] 抗体也可以用于药物基因组学分析。在这种实施方式中，对抗由根据本发明的核酸编码的变异蛋白，如由含有本发明至少一种多态性标记物的核酸编码的变异蛋白的抗体，能够用于识别需要修饰治疗方式的个体。

[0364] 此外，抗体能够适用于评价变异蛋白在疾病状态下的表达，如在疾病的活性状态下，或在具有有关该蛋白(例如，LOXL1)功能的疾病，尤其是 XFS 和/或青光眼易感体质的个体中。特异于本发明变异蛋白(例如，LOXL1 的变异体)的抗体，是由含有如本文中所述的至少一种多态性标记物或单体型的核酸编码的，能够用于筛选存在变异蛋白，例如用于筛选由存在变异蛋白指示的 XFS 和/或青光眼易感体质。

[0365] 抗体能够用于其他方法中。因此，抗体适用于结合通过电泳淌度、等电点、胰蛋白酶的或其他蛋白酶消化的分析法而作为评价蛋白如本发明的变异蛋白的诊断工具，或适用于本领域中技术人员已知的其他物理分析法。抗体也可以用于组织分型中。在一种这样的实施方式中，特异性变异蛋白已经关联于特异性组织类型中的表达，然后特异于变异蛋白的抗体就能够用于识别特异性的组织类型。

[0366] 包括变异蛋白的蛋白的亚细胞定位也能够利用抗体来确定，并且能够应用于评价各种组织中的细胞中蛋白的异常亚细胞定位。这种用途能够应用于遗传测试，而且也适用于监控特定的治疗方式。在其中治疗针对校正变异蛋白的表达水平或存在，或异常组织分布，或变异蛋白的发育表达的情况下，特异于变体蛋白或其片段的抗体能够用于监控治疗的疗效。

[0367] 抗体进一步适用于抑制变异蛋白功能，例如通过阻断变异蛋白(例如，LOXL1 变异蛋白，如本文中所述，例如，R141 G153 变异体)结合至结合分子或伴侣。这种用途也能够适用于其中治疗涉及抑制变异蛋白功能的治疗环境中。例如，抗体能够适用于阻断或竞争性地抑制结合作用，由此调节(即，激活或抵消)蛋白活性。抗体能够针对抗含特异性功能所需位点的特异性蛋白片段或对抗与细胞或细胞膜有关的完整蛋白来制备。对于体内给药，抗体可以与另外的治疗性有效负载(payload)如放射性核素、酶、免疫原性抗原决定基或细胞毒性剂，包括细菌毒素(白喉或植物毒素，如蓖麻毒)相连接。抗体或其片段的体内半衰期可以根据 PEG 化(pegylation)通过连接至聚乙二醇而提高。

[0368] 本发明进一步涉及在本文中描述的方法中使用抗体的试剂盒。这包括但不限于，用于检测试验样品中存在变异蛋白的试剂盒。一种优选的实施方式包括用于检测生物样品中变异蛋白的抗体，如标记物的或可标记物的抗体和化合物或药剂，用于检测样品中变异蛋白的量或存在和/或不存在的工具，以及用于将样品中的变异蛋白与标准进行比较的工具，以及该试剂盒的使用说明书。

[0369] 药物组合物

[0370] 本发明还涉及包含本文中所述药剂的药物组合物，尤其是编码 LOXL1 的核苷酸；本文中所述的 LOXL1 多肽（例如，SEQ ID NO：85 及其变异体）；抗体；和/或改变（例如，增强或抑制）LOXL1 基因表达或本文中所述的 LOXL1 多肽活性的药剂。例如，LOXL1 多肽、LOXL1 蛋白、改变 LOXL1 基因表达的药剂、或 LOXL1 结合剂或结合伴侣、片段、融合蛋白或其产物、或核苷酸或包含本发明核苷酸的核酸框架（载体）、或改变 LOXL1 多肽活性的药剂，能够与生理上可接受的载体或赋形剂配制而制备成药物组合物。载体和组合物是无菌消毒的。制剂应该适合给药方式。

[0371] 合适药物载体包括但不限于，水、盐溶液（例如，NaCl）、盐水、缓冲盐水、醇、甘油、乙醇、阿拉伯胶、植物油、苄醇、聚乙二醇、凝胶、碳水化合物如乳糖、多糖或淀粉、右旋糖、硬脂酸镁、滑石、硅酸、粘性石蜡、芳香油、脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等，以及它们的组合。如果需要的话，可以将药物制剂与助剂混合，例如，润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂、调味剂和/或芳香物质等不会不良地与活性物质反应的物质。

[0372] 如果需要的话，该组合物也可以含有少量的润湿剂或乳化剂、或 pH 缓冲剂。该组合物可以是液体溶液、悬混剂、乳剂、片剂、丸剂、胶囊剂、缓释制剂、或粉剂。该组合物能够采用传统的粘结剂和载体如甘油三酯配制成栓剂。口服制剂能够包括标准的载体如药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、糖精酸钠、纤维素、碳酸镁等。

[0373] 引入这些组合物的方法包括但不限于，皮内、肌肉内、腹膜内、眼内、静脉内、皮下、局部施用、口服和鼻内。其他合适的引入方法也可以包括基因疗法（如以下所述）、可再充电的或生物降解装置、离子加速装置（“基因枪”）和缓释聚合装置。本发明的药物组合物也可以作为与其他药剂的组合疗法的部分进行给药。

[0374] 组合物能够根据适用于向人类给药的药物组合物的常规方法来配制。例如，用于静脉注射给药的组合物典型地是无菌等渗含水缓冲液的溶液。必要时，该组合物也可以包括增溶剂和局部麻醉剂以缓解注射位置的疼痛。一般而言，这些成分可以分开供给或以单位剂量形式一起混合，例如作为气密性密封容器如安瓿瓶或指示活性剂量的药囊(sachette) 中的冻干粉末或无水浓缩物。在组合物通过灌注给药的情况下，可以将其与含有无菌药用水、盐水或葡萄糖/水的灌输瓶进行分装。当组合物通过注射给药的情况下，能够提供注射用的无菌水或盐水的安瓿瓶而在给药之前将这些成分混合。

[0375] 对于局部施用，可以使用不可喷雾的形式、包含与局部施用相容并优选具有比水的动态粘滞度大的载体的半固体或固体形式。合适的制剂包括但不限于，溶液、混悬剂、乳剂、霜剂、油膏剂、粉剂、灌肠剂、洗剂、溶胶、搽剂、软膏剂、气雾剂等，如果需要的话，其与消毒的或与助剂混合，例如，防腐剂、稳定剂、润湿剂、缓冲剂或影响渗透压的盐等。可以将该药剂引入到美容制剂中。对于局部施用，可喷雾的气溶胶制剂也是适合的，其中活性成分，优选结合固体或液体惰性载体物质，并包装于塑料挤瓶或与加压挥发性物质，通常是气态推进剂如压缩空气的掺混物进行包装。

[0376] 本文中所描述的药剂能够作为中性或盐形式配制。药用盐包括那些与游离氨基形成的盐，如那些衍生自盐酸、磷酸、乙酸、草酸、酒石酸等的盐、以及那些与游离羧基形成的盐，例如那些衍生自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙、氢氧化铁、异丙胺、三乙胺、2- 乙胺基乙醇、组氨酸、普鲁卡因等的盐。

[0377] 药剂以治疗有效剂量进行给药。药剂在治疗特定疾病或病症中的治疗有效剂量的量将根据该病症或疾病的性质来确定,并且能够通过标准的临床技术来确定。另外,体外或体内化验可以可选地用于辅助确定最佳的剂量范围。制剂中适用的精确剂量将还取决于给药途径,以及 XFS 和 / 或青光眼的严重程度,并且应该根据医师的判断和每一位患者的病况来决定。有效剂量可以从来自于体外或动物模型试验体系的剂量响应曲线而推知。

[0378] 本发明也提供了含有用本发明的药物组合物的一种或多种成分填充的一个或多个容器的药物包装或试剂盒。可选地,这种容器可以与通过规范药物和生物产品生产、使用和销售的政府代理机构规定形式的通告有关,这种通告反映了用于人类给药的销售品的生产、使用的机构批准。该药物包装或试剂盒可以具有关于给药方式、给药顺序(例如,分开地、按序地、或同时地)等的信息标识。药物包装和试剂盒也可以包含提醒患者服药的装置。该药物包装或试剂盒可以是组合疗法的单个单位剂量,或者可以是多个单位剂量形式。具体而言,药剂可以是可分开的、一起混合的组合形式存在于单个药瓶或片剂中。将药剂装在泡罩包装或其他分散装置中是优选的。为了实现本发明的目的,单位剂量倾向于意指根据每一种药物的个体药物代谢动力学而在标准时间段内以 FDA 批准的剂量给药的剂量。

[0379] 治疗方法

[0380] 本发明包括利用 LOXL1 治疗药剂治疗(预防和 / 或治疗)XFS 和 / 或青光眼或 XFS 和 / 或青光眼易感性的方法,尤其是剥脱性青光眼,如本文中所述的目标人群中的个体。"LOXL1 治疗药剂"是改变(例如,增强或抑制)LOXL1 多肽(酶活性)和 / 或 LOXL1 基因表达的药剂,如本文中所述的(例如 LOXL1 激动剂或拮抗剂)。LOXL1 治疗药剂能够通过各种方式,例如通过提供另外的 LOXL1 多肽或通过上调 LOXL1 多肽的转录或翻译;通过改变 LOXL1 多肽的翻译后修饰;通过改变 LOXL1 剪接变异的转录;或通过用 LOXL1 多肽活性(例如通过结合至 LOXL1 多肽)干涉,或通过下调 LOXL1 基因的转录或翻译而改变 LOXL1 多肽活性或核酸表达。

[0381] 具体而言,本发明涉及治疗 XFS 和 / 或青光眼或 XFS 和 / 或青光眼易感性(例如,对于如本文中描述的风险人群中的个体)的方法。

[0382] 代表性的 LOXL1 治疗药剂包括以下成分:

[0383] 本文中所述的核酸或其片段或衍生物,尤其是本文中描述的编码 LOXL1 多肽的核苷酸和包含这种核酸的载体(例如,基因、cDNA、和 / 或 mRNA、双链干扰 RNA、编码 LOXL1 多肽的核酸或其片段或衍生物、或寡核苷酸;例如可选地含有表 4 或表 6a 中所示的至少一种多态性或其片段或衍生物的 SEQ ID NO:84 或其片段),反义核酸或小的双链干扰 RNA;

[0384] 本文中所述的多肽(例如,SEQ ID NO:85、和 / 或其他由 LOXL1 编码的剪接变异、或其片段或衍生物),可选地含有表 6a 中所列出的至少一个氨基酸置换,如 R141L 和 / 或 G135D;

[0385] 其他多肽(例如,LOXL1- 相互作用的蛋白);LOXL1 结合剂;肽模拟物;融合蛋白或其前药;抗体(例如,突变 LOXL1 多肽的抗体,或未突变 LOXL1 多肽的抗体,或由 LOXL1 编码的特定剪接变异的抗体,如上所述);核酶;其他小分子;

[0386] 和改变(例如,抑制或抵消)LOXL1 基因表达或多肽活性,或调节 LOXL1 剪接变异(例如影响剪接变异表达,或影响表达的每一剪接变异的量)的其他药剂。

[0387] 如果需要的话,可以同时使用多于一种的 LOXL1 治疗药剂。

[0388] LOXL1 治疗药剂(其为一种核酸)适用于治疗 XFS 和/或青光眼。本文中所使用的术语“治疗”是指不仅改善与该疾病相关的症状,而且也包括预防或延迟疾病的发作,并且还包括降低疾病症状的严重程度或频率、预防或延迟该疾病或病症的二次发作(secondepisode)的发生;和/或降低疾病或症状的症状的严重程度或频率。该疗法经设计而改变(例如,抑制或增强)、替代或补充个体中 LOXL1 多肽的活性。例如,可以给予 LOXL1 治疗药剂以上调或提高 LOXL1 基因或 LOXL1 特异性剪接变异的表达或可用度,或相反地,下调或降低 LOXL1 基因或 LOXL1 特异性剪接变异的表达或可用度。上调或提高天然 LOXL1 基因或特异性剪接变异的表达或可用度能够干涉或补偿缺失基因或另一剪接变异的表达或活性;下调或降低天然 LOXL1 基因或特异性剪接变异的表达或可用度能够使缺失基因或特定剪接变异的表达或活性最小化,并由此使缺失基因或特定剪接变异的影响最小化。

[0389] LOXL1 治疗药剂以治疗有效剂量(即,足以治疗该病的剂量,例如,通过改善与该病有关症状、预防或延迟该病的发作、和/或也将降低该疾病的症状的严重度或频率)给药。治疗特定个体疾病或病症的治疗有效的剂量将取决于该疾病的症状和严重程度,并且能够通过标准的临床技术来确定。另外,可以可选地利用体外或体内化验以有助于确定最佳的剂量范围。在制剂中所采用的精确剂量也将依赖于给药的途径、疾病或病症的严重程度,并且应该根据医师的判断和每一位患者的病况来确定。有效剂量可以由来自于体外或动物模型试验系统的剂量响应曲线而推知。

[0390] 在一种实施方式中,本发明的核酸(例如,编码 LOXL1 多肽的核酸,如 SEQ ID NO:85,其可以可选地含有表 4 或表 6a 中所示的至少一种多态性)可以单独使用或如上文述以药物组合物的形式使用。例如,编码 LOXL1 多肽的 LOXL1 或 cDNA 可将其自身引入细胞,或将其包含于载体内而引入细胞(体外或体内),以使细胞产生天然的 LOXL1 多肽。如果必要的话,将用基因或 cDNA 或含有基因或 cDNA 的载体转化的细胞引入(或重新引入)到该病侵袭的个体中。因此,本质上缺乏天然 LOXL1 表达和活性,或具有突变 LOXL1 表达和活性,或具有与疾病相关的 LOXL1 剪接变异的表达的细胞能够经过设计以表达 LOXL1 多肽或 LOXL1 多肽的活性片段(或 LOXL1 多肽的不同变异体)。在另一种实施方式中,可将编码 LOXL1 多肽的核酸,或其活性片段或衍生物引入到表达载体,如病毒载体中,并将该载体引入到动物体内的合适细胞中。可以使用其他基因转移体系,包括病毒或非病毒转移体系。可替代地,也可以使用非病毒基因转移方法,如磷酸钙共沉淀法、机械技术(例如,微注射,例如,眼内注射);经由脂质体的膜融合介导转移;或直接 DNA 摄取。

[0391] 可替代地,在本发明的另一种实施方式中,本发明的核酸;与本发明的核酸互补的核酸;或这种核酸的部分(例如下文所述的寡核苷酸)能够使用于“反义”疗法,其中给予或原位产生特异性地杂交至 LOXL1 的 mRNA 和/或基因组 DNA 的核酸(例如,寡核苷酸)。特异性地杂交至 LOXL1 的 mRNA 和/或 DNA 的反义核酸例如通过抑制翻译和/或转录而抑制 LOXL1 多肽的表达。反义核酸的结合能够通过常规的碱基对互配能力,或例如,在结合至 DNA 双链体的情况下,通过双螺旋的大沟(major groove)中的特异性相互作用来实现。

[0392] 本发明的反义框架能够例如与上述的表达质粒那样进行递送。当该质粒在细胞中转录时,其产生的 RNA 互补于部分 mRNA 和/或编码 LOXL1 多肽的 DNA。可替代地,反义框架可以是在生物体外产生并引入到细胞中的寡核苷酸探针;然后其通过与 mRNA 和/或 LOXL1 的基因组 DNA 杂交而抑制表达。在一种实施方式中,寡核苷酸探针是耐内生核酶,例如核酸

外切酶和/或核酸内切酶的修饰寡核苷酸,从而使得其在体内具有稳定性。适用于反义寡核苷酸的典型核酸分子有 DNA 的氨基磷酸酯、磷硫酰和磷酸甲酯类似物(也参见,美国专利 5,176,996;5,264,564;和 5,256,775)。另外,还描述了构建适用于反义疗法的寡聚物的一般方法,例如文献 Van derKrol et al.((1988)Biotechniques 6:958-976);和 Stein et al.((1988)Cancer Res 48:2659-2668)。对于反义 DNA,优选衍生于翻译初始位点,例如在 LOXL1 序列的 -10 ~ +10 之间的寡脱氧核糖核苷酸。

[0393] 为了实施反义疗法,寡核苷酸(mRNA,cDNA 或 DNA)经设计而互补于编码 LOXL1 的 mRNA。反义寡核苷酸结合至 LOXL1mRNA 转录物并阻止翻译。尽管优选绝对互补性,但是其不是必需的。正如本文中所述的,序列"互补"于部分 RNA 是指序列具有足够的互补性而能够与 RNA 杂交形成稳定的双链体;在双链反义核酸的情况下,由此可以对双链体 DNA 的单链进行检测,或可以分析三倍体的形成。杂交能力取决于互补的程度和反义核酸的长度,正如以上的详细描述。一般而言,杂交核酸越长,其可以含有的与 RNA 的碱基错配就越多但仍然形成稳定的双链体(或三倍体,有可能是这样的情况)。本领域技术人员能够通过使用标准的方法来确定错配的可承受程度。反义疗法中所使用的寡核苷酸可以是单链或双链的 DNA、RNA,或其嵌合混合物或衍生物或它们的修饰版本。该寡核苷酸能够例如在碱基部分、糖部分,或磷酸酯骨架处进行修饰,以改进分子稳定性、杂交等。该寡核苷酸能够包括其他附加基团如肽(例如,用于体内靶向宿主细胞受体),或促进穿过细胞膜运输(参见,例如,Letsinger et al.(1989)Proc.Natl.Acad.Sci.USA86:6553-6556;Lemaitre et al.,(1987),Proc.Natl.Acad.Sci.USA 84:648-652;PCT 国际出版物 WO88/09810)或血脑屏障(参见,例如,PCT 国际出版物 WO89/10134)的试剂、或启动杂交的裂解剂(参见,例如,Krol et al.(1988)BioTechniques 6:958-976)或插入剂(参见,例如,Zon,(1988),Pharm.Res.5:539-549)。为此,寡核苷酸可以共轭配对至另一分子(例如,肽、杂交启动交联剂、运输剂、启动杂交的裂解剂)。

[0394] 反义分子被递送至体内表达 LOXL1 的细胞。许多方法都能够用于向细胞递送反义 DNA 或 RNA;例如,能够将反义分子直接注入到组织位点,或将修饰的反义分子设计为靶向所需的细胞(例如,反义连接于肽或特异性结合受体的抗体或在靶细胞表面表达的抗原)以系统性地给药。可替代地,在另一种实施方式中,利用重组 DNA 结构,其中反义寡核苷酸置于强启动子(例如,polIII 或 polII)的控制之下。使用这种转染患者靶细胞的结构会导致与内源性 LOXL1 转录物形成互补碱基对并由此阻止 LOXL1 mRNA 翻译的足量单链 RNA 的转录。例如,载体能够体内引入而使之被细胞摄取并引导反义 RNA 的转录。只要这种载体能够转录产生所需的反义 RNA,其就能够保持游离基因(episomal)或发生染色体地整合。这样的载体能够通过本领域的重组 DNA 技术方法标准方法和上述的方法进行构建。例如,质粒、粘粒、YAC 或病毒载体能够用于制备能够直接引入到组织位点的重组 DNA 结构。可替代地,使用病毒载体以选择性地感染所需的组织,在这种情况下,给药可以通过另一途径(例如,系统性的途径)完成。

[0395] 正如本文中详细描述的,也可以通过 RNA 干涉通过给予靶蛋白活性的 RNA 抑制剂来实施调节 LOXL1 表达的方法。由此,给予 siRNA 而诱导基因沉默也属于调节 LOXL1 表达的本发明方法的范围。

[0396] 内源性 LOXL1 表达也能够通过采用靶向同源性重组而钝化或"敲除"LOXL1

或其启动子（例如，参见，Smithies et al.(1985)Nature317 :230-234 ;Thomas & Capecchi(1987)Cell 51 :503-512 ;Thompsonet al.(1989)Cell 5 :313-321) 而降低。例如，可以使用通过同源于内源性 LOXL1（或 LOXL1 的编码区或调节区）的通过 DNA 同源物侧接于该内源性 LOXL1 的突变的非功能性 LOXL1（或完全不相关的 DNA 序列）来转染体内表达 LOXL1 的细胞，无论其是否具有可选择的标记物和 / 或阴性可选择的标记物。DNA 结构经由靶向同源性重组的插入导致 LOXL1 的失活。如上文所描述的，重组 DNA 结构能够直接给予或利用合适的载体在体内靶向于所需的位点。可替代地，非突变 LOXL1 的表达能够利用类似的方法来提高 :靶向同源性重组能够用于插入含有非突变功能性 LOXL1（例如，具有 SEQ ID NO :84 的基因，其可以可选地包含如表 4 和表 6a 中所示的至少一种多态性）的 DNA 结构，或其部分，而代替细胞中的突变 LOXL1，如上文所述。在另一种实施方式中，靶向同源性重组能够用于插入包含不同于细胞中现存的 LOXL1 多肽的 LOXL1 多肽变异体的编码核酸的 DNA 结构。

[0397] 可替代地，内源性 LOXL1 表达能够通过靶向互补于 LOXL1 调节区（即，LOXL1 启动子和 / 或增强子）的脱氧核糖核苷酸序列以形成防止 LOXL1 在体内靶细胞中发生转录的三螺旋结构而降低（一般参见，Helene，C.(1991)Anticancer Drug Des.,6(6) :569-84 ; Helene，C.，et al.(1992)Ann，N.Y.Acad.Sci.,660 :27-36 ； 和 Maher，L.J.(1992) Bioassays 14(12) :807-15)。同样，本文中所述的反义结构，能够通过抵消一种 LOXL1 蛋白的正常生物活性而应用于组织的处理 (manipulation)，例如组织分化，包括体内的和体外组织培养。而且，反义技术（例如，微注射反应分子，或用转录物是有关 LOXL1mRNA 或基因序列反义的质粒进行转染）能够用于研究 LOXL1 在发育事件上的作用，以及 LOXL1 在成人组织中的正常细胞功能。这种技术能够应用于细胞培养中，但是也能够用于转基因动物的产生。

[0398] 在本发明的另一种实施方式中，其他如本文中所述的 LOXL1 治疗药剂也能够用于 XFS 和 / 或青光眼的治疗或预防。如上所述，这种治疗药剂能够以组合物的方式递送，或以其自身进行递送。它们能够系统性进行给药，或能够靶向于特定的组织。该治疗药剂能够通过各种方式生产，包括化学合成 ;重组生产 ;体内生产（例如转基因动物，如授予 Meade 等的美国专利 4,873,316)，例如，能够利用诸如本文中所描述方法的标准方法进行分离。

[0399] 也可以采用以上治疗方法的任意组合（例如，非突变 LOXL1 多肽结合靶向突变 LOXL1mRNA 的反义疗法的给药 ;由 LOXL1 编码的第一剪接变异结合靶向由 LOXL1 编码的第二剪接的反义疗法的给药）。

[0400] 计算机实施方面

[0401] 正如本领域的普通技术人员所理解的，本文中所描述的方法和信息，所有的或部分，能够作为计算机可执行指令在已知计算可读媒质上进行执行。例如，本文中描述的方法可以在硬件上执行。可替代地，该方法可以在例如存储于一个或多个内存或其他计算机可读媒质上的软件中和在一个或多个处理器上实施。如所知的，处理器可以与一个或多个控制器、计算单元和 / 或其他计算机系统的单元关联，或按所需而移植到固件中。如果在软件中执行，可以将程序存储于已知的任何计算机可读内存如 RAM、ROM、闪存、磁盘、光盘、或其他储存媒质中。类似地，这种软件可以经由任何已知的传输方法，包括例如通信信道如电话线、网络、无线连接等，或经由可传输媒质，如计算机可读盘、光驱等而传输

至计算装置。

[0402] 更一般地，并且正如本领域技术人员所理解的，以上描述的各步骤可以作为在硬件、固件、软件，或硬件、固件和 / 或软件的任意组合中执行的各种结构单元、操作单元、工具、模块和技术来实施。当在硬件中实施时，一些或所有结构单元、操作单元、技术等可以例如在常规集成电路 (IC)、应用专用集成电路 (ASIC)、场可编程逻辑阵列 (FPGA)、可编程逻辑阵列 (PLA) 等之上实施。

[0403] 当在软件中实施时，软件可以存储于任何已知的计算机可读媒质如磁盘、光盘，或其他储存媒质、储存于计算机 RAM 或 ROM 或闪存、处理器、硬盘驱动器、光盘驱动器、磁带机等。类似地，该软件可以经由已知的任何传输方法，包括例如在计算机可读磁盘或其他可传输计算机储存机制传输至用户或计算系统。

[0404] 图 6 举例说明了合适的计算系统环境 100 的一个实例，在该环境中要求所要求保护的方法的步骤和装置的系统是可以实施的。计算系统环境 100 仅仅是一种合适的计算系统环境的一个实例，而不应认为是暗示对权利要求的方法或装置的用途或或功能的范围的任何限制。计算环境 100 绝不应该解释为具有有关在示例性操作环境 100 中所图示的组件的任意之一或组合的任何依赖性或条件。

[0405] 所要求保护的方法的步骤和系统采用各种其他一般目的或专用目的计算系统环境或配置是可运行的。众所周知的适用于所要求保护的方法或系统的计算系统、环境、和 / 或配置的实例包括但不限于，个人计算机、服务器计算机、手提或便携式电脑装置、多处理器系统、微处理器基的系统、机顶盒、可编程的用户电子产品、网络 PC、微型计算机、大型计算机，包括任意以上系统或设备的分布式计算环境等。

[0406] 所要求保护的方法的步骤和系统可以描述于通过计算机执行的计算机可执行指令的一般内容中，如程序模块。一般而言，程序模块包括子程序、程序、对象、组件、数据结构等，而实施特定任务或执行特定的抽象数据类型。该方法和装置也可以在分布式计算环境中实施，其中通过采用通信网络连接的远程处理设备实施任务。在集成的和分布式的计算环境中，程序模块可以位于本地计算机和远程计算机存储媒质，包括记忆存储设备上。

[0407] 参照图 6，实施要求保护的方法的步骤和系统的示例性系统包括计算机 110 形式的一般目的的计算装置。计算机 110 的组件可以包括但不限于，处理单元 120、系统存储器 130、和将包括系统存储器耦接于处理单元 120 的系统总线 121。系统总线 121 可以是采用任何各种总线体系结构并包括存储总线或存储控制器、外围总线和局域总线的任几种类型的总线结构。例如但非限制性地，这种体系结构包括工业标准体系结构 (Industry Standard Architecture(ISA)) 总线、微通道体系结构 (Micro Channel Architecture(MCA)) 总线、增强 ISA(EISA) 总线、视频电子标准协会 (Video ElectronicsStandards Association(VESA)) 局域总线、和外围组件互联 (Peripheral Component Interconnect(PCI)) 总线也称为为 Mezzanine 总线。

[0408] 计算机 110 典型地包括各种计算机可读媒质。计算机可读媒质可以是任何能够通过计算机 110 访问的可利用媒质，包括易失性的和非易失性的媒质、可移动的和不可移动媒质。例如但非限制性地，计算机可读媒质可以包括计算机存储媒质和通信媒质。计算机存储媒质包括在用于储存信息如计算机可读指令、数据结构、程序模块或其他数据的任何

方法或技术中执行的易失性和非易失性的媒质、可移动的和不可移动媒质。计算机存储媒质包括但不限于，RAM、ROM、EEPROM、闪存或其他存储技术、CD-ROM、数字多功能光盘(DVD)或其他光盘存储器、磁带盒、磁带、磁盘存储器或其他磁存储器、或任何其他能够用于储存所需信息并能够通过计算机访问的媒质。通信媒质典型地实施计算机可读指令，数据结构，程序模块或其他在模块化数字信号如载波或其他传输机制中的数据，并包括任何信息递送媒质。术语“模块化数字信号”是指具有一个或多个其特性组或按照这种方式改变而在该信号中编码信息的信号。例如，而非限制性的，通信媒质包括电缆媒质如电缆网络或直接电缆连接，以及无线媒质如声音、RF、红外和其他无线媒质。

[0409] 以上的任意组合也应该包含在计算机可读媒质的范围内。

[0410] 系统存储器130包括以易失性和/或非易失性内存，如只读存储器(ROM)131和随机存取存储器(RAM)132的形式。基本输入/输出系统133(BIOS)，包括有助于如在启动期间传输计算机110中组件之间的信息的基本子程序，典型地存储于ROM 131中。RAM132典型地含有通过处理单元120直接可访问的和/或当前在处理单元120上运行的数据和/或程序模块。例如，而非限制性的，图6举例说明了操作系统134、应用程序135，其他程序模块和程序数据137。

[0411] 计算机110也可以包括其他可移动/固定的、易失性的/非易失性的计算机存储媒质。仅以举例的方式，图6举例说明了读取或写入至固定非易失性磁媒质的硬盘驱动器140、读取或写入至固定非易失性磁盘152的磁盘驱动器151、和读取或写入至固定非易失性光盘156如CD ROM或其他光学媒质的光盘驱动器155。其他能够在典型的运行环境中使用的可移动/固定，易失性的/非易失性计算机储存媒质包括但不限于，磁带盒、闪存卡、数字多功能光盘、数字视频磁带、固态RAM、固态ROM等。硬盘驱动器141典型地通过固定记忆接口如接口140连接至系统总线121，而磁盘驱动器151和光盘驱动器155典型地通过可移动记忆接口如接口150连接至系统总线121。

[0412] 以上讨论的和图6中举例说明的驱动器和其相关计算机存储媒质提供了计算机110的计算机可读指令、数据结构、程序模块和其他数据的储存。例如，在图6中，硬盘141被示出为储存操作系统144、应用程序145、其他程序模块146和程序数据147。应注意的是，这些组件可以与操作系统134、应用程序135、其他程序模块136、和程序数据137相同或不同。在这里对操作系统144、应用程序145、其他程序模块146和程序数据147给出了不同数字来举例说明它们至少是不同的复件。用户可以通过输入设备如键盘162和点击装置161，通常称为鼠标、光标运动球或触控板，来向计算机20输入指令和信息。其他输入设备(未示出)可以包括麦克风、操纵杆、游戏垫、圆盘式卫星电视天线、扫描仪等。这些和其他输入设备通过耦合于系统总线的用户输入接口160而连接至处理器单元120，但是也可以通过其他接口和总线结构如并行端口、游戏端口或通用串行总线(USB)进行连接。监视器191或其他类型的显示设备也能经由诸如视频接口190的接口连接至系统总线121。除了监视器之外，计算机也可以包括其他外围输出设备，如扬声器197和打印机196，这些设备可以通过输出外围接口190连接。

[0413] 计算机110可以在联网环境中采用逻辑连接至一台或多个远程计算机如远程计算机180而进行工作。远程计算机180可以是个人计算机、服务器、路由器、网络PC、点对点设备或其他常见的网络节点，而典型地包含许多或所有的以上与计算机110有关的组件，

尽管图 6 中仅举例说明了记忆存储设备 181。描述于图 6 中的逻辑连接包括本地局域网 (LAN)171 和广域网 (WAN)173,但也可以包括其他网络。这种网络环境在办公室、企业级计算机网络、内部网和互联网中是常见的。

[0414] 当用于 LAN 网络环境时,计算机 110 通过网络接口或适配器 170 连接至 LAN171。当用于 WAN 网络环境中时,计算机 110 典型地包括调制解调器 172 或其他用于搭建 WAN173 如因特网通信的设备。调制解调器 172,其可以是内部的或外部的,可以经由用于输入接口 160,或其他合适的机制连接到系统总线 121。在网络环境中,相对于计算机 110 描述的程序模块,或其部分,可以存储于远程记忆储存设备中。举例而言,而不限于,图 6 举例说明了驻留于内存设备 181 上的远程应用程序 185。应该理解到,所示网络连接是示例性的并且也可以使用其他建立计算机之间通信连接的方式。

[0415] 尽管前文中提出了本发明各种不同实施方式的详细描述,但是应该理解到,本发明的范围由在本文所附权利要求来限定。详细的描述将解释为仅仅是示例性的而并不是描述本发明每一可能实施方式,因为描述每一种可能实施方式是不现实的,即使需要也是不可能的。能够利用当前的技术或本专利申请日之后开发的技术是来实施各种可替代的实施方式,这仍将包括在本发明限定的权利要求的范围内。

[0416] 尽管风险评估系统和方法,以及其他组件,都已经按照优选在软件中实施的方式进行描述,但是它们可以在硬件、固件等中实施,而可以通过任何其他处理器实施。因此,本文中描述的组件可以在标准多用途 CPU 中或在专门设计的硬件或固件如专用集成电路 (ASIC) 或其他按需要的硬导线连接设备来实施,包括但不限于图 6 中的计算机上。当在软件上实施时,软件子程序可以储存于任何计算机可读记忆体如磁盘、激光盘、或其他储存媒质,在计算机或处理器的 RAM 或 ROM,在任何数据库中等。类似地,该软件可以经由任何已知的或所需的递送方法包括,例如,在计算机可读盘或其他可传输计算机存储基质或在通信信道如电话线,英特网,无线通信等(这可以是与经由传输存储媒质提供这种软件相同或可互换的)递送至用户或诊断系统。

[0417] 因此,许多修改和变体可以本文描述和举例说明的技术和结构中做出而不会超出本发明的精神和范围。因此,应该理解到,本文中描述的方法和装置仅仅示例性的,而不应构成对本发明范围的限制。

[0418] 本发明现在将通过以下非限制性实施例进行举例说明。

[0419] 实施例 1.

[0420] 患者同龄组

[0421] 剥脱性综合征 (XFS)(也被称为剥脱性综合征 (XFS))、和剥脱性青光眼 (XFG) 的诊断,按照先前文献 Jonasson et al. (Eye 17 :747-753(2003) 中的描述来完成。存在 XFS 通过在瞳孔缘或在晶状体前表面 (anterior lens surface) 上寻找典型的白色、绒毛状或粒状物质来证实。而且,在晶状体前囊膜上的中心遮蔽 (cental shield) 和/或周边带被认为是具有明确的 XFS,而如果他们也具有 POAG,则就认为他们患有 XFG。对于原发性开角型青光眼 (POAG) 的诊断标准可按照文献 Jonasson et al. (Eye 17 :747-753(2003) 中的描述进行。

[0422] 基因分型

[0423] 利用 Illumina 的 Infinium HumanHap300SNP 切片分析在单切片 (Illumina, San

Diego，CA，USA）上的约 317,000 个单核苷酸多态性（SNP）来实施诊断出患有青光眼、原发性开角型青光眼（POAG）、具有青光眼的 XFS 和没有青光眼的 XFS 的冰岛人个体，以及超过 14,000 例的对照人群的全基因组扫描。对于在其他病例 - 对照组中重复的 SNP 基因分型利用 Centaurus platform(Nanogen) 来实施。

[0424] 相关性分析的统计方法

[0425] 为了确定个体标记物的对疾病表型如冠脉疾病或心肌梗塞的相关性，我们采用了似然比检验计算标记物的每一等位基因的双面 P- 值。我们假设一个乘法模型（C.T.Falk，P.Rubinstein，Ann HumGenet 51(Pt 3)，227(1987)；J.D.Terwilliger，J.Ott，Hum Hered 42，337(1992)）计算相对风险（RR）和人群特异性风险（PAR）。为了阐明该区域内标记物之间的连锁不平衡，我们采用了 CEPHCaucasian HapMap 数据。我们采用 D′ 的标准定义（R.C.Lewontin，Genetics 50，757(1964)）并对于相关系数 r^2(W.G.Hill，A.Robertson，Genetics 60，615(1968 年 11 月)）计算了 SNP 对之间的 LD。对于冰岛人组，为了考虑一些个体相互有亲缘关系，我们根据通过冰岛人谱系模拟基因型或从所有在初始全基因组相关性扫描（引用）检验的 300,000 人的检验统计而获得检验统计的零统计（null statistic）。基因型型相对风险的无模型估计如下产生：相比于基因型 G_0 的基因型 G_1 的 RR，通过 $[n(G_1)/n(G_0)]/[m(G1)/m(G_0)]$ 进行估计，其中 n 和 m 分别表示患者和对照的基因型计数。不同组的结果采用 Mantel-Hanezel 模型（引述）合并，其中各组容许具有等位基因 / 基因型的不同人群频率，但是假设具有共同的相对风险。

[0426] 结果

[0427] 全基因组相关性研究

[0428] 我们成功地对 165 例冰岛人青光眼患者、78 例诊断患有原发性开角型青光眼（POAG）、60 例诊断患有 XFS 和青光眼的患者和 55 例诊断患有无青光眼的 XFS、以及 14474 例无已知 XFS 或青光眼病史的对照个体人群采用 Illumina 330K 芯片进行基因分型。我们实施了青光眼和 XFS 相关性的全基因组扫描，在成功基因分型的切片上的每一 SNP 进行了个别检测。

[0429] 我们发现，在染色体 15q24.1 上的一个标记物 rs2165241 显示出对青光眼（表 1；综合的青光眼）显著的相关性，优势度为约 2.35。

[0430] 既然其已经充分建立了 XFS 是发展青光眼的主要风险因子，我们决定分析表型明确的组，即（1）含有患有确证青光眼的个体组（综合的青光眼），(2) 含有诊断患有原发性开角型青光眼的个体的组（POAG），(3) 含有诊断患有 XFS（其中一些也患有青光眼）的个体的组（XFS+G），和（4）含有诊断患有 XFS 而无青光眼的个体的组（XFS）。分析这些组而使我们能够研究各种表型对所观察信号的相对分布。

[0431] 如表 1 中所示，在青光眼的表型中观察到的 OR 为 2.35，在 POGA 组中降低至 1.37。然而，在 XFS- 青光眼患者（XFG）组中观察到更高的 OR 为 3.50。这是在该表型组中影响最强的指征。在仅患有 XFS 的组中所观察的 OR 值 3.18，接近于在 XFG 组中的一样强，表明所观察到的影响主要源于 XFS，而在青光眼患者中通过 XFS- 青光眼表型发挥其影响作用。

[0432] rs2165241 标记物位于在染色体 15q24.1 上强连锁不平衡的小区域，此处标识为 LOXL1 LD 结构单元。在该区域的几个其他 SNPs 研究了对 XFS 的相关性，如表 2 中所示。这

些结果表明，包含 LOXL1 基因的染色体 15 上的该区域与 XFS 强烈相关。

[0433] 由于 rs2165241 风险 T- 等位基因在一般人群中十分相同 (47.3％的等位基因频率）且观察到非常高的 OR 值这个事实，该相关性的影响是显著的。因此，rs2165241 的 T 等位基因能够在欧洲人血统的个体中的一般人群中占了超过 37％的 XFS 病例。

[0434] LOXL1 基因的测序

[0435] LOXL1 基因的测序进行实施，而研究外显子、启动子区域或 3′ 未翻译区域中的变异是否能够存在所观察的 XFS 和青光眼相关性。从四个人群中的取样进行测序，每一人群 94 个样本：冰岛人对照、HapMap CEU 样本、冰岛人青光眼患者、和冰岛人 XFS 患者。对 5′ 序列约 1000bp，以及侧接每一外显子的 200bp 和 3′ 序列的 300bp 进行了评价。

[0436] 测序的结果如表 6 中所述。除了先前已知的 SNPs，我们确定了几个新的 SNPs，其中几个我们发现在该样品中是高度相关于 XFS。具体而言，两个 SNPs，SG15S209(rs8023330) 和 SG15S210(rs12441130) 发现是高度相关于 rs2165241(r^2 分别为 0.98 和 0.96)，对于 rs2165241 估计的优势度 (OR) 值甚至高高超过了现有发现值。

[0437] 表 1：15q24.1 对 XFS 和青光眼的相关性

[0438] 在冰岛人病例 - 对照组中显示出 SNP rs2165241 的风险等位基因对青光眼的相关性。结果独立地对于所有青光眼病例和原发性开角型青光眼 (POAG) 病例和假性 - 剥脱性青光眼病例 (XFG；诊断患有 XFS 和青光眼的个体）进行显示。结果也包括 Reykjavik Eye Study(RES) 的不存在青光眼的假性剥落病例的独立组结果。研究人群包括病例数 (n) 和对照数 (m)。结果包括 OR，95％置信区间 (CI) 和假设乘法模型计算的 P 值，以及对于杂合 (0X) 和纯合载体 (XX) 对比于不携带 (00) 风险的基因型特异性 OR。P 值和 CI 通过模拟而调节病例和对照的亲缘关系。

[0439]

	频率				基因型特异性 OR		
研究人群(n/m)	对照	病例	OR (95% CI)	P	00	0X (95% CI)	XX (95% CI)
综合的青光眼 (165/14474)	0.473	0.679	2.35 (1.87-2.97)	5.13E-13	1	1.56 (0.96-2.55)	4.55 (2.93-7.07)
POAG (78/14474)	0.473	0.551	1.37 (0.99-1.88)	0.055	1	1.18 (0.66-2.10)	1.82 (0.98-3.38)
XFG (60/14474)	0.473	0.758	3.50 (2.36-5.17)	3.56E-10	1	4.23 (1.52-11.75)	13.92 (5.91-32.83)
仅有 XFS (55/14474)	0.473	0.740	3.18 (2.12-4.76)	1.92E-08	1	2.04 (0.80-5.18)	7.76 (3.58-16.85)

[0440] 表 2：对于在 LOXL1 区域内另外标记物的 XFS 相关性

[0441] 所示的是对于 10 个位于 LOXL1 基因的 SNPs，包括 rs2165241 的剥脱性综合征 (XFS) 相关性。相关性是对于 115 个 XFS 病例的合并组 vs. 14474 个对照进行计算的。结果包括对于病例和对照中的每一 SNP 频率，OR，95％ CI 和假设乘法模型计算的 P- 值。结果也包括了每一另外的标记物和风险 SNP rs2165241 之间的相关系数 r^2。

[0442]

SNP	等位基因	r^2 [a]	频率 对照	病例	OR (95% CI)	*P*
rs2165241	T	-	0.473	0.750	3.34 (2.52-4.43)	6.78E-17
rs4337252	G	0.97	0.492	0.769	3.42 (2.57-4.57)	6.25E-17
rs2028386	C	0.96	0.489	0.768	3.45 (2.59-4.60)	3.33E-17
rs750460	T	0.77	0.457	0.728	3.18 (2.40-4.20)	5.65E-16
rs4243042	T	0.77	0.457	0.728	3.18 (2.40-4.20)	5.24E-16
rs12440667	T	0.75	0.461	0.729	3.15 (2.38-4.17)	1.23E-15
rs1992314	C	0.48	0.655	0.819	2.34 (1.72-3.19)	7.88E-08
rs893817	A	0.36	0.633	0.790	2.16 (1.60-2.91)	4.92E-07
rs4461027	C	0.31	0.392	0.536	1.78 (1.37-2.32)	1.61E-05
rs2304719	C	0.28	0.695	0.873	2.97 (2.11-4.19)	5.63E-10

[0443] [a] 基于 HapMap CEU 数据而与标记物 rs2165241 的相关性

[0444] 表 3 :与 rs2165241 相关的标记物

[0445] 在 15q24.1 上区域 71.8 ～ 72.2Mb 中的所有 SNP(基于 HapMapv22 CEU 数据集)是风险标记物 rs2165241 处(以粗体指示)相关的，$r^2 \geq 0.2$。该表中包括了 rs2165241 相关性的两个测量值 :D' 和 r^2，都是由 HapMap CEU 数据集估算而得到。

[0446]

SNP	位置 [a]	*D'*	r^2
rs4886467	71914630	0.56	0.28
rs4261482	71916249	0.87	0.22
rs4461027	71927365	0.61	0.31
rs4886761	71931368	0.61	0.31
rs2165241	71938019	-	-
rs1992314	71939584	1.00	0.48
rs4886776	71940813	1.00	0.48
rs2028386	71942525	1.00	0.96
rs4337252	71942582	1.00	0.97
rs2028387	71942854	1.00	0.47
rs4077284	71944208	0.81	0.36
rs893816	71944281	1.00	0.48
rs4886782	71944627	1.00	0.56
rs893817	71944882	0.81	0.36
rs893818	71945012	1.00	0.48
rs893820	71945420	1.00	0.47
rs12440667	71947256	0.92	0.75
rs2304719	71951317	1.00	0.28
rs750460	71957323	0.96	0.77
rs4243042	71957441	0.96	0.77
rs12437465	71959063	0.92	0.58

[0447] [a]NCBI 构架 34 中染色体 16 上碱基对位置

[0448] [b] 与 SNP rs2165241 的相关系数，D′ 和 r^2。

[0449] 表 4. 染色体 15 上 LOXL1 LD 结构单元内的多态性 SNP 标记物

[0450] 所示的是标记物名(公用的 rs- 名，多态性的核苷酸碱基变化，多态性的位置(基于 NCBI Build 34 的坐标)，按照所列 (+ 或 -) 的多态性的链)，和在 SEQ ID NO :84 中的多态

性位置。

[0451]

标记物	碱基变化	chr15	位置	链	SEQ ID NO :84 中的位置
rs4243038	A/G	chr15	71928236	+	15
rs7182614	A/G	chr15	71928738	+	517
rs28394669	C/G	chr15	71928840	+	619
rs28542042	C/T	chr15	71929174	+	953
rs28394570	A/G	chr15	71929203	+	982
rs12898282	A/G	chr15	71929417	+	1196
rs7167367	A/G	chr15	71929689	+	1468
rs35022996	A/T	chr15	71930241	+	2020
rs7173684	A/G	chr15	71930700	+	2479
rs7174531	G/T	chr15	71930903	+	2682
rs4886761	C/T	chr15	71931368	+	3147
rs8040846	G/T	chr15	71932091	+	3870
rs4886764	C/T	chr15	71932241	+	4020
rs12914565	C/T	chr15	71932422	+	4201
rs8026259	C/T	chr15	71932576	+	4355
rs28437367	C/T	chr15	71932770	+	4549
rs11852604	A/G	chr15	71933334	+	5113
rs6495084	C/T	chr15	71933656	+	5435
rs12708513	C/G	chr15	71933995	+	5774
rs16958477	A/C	chr15	71934283	+	6062
rs1048661	G/T	chr15	71935363	+	7142

rs3825942	C/T	chr15	71935399	-	7178
rs12906373	C/T	chr15	71935877	+	7656
rs1130133	A/G	chr15	71936009	+	7788
rs8023330	A/G	chr15	71936416	+	8195
rs28710821	A/G	chr15	71936592	+	8371
rs11637907	C/T	chr15	71936633	+	8412
rs1550436	C/T	chr15	71936974	+	8753
rs1550437	C/T	chr15	71937115	+	8894
rs6495085	C/G	chr15	71937130	+	8909
rs1550438	C/T	chr15	71937207	+	8986
rs6495086	C/T	chr15	71937309	+	9088
rs1550439	A/T	chr15	71937456	+	9235
rs8034403	A/G	chr15	71937845	+	9624
rs8034017	A/G	chr15	71937860	+	9639
rs2165241	C/T	chr15	71938019	+	9798
rs1078967	A/G	chr15	71938804	-	10583
rs1550433	A/C	chr15	71939126	+	10905

[0452]

标记物	碱基变化	chr15	位置	链	SEQ ID NO :84 中的位置
rs28588430	C/G	chr15	71939247	+	11026
rs28617339	C/T	chr15	71939388	+	11167
rs2415204	A/C	chr15	71939440	+	11219
rs28522673	C/G	chr15	71939533	+	11312

rs1992314	C/G	chr15	71939584	+	11363
rs1440101	A/G	chr15	71940448	+	12227
rs2289414	A/G	chr15	71940617	+	12396
rs4886776	A/G	chr15	71940813	+	12592
rs8041642	A/G	chr15	71940923	+	12702
rs8041685	A/G	chr15	71941010	+	12789
rs4886778	A/C	chr15	71941205	+	12984
rs8042039	C/T	chr15	71941335	+	13114
rs8027093	C/T	chr15	71941484	+	13263
rs8027022	A/G	chr15	71941955	+	13734
rs28603291	C/T	chr15	71942287	+	14066
rs4283182	A/G	chr15	71942439	+	14218
rs2028386	C/G	chr15	71942525	+	14304
rs4337252	C/G	chr15	71942582	+	14361
rs4243039	A/G	chr15	71942719	+	14498
rs2028387	A/C	chr15	71942854	+	14633
rs12594472	A/T	chr15	71942957	+	14736
rs2415205	C/G	chr15	71943636	+	15415
rs2899807	A/T	chr15	71943637	+	15416
rs28739347	G/T	chr15	71943854	+	15633
rs893815	C/G	chr15	71943981	+	15760
rs4077284	A/G	chr15	71944208	+	15987
rs893816	C/T	chr15	71944281	+	16060
rs4886782	A/G	chr15	71944627	+	16406

rs893817	A/G	chr15	71944882	+	16661
rs893818	A/G	chr15	71945012	+	16791
rs12917501	A/G	chr15	71945220	+	16999
rs4423374	A/G	chr15	71945327	+	17106
rs893819	A/G	chr15	71945341	+	17120
rs4243040	A/G	chr15	71945380	+	17159
rs893820	C/T	chr15	71945420	+	17199
rs4243041	C/G	chr15	71945598	+	17377
rs4886785	A/G	chr15	71945608	+	17387
rs16958494	C/T	chr15	71947166	+	18945
rs12440667	C/T	chr15	71947256	+	19035
rs28594928	C/T	chr15	71947265	+	19044
rs11855863	C/T	c11r15	71947320	+	19099
rs9944214	C/T	chr15	71947674	+	19453
rs12594324	C/T	chr15	71948182	+	19961
rs12905253	A/G	chr15	71948254	+	20033
rs10851865	A/G	chr15	71948314	+	20093

[0453]

标记物	碱基变化	chr15	位置	链	SEQ ID NO :84 中的位置
rs9783739	A/T	chr15	71949568	+	21347
rs11638944	C/G	chr15	71949899	+	21678
rs8042181	A/G	chr15	71949988	+	21767
rs11072449	A/G	chr15	71950301	+	22080

rs12441130	C/T	chr15	71950719	+	22498
rs2304719	C/T	chr15	71951317	+	23096
rs11631579	A/G	chr15	71951521	+	23300
rs28758267	A/G	chr15	71951664	+	23443
rs12906558	A/C	chr15	71951724	+	23503
rs7173840	G/T	chr15	71952189	+	23968
rs7173508	A/G	chr15	71952224	+	24003
rs1001507	G/T	chr15	71952770	+	24549
rs11638420	G/T	chr15	71952845	+	24624
rs1530167	C/T	chr15	71952901	+	24680
rs1530168	C/T	chr15	71952914	+	24693
rs1530169	C/T	chr15	71952937	+	24716
rs10775207	A/G	chr15	71953837	+	25616
rs7163406	A/G	chr15	71954089	+	25868
rs35439299	C/G	chr15	71954426	+	26205
rs2304720	C/T	chr15	71954551	+	26330
rs28706550	A/C	chr15	71954672	+	26451
rs13329465	G/T	chr15	71955016	+	26795
rs11636165	A/G	chr15	71955154	+	26933
rs13329473	C/T	chr15	71955342	+	27121
rs4595753	G/T	chr15	71955686	+	27465
rs2304721	A/C	chr15	71956171	+	27950
rs4497636	A/G	chr15	71956354	+	28133
rs28578363	C/T	chr15	71956919	+	28698

rs893821	C/T	chr15	71957052	+	28831
rs4886796	A/T	chr15	71957185	+	28964
rs750460	C/T	chr15	71957323	-	29102
rs4243042	A/T	chr15	71957441	+	29220
rs2304722	C/T	chr15	71957566	+	29345
rs35203737	A/C	chr15	71957708	+	29487
rs1440102	A/G	chr15	71957803	+	29582
rs28566488	C/G	chr15	71958285	+	30064
rs12437465	C/T	chr15	71959063	+	30842
rs11072450	A/G	chr15	71959561	+	31340
rs12441138	A/G	chr15	71959714	+	31493
rs8818	C/G	chr15	71960095	+	31874
rs3522	C/T	chr15	71960161	+	31940
rs7168465	C/T	chr15	71960239	+	32018
rs7173049	A/G	chr15	71960427	+	32206
rs7175324	G/T	chr15	71960824	+	32603
rs12442139	C/T	chr15	71961303	+	33082

[0454]

标记物	碱基变化	chr15	位置	链	SEQ ID NO:84 中的位置
rs12442211	A/G	chr15	71961492	+	33271
rs12913399	C/G	chr15	71961862	+	33641
rs12102180	A/C	chr15	71962242	+	34021
rs28463653	G/T	chr15	71962334	+	34113

rs12899085	A/G	chr15	71962739	+	34518
rs4886494	A/G	chr15	71963285	+	35064
rs4886802	C/T	chr15	71963288	+	35067
rs11072451	C/G	chr15	71963601	+	35380
rs28563987	A/G	chr15	71963685	+	35464
rs2415206	C/T	chr15	71963713	+	35492
rs8031396	A/G	chr15	71963745	+	35524
rs11072452	G/T	chr15	71963748	+	35527
rs11631102	A/G	chr15	71963752	+	35531
rs8030957	A/G	chr15	71963755	+	35534
rs12904518	A/C	chr15	71963761	+	35540
rs12102015	C/T	chr15	71964177	+	35956
rs12101466	A/G	chr15	71964205	+	35984
rs12102019	C/T	chr15	71964294	+	36073
rs12101479	C/G	chr15	71964365	+	36144
rs28642047	A/G	chr15	71964681	+	36460
rs28433432	A/C	chr15	71965447	+	37226
rs28707234	A/G	chr15	71965670	+	37449
rs11072453	A/T	chr15	71965673	+	37452
rs4886803	C/G	chr15	71965791	+	37570
rs12907105	C/G	chr15	71966244	+	38023

[0455] 表 5. 在染色体 15 上 LOXL1 LD 结构单元内的微卫星标记物。

[0456] 所示的是标记物名，多态性的位置（关于 NCBI Build 34 的起始和结束），扩增引物的尺寸和多态性扩增的正向和反向引物。

[0457]

名称	Chr	起始	结束	尺寸	正向引物	反向引物
D15S818	chr15	71946384	71946526	143	TGTGCATCCTCTATGTCCCT	GCTAAGATGGCGCCATTG

[0458] 表 6.LOXL1 基因内外显子和侧接内含子序列中的多态性标记物

[0459] 通过对总共 94 例来自 HapMap Caucasian 样品 (CEU ;参见，http://www.hapmap.org 关于人群的细节) 的个体、94 例冰岛人对照样品、94 例青光眼患者和 94 例患有 XFS 的患者中 LOXL1 基因的所有外显子和其侧接序列，以及 5′ 启动子和 3′ 区域进行测序，我们确定了几种新型的多态性。在表中 NCBI Build 34 中的位置示出了氨基酸变化的类型、多态性等位基因的频率、基因中的位置、XFS 相关性优势度 (OR)、多态性和标记物 rs2165241 之间的相关性和相关系数的 P- 值。

[0460]

SNP	位置	Var	rs 名称	CEU	青光眼	对照	XFS	OR	P	r^2	基因中位置
SG15S202	71933656	C/T	rs6495084	0.0398	0.0269	0.0055	0.0000				启动子
SG15S203	71933995	C/G	rs12708513	0.0393	0.0269	0.0055	0.0000				启动子
SG15S204	71934283	A/C	rs16958477	0.3764	0.4154	0.3611	0.5208	1.92	0.046	0.28	启动子
SG15S205	71934326	C/G		0.0225	0.0000	0.0167	0.0000				启动子
SG15S206	71934869	A/G		0.0000	0.0040	0.0110	0.0000				5′ UTR
SG15S178	71935363	G/T	rs1048661	0.5511	0.7188	0.6404	0.8400	2.95	0.005	0.46	Exon 1
SG15S179	71935399	A/G	rs3825942	0.1534	0.1181	0.1833	0.0000				外显子 1
SG15S208	71935817	C/T		0.0282	0.0126	0.0432	0.0000				外显子 1
SG15S242	71935901	G/T		0.0000	0.0405	0.0067	0.0833				外显子 1
SG15S243	71936221	A/C		0.0000	0.0242	0.0056	0.0455				Intron 1
SG15S209	71936416	A/G	rs8023330	0.3897	0.5273	0.4389	0.7391	3.62	0.00022	0.98	内含子 1
SG15S210	71950719	C/T	rs12441130	0.3706	0.5615	0.4444	0.8000	5.00	4.44E-06	0.96	内含子 1
SG15S211	71951055	C/T		0.0000	0.0038	0.0055	0.0000				外显子 2
SG15S185	71951317	C/T	rs2304719	0.7159	0.7752	0.6209	0.8800	4.48	0.00021	0.49	内含子 2
SG15S212	71951378	A/G		0.0000	0.0039	0.0055	0.0200				内含子 2
SG15S213	71954551	C/T	rs2304720	0.7216	0.7756	0.6209	0.8696	4.07	0.00064	0.49	内含子 2
SG15S214	71955070	A/G		0.0506	0.0440	0.0275	0.0652	2.47	0.25	0.02	内含子 3
SG15S215	71955124	A/G		0.7360	0.8320	0.8500	0.9348	2.53	0.1	0.14	内令子 3
SG15S216	71955125	C/T		0.0393	0.0280	0.0167	0.0217	1.31	0.82	0.01	内含子 3

SG15S217	71955189	A/G		0.0000	0.0040	0.0000	0.0000				内含子 3
SG15S218	71955295	A/G		0.0000	0.0038	0.0110	0.0000				外显子 4
SG15S219	71955430	A/G		0.0805	0.0465	0.0714	0.0000				内含子 4
SG15S220	71955686	G/T	rs4595753	0.0393	0.0115	0.0055	0.0000				内含子 4
SG15S221	71955688	C/T		0.7360	0.8269	0.8516	0.9400	2.73	0.076	0.14	内含子 4
SG15S222	71956120	A/G		0.0056	0.0000	0.0000	0.0000				内含子 5
SG15S223	71956163	C/G		0.0000	0.0039	0.0000	0.0000				内含子 5
SG15S224	71956171	A/C	rs2304721	0.0506	0.0440	0.0281	0.0600	2.21	0.31	0.02	内含子 5
SG15S225	71956354	A/G	rs4497636	0.0291	0.0119	0.0057	0.0000				内含子 5
SG15S180	71957323	A/G	rs750460	0.3603	0.5391	0.4691	0.7708	3.81	0.00016	0.95	内含子 5
SG15S175	71957441	A/T	rs4243042	0.3391	0.5385	0.4396	0.7600	4.04	4.14E-05	0.98	内含子 5
SG15S226	71957496	C/T		0.0398	0.0269	0.0165	0.0200	1.22	0.87	0.01	内含子 5
SG15S227	71957566	C/T	rs2304722	0.7360	0.8192	0.8462	0.9400	2.85	0.062	0.15	内含子 5
SG15S228	71957884	A/G		0.0000	0.0273	0.0055	0.0400				内含子 6
SG15S229	71960095	C/G	rs8818	0.8483	0.8231	0.8462	0.8800	1.33	0.54	0.04	3′ UTR
SG15S230	71960130	G/T		0.0112	0.0000	0.0000	0.0000				3′ UTR
SG15S231	71960161	C/T	rs3522	0.5375	0.4922	0.4667	0.5000	1.14	0.7	0.15	3′ UTR
SG15S234	71960409	C/T		0.8295	0.8885	0.8462	0.8913	1.49	0.42	0.01	下游
SG15S235	71960427	A/G	rs7173049	0.8125	0.8115	0.8407	0.9000	1.71	0.28	0.15	下游
SG15S236	71960695	A/G		0.0114	0.0039	0.0167	0.0000				下游
SG15S237	71960719	A/G		0.9716	0.9805	0.9719	0.9783	1.30	0.81	0.02	下游
SG15S238	71960811	C/T		0.0000	0.0000	0.0056	0.0000				下游
SG15S239	71960824	G/T	rs7175324	0.4034	0.4767	0.4663	0.5217	1.25	0.5	0.31	下游

[0461]

表 6a. LOXL1 基因内内含子和侧接内含子序列中的多态性标记物

通过对总共 94 例来自 HapMap CEU、JPT、CHB 和 YRI 样品（CEU；参见，http：//www.hapmap.org 关于这些人群的细节）的个体，94 例冰岛人对照样品，94 个青光眼患者和 94 个患有 XFS 的患者中 LOXL1 基因的所有外显子和其侧接序列，以及 5'启动子和 3'区域进行测序，我们确定了几个新型多态性。在 NCBI Build 34 中的位置，氨基酸变化的类型，多态性等位基因的频率，基因中的位置，XFS 相关性优势度（OR），多态性和标记物 rs2165241 之间的相关性和相关系数的 P-值，示于该表中。

						风险等位基因的频率						与编码突变的相关系数 r^2					
SNP	位置	链	SEQ ID NO:84 的位置	变异	rs 名称	CEU	对照	青光眼	XFS	YRI	CHB/JPT	R141L	G153D	基因中的位置	密码子变化	氨基酸变化	变化的类型
SG15S202	71933656	+	5435	C/T	rs6495084	0.034	0.006	0.027	0	NA	NA	0.01	0	启动子			
SG15S273	71933903	+	5682	C/T	NA	0.991	NA	NA	NA	NA	NA	0.01	0	启动子			
SG15S203	71933995	+	5774	C/G	rs12708513	0.966	0.994	0.973	1	NA	NA	0.01	0	启动子			
SG15S204	71934283	+	6062	A/C	rs16958477	0.619	0.64	0.585	0.479	NA	NA	0.04	0.1	启动子			
SG15S205	71934326	+	6105	C/G	NA	0.975	0.983	1	1	NA	NA	0.01	0.06	启动子			
SG15S274	71934488	+	6267	C/T	NA	0	0	0.001	0.01	NA	NA	0	0	启动子			
SG15S206	71934869	+	6648	A/G	NA	0	0.011	0.004	0	NA	NA	0	0.03	5' UTR			
SG15S262	71935229	+	7008	C/G	NA	0	0.003	0	NA	0	0	0	0	外显子 1	CAG->CAC	Q96H	保守性
SG15S263	71935232	+	7011	A/G	NA	0	0	0.001	NA	0	0	0	0	外显子 1	GCG->GCA	A97A	沉默
SG15S178	71935363	+	7142	G/T	rs1048661	0.55	0.65	0.74	0.848	0.85	0.471	NA	0.05	外显子 1	CGG->CTG	R141	非保守

[0462]

						9	1			3						L	性
SG15S179	71935399	+	7178	A/G	rs3825942	0.16 9	0.15 1	0.081	0	0.43	0.109	0.05	NA	外显子 1	GGC->GAC	G153 D	非保守 性
SG15S264	71935416	+	7195	G/T	NA	0	NA	NA	NA	0.19 1	0	0	0	外显子 1	TCG->GCG	S159 A	保守性
SG15S207	71935419	+	7198	C/G	NA	0	0.00 8	0.004	0	0	0	0	0.04	外显子 1	GCT->CCT	A160 P	保守性
SG15S208	71935817	+	7596	C/T	NA	0.96 8	0.96 1	0.971	1	1	1	0.07	0	外显子 1	GAC->GAT	D292 D	沉默
SG15S242	71935901	+	7680	G/T	NA	1	0.98 6	0.978	0.938	0.96 4	0.696	0.01	0	外显子 1	GCG->GCT	A320 A	沉默
SG15S265	71936105	+	7884	G/T	NA	1	NA	NA	NA	1	0.963	0	0	内含子			
SG15S243	71936221	+	8000	A/C	NA	1	0.99 4	0.976	0.955	NA	NA	0.01	0	内含子			
SG15S209	71936416	+	8195	A/G	rs8023330	0.62 5	0.56 2	0.473	0.261	NA	NA	0.48	0.15	内含子			
SG15S210	71950719	+	22498	C/T	rs1244113 0	0.35 6	0.47 4	0.622	0.786	NA	NA	0.54	0.16	内含子			
SG15S266	71950798	+	22577	C/T	NA	1	1	0.998	1	NA	NA	0	0	内含子			
SG15S211	71951055	+	22834	C/T	NA	1	0.99 3	0.998	1	NA	NA	0	0	外显子 2	TCC->TCT	S382 S	沉默
SG15S185	71951317	+	23096	C/T	rs2304719	0.71 2	0.70 1	0.807	0.917	NA	NA	0.09	0.39	内含子			
SG15S212	71951378	+	23157	A/G	NA	0	0.00 7	0.016	0.02	NA	NA	0.01	0	内含子			
SG15S272	71954406	+	26185	C/G	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	内含子			
SG15S213	71954551	+	26330	C/T	rs2304720	0.28 4	0.37 8	0.186	0.13	NA	NA	0.04	0.41	内含子			
SG15S214	71955070	+	26849	A/G	NA	0.05 1	0.04 5	0.053	0.06	NA	NA	0.02	0.01	内含子			
SG15S215	71955124	+	26903	A/G	NA	0.27 1	0.17 9	0.137	0.06	NA	NA	0.4	0.02	内含子			
SG15S216	71955125	+	26904	C/T	NA	0.96 6	0.98 1	0.98	0.98	NA	NA	0.04	0	内含子			
SG15S217	71955189	+	26968	A/G	NA	0	0	0.002	0	NA	NA	0	0.01	内含子			
SG15S218	71955295	+	27074	A/G	NA	0	0.00 7	0.002	0	NA	NA	0.01	0	外显子 4	GAG->AA G	E474 K	保守性
SG15S219	71955430	+	27209	A/G	NA	0.08 6	0.05 9	0.036	0	NA	NA	0.03	0.33	内含子			
SG15S267	71955585	+	27364	C/T	NA	0	0.00	0	0	NA	NA	0	0.01	内含子			

[0463]

							2										
SG15S220	71955686	+	27465	G/T	rs4595753	0.034	0.011	0.011	0	NA	NA	0.01	0	内含子			
SG15S221	71955688	+	27467	C/T	NA	0.729	0.82	0.859	0.94	NA	NA	0.4	0.02	内含子			
SG15S222	71956120	+	27899	A/G	NA	0.008	0.004	0.002	0	NA	NA	0	0	内含子			
SG15S223	71956163	+	27942	C/G	NA	1	1	0.998	1	NA	NA	0	0	内含子			
SG15S224	71956171	+	27950	A/C	rs2304721	0.051	0.044	0.052	0.06	NA	NA	0.03	0.01	内含子			
SG15S225	71956354	+	28133	A/G	rs4497636	0.034	0.011	0.009	0	NA	NA	0.01	0	内含子			
SG15S180	71957323	+	29102	A/G	rs750460	0.347	0.458	0.6	0.738	NA	NA	0.5	0.14	内含子			
SG15S175	71957441	+	29220	A/T	rs4243042	0.653	0.541	0.4	0.262	NA	NA	0.5	0.14	内含子			
SG15S226	71957496	+	29275	C/T	NA	0.966	0.982	0.978	0.98	NA	NA	0.04	0	内含子			
SG15S227	71957566	+	29345	C/T	rs2304722	0.271	0.182	0.145	0.06	NA	NA	0.39	0.01	内含子			
SG15S228	71957884	+	29663	A/G	NA	0	0.015	0.027	0.04	NA	NA	0.01	0	内含子			
SG15S268	71957932	+	29711	A/G	NA	0	0	0.002	0	NA	NA	0	0	内含子			
SG15S187	71959063	+	30842	C/T	rs12437465	0.549	0.479	0.347	0.167	NA	NA	0.3	0.22	内含子			
SG15S269	71960015	+	31794	A/G	NA	0	0.003	0.002	0	NA	NA	0	0	3' UTR			
SG15S229	71960095	+	31874	C/G	rs8818	0.153	0.15	0.177	0.12	NA	NA	0.01	0.04	3' UTR			
SG15S230	71960130	+	31909	G/T	NA	0.992	1	1	1	NA	NA	0	0.01	3' UTR			
SG15S231	71960161	+	31940	C/T	rs3522	0.472	0.5	0.554	0.52	NA	NA	0.14	0	3' UTR			
SG15S234	71960409	+	32188	C/T	NA	0.847	0.839	0.887	0.88	NA	NA	0.06	0.01	下游			
SG15S235	71960427	+	32206	A/G	rs7173049	0.814	0.823	0.825	0.9	NA	NA	0	0.18	下游			
SG15S271	71960454	+	32233	A/G	NA	0	0	0.002	0	NA	NA	0	0	下游			
SG15S236	71960695	+	32474	A/G	NA	0.992	0.983	0.995	1	NA	NA	0.01	0	下游			
SG15S237	71960719	+	32498	A/G	NA	0.02	0.02	0.023	0.022	NA	NA	0.06	0	下游			

[0464]

						5	8										
DG15S159	71960743	+	32522	G indel*	NA	0.008	0	0	0	NA	NA	0	0	下游			
SG15S238	71960811	+	32590	C/T	NA	1	1	1	1	NA	NA	0	0	下游			
SG15S239	71960824	+	32603	G/T	rs7175324	0.576	0.534	0.472	0.478	NA	NA	0.15	0.02	下游			

*单个碱基插入删除多态性。

[0465] 实施例 2.LOXL1 基因中常见序列变异赋予剥脱性青光眼的易感性

[0466] 青光眼是世界上第二最常见的致盲病因 (Resnikoff，S.，et al.，Bulll World Health Organ 82,844(2004 年 11 月))。由于对其病理生理学知之甚少，因此存在对于改进

风险评价和较好治疗的迫切需要。

[0467] 青光眼是一组不同类型的眼疾,其共同特征为视神经损伤。患有以无痛视力丧失为特征的开角型青光眼(OAG)的大多数人群占大多数青光眼病例,并且被定义为视神经盘神经视网膜边缘组织的进行性丧失并由此导致相应视野缺损的视神经盘的凹陷(Foster,P.J.et al.,Br J Ophthalmol 86,238(2002年2月);Jonasson,F.et al.,Eye 17,747(2003年8月))。OAG可以分成原发性开角型青光眼(POAG)和继发性开角型青光眼。POAG不能归因于无房水流出阻力(aqueous outflow resistance),而在继发性开角型青光眼中,房水引流阻力是已知的病因,而在XFS中被认为是由于该综合征源于其名称的剥脱性物质所致。剥脱性综合征(XFS)的特征为排列于眼睛前段的房水浴表面(aqueous bathed surface)上的异常微纤维沉积的累积。随着年龄增长,XFS的患病率增加,而且尽管发现XFS是世界范围的,但许多论文都指出了这种病症的地域性聚集(Ringvold,A.Acta Ophthalmol Scand 77,371(1999))。XFS在大多数人群中是继发性开角的最常见病因,其特征为发展迅速,对药物疗法具有高度耐受性,而比POAG具有更差的预后性(Schlotzer-Schrehardt,U.et al.,Am J Ophthalmol 141,921(2006))。

[0468] 家族病史对于POAG和XFS都是一种重要的风险因子,其连同POAG发病率的种族差异一起起到这些病症风险中遗传因子的作用(Hewitt,A.W.et al.,Clin Experiment Ophthalmol 34,472(2006))。已经发现三种基因,MYOC(Stone,E.M.et al.,Science 275,668(1997))、OPTN(Rezaie,T.et al.,Science 295,1077(2002))、和WDR36(Monemi,S.et.al.,M.;Hum.Molec.Genet.14;725(2005))在POAG患者中发生了突变。然而,这些基因中的突变是中等频率,并且由此解释了为何仅仅只有少部分的POGA病例((Hewitt,A.W.et al.,Clin Experiment Ophthalmol 34,472(2006))。

[0469] 出于识别带来青光眼风险的序列变异的目的,我们采用Illnmina Hap300切片实施了有关患有青光眼的冰岛患者的全基因组的相关性研究。进行质量过滤后,检验在195个病例和14474例对照人群的样品中的304,250个SNP的青光眼的相关性。利用基因组对照方法对于个体和潜在人群分层次之间的亲缘关系来调节结果(Devlin,B.和Roeder,K.Biometrics 55,997(1999))。具体而言,卡方统计值除以一个1.055的校正因子。

[0470] 结果与讨论

[0471] 总之,三种SNP达到了全基因组显著性($P < 1.6\times10^{-7}$),并且所有的SNP都处于染色体15q24.1上强连锁不平衡的小区域内(图2)。对rs2165241的等位基因T(表7)观察到了与青光眼的最强相关性,优势度为2.28($P = 2.0\times10^{-14}$)。而且,全基因组显著的是rs2304719的等位基因C($OR = 2.07, P = 1.2\times10^{-8}$)和rs893817的等位基因A($OR = 1.85, P = 1.4\times10^{-7}$),但是它们都与rs2165241实质相关,并且在对rs2165241的影响校正后就不再是显著性的($P > 0.05$)。

[0472] 195例青光眼病例包括90例分类成POAG的病例、75例已知是XFG的病例和30例并没有精确分类的病例。进一步分析显示,rs2165241的评估作用较弱,而仅对POAG具有或多或少的显著性($OR = 1.36, P = 0.040$),但是对于XFG具有很强的显著性($OR = 3.40, P = 4.3\times10^{-12}$)(表7)。在试图重复所观察的相关性中,我们在包括200个POAG病例、199个XFG病例和198个对照的瑞典人样品中对rs2165241进行了基因分型。对于POAG没有观察到相关性($OR = 0.83, P = 0.18$),但是对于XFG所观察到的相关性类似于冰岛人样品(OR

$= 3.78$，$P = 3.1\times10^{-17}$）。采用 Mantel-Haenszel 模型 (Mantel，N.& Haenszel，W.J Natl Cancer Inst 22,719(1959)) 合并这两种样品组的结果得到 OR 为 3.62($P = 1.0\times10^{-27}$)（表 7）。

[0473] 为了进一步探究变异的影响，我们对患有青光眼的另外 55 例冰岛人 XFS 病例进行基因分型。与对照组相比，OR 为 3.18($P = 1.9\times10^{-8}$)，而在无青光眼的 XFS 病例中 rs2165241 的频率类似于患有青光眼的 XFS 病例中的情况 ($P > 0.5$)。这些结果表明，由 rs2165241T 标记物的易感性变异是 XFS 的主要易感性变异，从而支持了该变异主要由 XFS 带来青光眼风险的观点。

[0474] SNPrs2165241 位于赖氨酰氧化酶样蛋白 1(LOXL1) 基因的第一内含子中。在试图提炼所观察的相关性信号中，我们基于 HapMapCEU 数据而并非 Illumina Hap300 芯片的部分识别了基本相关于 rs2165241 的 SNP($r^2 > 0.2$)（表 3）。除了全基因组扫描的 3 种最好的 SNP 之外，这些 SNP 中的 8 种在所有冰岛人和瑞典人 XFG 病例，所有瑞典人对照和 647 例冰岛人对照中成功地进行了基因分型。还也对两种已知的非同义 SNP，即都位于 LOXL1 的第一外显子中的 rs1048661(Arg → Leu，R141L) 和 rs3825942(Gly → Leu，G135D) 进行了基因分型。rs1048661 通过 dbSNP 数据库进行识别，而 rs3825942 通过 HapMap SNP 进行识别。两种非同义 SNP 表现出与 XFG 具有强相关性（合并冰岛人和瑞典人，对于 rs1048661 的等位基因 G，$OR = 2.46$，$P = 2.3\times10^{-12}$，而对于 rs3825942 的等位基因 G，$OR = 20.10$，$P = 3.0\times10^{-21}$)（表 7）。进一步分析表明，当 rs2165241($P = 1.0\times10^{-27}$) 比 rs1048661 和 rs3825942 中的一者更具显著性时，在对两种非同义 SNP 同时进行校正后（表 8,9 和 10) 其不再具有显著性 ($P = 0.71$)，后者也对于我们进行的分型其他 SNP 也是如此。研究 rs1048661 和 rs3825942 的联合效应的结果总结于图 3 中。两种 SNP 基本上是连锁不平衡 ($D' = 1$)，而在我们的样品中四种可能单体型中仅检测到 3 种。在所观察到的三种单体型中，(G,A) 具有最低的估计风险值。对于来自冰岛和瑞典的综合结果，相对于 (G,A)、(G,G) 的 OR 为 27.05($P = 4.0\times10^{-27}$)，而 (T,G) 的 OR 为 8.90($P = 1.6\times10^{-8}$)。rs2165241 的等位基因 T 与 XFG 强烈相关，因为其有效标记物了高风险单体型 (G,G)($r^2 = 0.9$)。基于这两种风险等位基因风险的乘法模型，rs1048661 的等位基因 G 相比于等位基因 T 的相对风险度为 3.04 ＝ 27.05/8.90，而 rs3825942 的等位基因 G 相比于等位基因 A 的相对风险度为 27.05。有意思的是，注意到在我们的样品中未见的单体型 (T,A) 将会预测出具有比 (G,A) 更低的风险。所观察的三种单体型在每一病例或对照中并未显示出偏离 Hardy-Weinberg 平衡，这与个体携带的两种单体型的风险相乘的模型是一致的。在该模型下，携带高风险单体型 (G,G) 的两种拷贝的个体风险是携带 (G,A) 两种拷贝两种高风险单体型的 700 倍，并且比人群平均风险高约 2.47 倍。如果两种较高的风险单体型 (G,G) 和 (T,G) 的风险能够被降低至 (G,A) 的风险，则这将消除超过 99％的 XFG 病例。因此，两个更高风险单体型的人群归因风险度超过 99％。7 个 LOXL1 外显子的序列并未进一步识别出与该疾病相关的其他变异（表 11）。

[0475] 为了确定是否风险变异能够影响 LOXL1 的 mRNA 表达，我们在来自 659 个具有 rs1048661 和 rs3825942 基因型数据的个体的脂肪样品中分析了其表达（微阵列表达数据）。LOXL1 的表达对于携带 rs1048661 风险等位基因 ($P = 8.3\times10^{-7}$) 的每一拷贝估计降低 7.7％；这种效应对于男性和女性都是显著的，并且即使对于个体的体重校正了表达也没

有发生变化(图4)。相反,在rs3825942的风险G等位基因和LOXL1的表达之间观察到弱正向相关(P=0.034),而当对于rs1048661的影响调整相关性时,这种效应完全消失(P=0.55)。该微阵列表达数据的结果用实时PCR对于659个个体的564个的子组来确认。

[0476] LOXL1基因是催化氧化弹性蛋白原赖氨酸残基去氨化而导致其与随后形成的弹性蛋白聚合物纤维自发交联的赖氨酰氧化酶家族的成员(Liu,X.et al.,Nat Genet 36,178(2004),Lucero,H.A.et al.,Cell Mol Life Sci 63,2304(2006))。弹性蛋白纤维的形成也需要起到引导交联过程和弹性蛋白沉积的支架作用的含微纤维蛋白的微原纤维(Thomassin,L.et al.,J Biol Chem 280,42848(2005))。赖氨酰氧化酶家族成员有5个,而编码原型LOX蛋白和LOX样蛋白1至4(LOXL1、LOXL2、LOXL3和LOXL4)。所有5个LOX家族成员具有由7个外显子组成的类似外显子结构,其中5个(外显子2～6)显示出强同源性,并编码这些蛋白的C-端催化区域。LOX基因残基之间的序列差异主要在于编码前肽的外显子1,也就是说,在将LOXL1连接至支架结构之后,利用酶的催化活化作用进行裂解。若干研究已经证实,LOXL1前肽都连接至弹性蛋白原和fibulin-5,并且这些相互作用对于引导酶沉积于弹性纤维上是很重要的(Liu,X.et al.,Nat Genet 36,178(2004),Thomassin,L.et al.,J Biol Chem 280,42848(2005))。

[0477] XFS的病理学过程的特征为异常原纤物质在眼睛前段中慢性积累,导致除了继发性开角发展之外的各种临床综合征。基于XFS物质的分析,已经提出XFS是由于由各种眼内细胞类型产生的弹性蛋白微原纤维组分的异常积累(弹性微纤维病理学(elasticmicrofibrillopathy))(Schlotzer-Schrehardt,U.et al.,Am JOphthalmol 141,921(2006),Ritch,R.et al.,Prog Retin Eye Res 22,253(2003))。尽管在形成眼睛的胞外基质中对于LOXL1的作用还没有文献报道,在类似于巩膜筛板、晶状体上皮、角膜、睫状肌和小梁网的眼组织,所有可以涉及到胞外基质形成的组织中检测了LOXL1表达(Kirwan,R.P.et al.,Mol Vis 11,798(2005),Netland,P.A.et al.,Ophthalmology 102,878(1995),Pena,J.D.et al.,Exp EyeRes 67,517(1998)),(在NCBI GEO数据库中可查询数据)。我们在本文中已经证实了两种编码的SNP,rs1048661和rs3825942,与分别导致位置141处(Arg-Leu)和153(Gly-Asp)处的氨基酸改变的XFG相关性,这两个位置都位于N-端前肽中。基于前肽的功能性作用,这些改变能够通过前肽切割和连接至弹性蛋白原和fibulin-5的底物的修饰对蛋白的催化活性产生影响。另外,我们证实了rs1048661的风险等位基因与脂肪组织中的LOXL1 mRNA的低水平相关。这种作用能够通过其连锁不平衡于非编码调节元件或通过其自身对mRNA稳定性的影响或按照先前文献对诸如DRD1、MDR1和OPRM1的基因中同义和非同义编码突变进行加工处理而进行校正(Duan,J.et.al.,Hum Molec Genet 12,205(2003),Wand,D.et.al.,PharmacoGenet Genomics 15,693(2005),Zhang,H.et.al.,Hum Molec Genet 15,807(2006))。假设在脂肪和眼组织中具有LOXL1表达的类似调节网络,这些数据暗示了LOXL1水平不足以使个体患上XFS。

[0478] 总之,我们已经在两个独立的研究组中证实,染色体15q24.1上的LOXL1基因的外显子1中的两种非同义变化与XFG相关。在冰岛人和瑞典人中,高风险单体型是很常见的,在一般人群中频率平均为约50%。在一般人群中约25%的个体对于具有最高风险的单体型是纯合的,而其患XFG的风险估计比仅携带低风险的单倍体的个体高约700倍,或是平均

人群的约 2.47 倍。共同地,这两种非同义变化占所有 XFG 病例的超过 99%。LOXL1 基因的产物修饰了这种主要构成 XFG 中眼病变的弹性蛋白纤维。至于其他形式的青光眼,在除去 LOXL1 区域中的 SNP 之后,对 POAG 和青光眼的基因组 - 扫描 Q-Q 作图全都不能从随机噪声产生的结果中分辨出,这或许表明,POAG 是一种比 XFG 更复杂的疾病。

[0479] 方法

[0480] 来自冰岛的受治疗者

[0481] 患有剥脱性综合征 (XFS) 的受治疗者从 Reykjavik Eye Study(RES) 招募,其是来自国家人口统计的随机样品 (Jonasson F.,etal.Eye 17,747-753(2003))。对所有的参与者进行最大散瞳,以特别地寻找 XFS。XFS 的定义包括那些仅在裂隙灯检查中发现在前晶状体囊上具有剥脱性物质而没有青光眼视神经病变的迹象也没有青光眼视野缺损的人 (Jonasson F.,et al.Eye 17,747-753(2003);Foster P.J.,et al.Br.J.Ophthalmol.86,238-242(2002);WolfsR.C.V.,et al.Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.41,3309-3321(2000))。患有剥脱性青光眼 (XFG) 和原发性开角型青光眼 (POAG) 的受治疗者从 RES 和从由冰岛眼科医师所撰列表中招募。RES 采用如上所述的剥落综合征相同的定义并对立体眼底照片分级以确定青光眼视神经病变 (GON)。GON 的定义包括垂直杯盘比,以及当伴有青光眼视野缺损时杯盘不对称度≥ 97.5^{th} 百分点以及当不能获得可靠 GVFD 时杯盘不对称度≥ 99.5^{th} 百分点。眼科医师使用的诊断标准包括对视神经乳头的青光眼损伤和 / 或对视域的青光眼损伤。判断视神经损伤由检测医师完成。相应地,采用不同的视野计方法并基于检测医师评价进行视域分级。

[0482] 招募用于全基因组相关性研究的 14474 例对照作为 deCODE 的各遗传项目的一部分。对照的治疗史是未知的。将对照组细分到各遗传项目中,约为(括号内是 rs2165241 的 T 等位基因对应频率):II 型糖尿病 1200 例 (0.49)、精神分裂症 550 例 (0.46)、前列腺癌 1300 例 (0.48)、乳癌 1400 例 (0.48)、结肠癌 900 例 (0.45)、成瘾症 2800 例 (0.47)、焦虑症 900 例 (0.47)、传染病 1500 例 (0.48)、人群对照 550 例 (0.46)、心肌梗塞 1900 例 (0.48)、中风 1500 例 (0.46)、长寿 1300 例 (0.46)、偏头痛 150 例 (0.49)、下肢不宁综合征 150 例 (0.49)。应注意的是,一些个体参与多于一个遗传项目。最重要的是,在补足对照组的疾病组中没有观察到频率的显著差异 (P = 0.65)。

[0483] 研究的伦理批准由国家生物伦理学委员会 (National BioethicsCommittee) 和冰岛数据保护局 (Icelandic Data Protection Authority) 授权。在这项研究的所有参与者签署知情并同意。与血液样本、临床信息和谱系学有关的所有个人身份信息都由数据保护局采用第三方的加密系统加密,代码由数据保护局进行维护。

[0484] 瑞典受治疗者

[0485] 患者从位于 Uppsala 附近的 Uppsala 大学医学院眼科学系 (Department of Ophthalmology,University Hospital,Uppsala) 以及 Tierp 大学医学院眼科学系 (Department of Ophthalmology,TierpsHospital,Tierp) 门诊招募。获得知情同意之后,从 200 例诊断患有 POAG 的无亲缘患者和 200 例患有剥脱性青光眼的无亲缘患者中收集外周血样。诊断标准包括升高的 IOP 和视神经乳头的青光眼损伤和 / 或视域的青光眼损伤。诊断从患者的医疗记录中获得。因此,视神经乳头损伤分级通过患者治疗和检测医师来实施。相应地,利用许多不同的视野计方法用于视域检测,而视域分级是基于检测医师的评价。在

研究中所涉及的两个门诊，散瞳和前房角镜检查都是用于诊断青光眼的标准方法。在例如虹膜或晶状体上存在剥脱性物质，对于剥脱性青光眼的诊断是比需的。在POAG和剥脱性青光眼组中没有患者具有亲缘关系。其他200例样品从与年龄、性别和地缘和种族本源匹配的对照个体中收集，其中青光眼采用IOP测定和视神经盘的测眼膜曲率术进行排除。研究由当地研究伦理学委员会批准并根据Helsinki的声明来实施。

[0486] Illumina全基因组的基因分型

[0487] 所有冰岛人的病例和对照样品采用Infinium HumanHap300SNP芯片(Illumina，SanDiego,CA,USA)进行分析，包含标记物来自于International HapMap工程I阶段的SNP的317,503个单体型。在芯片上分析的SNP中，如果它们(a)在病例或对照中的收率低于95％，(b)在人群中次要等位基因频率小于1％，或(c)在对照中显示出与Hardy-Weinberg平衡的显著性偏差(P＜0.001)，排除了13,253个SNP。将检出率(call rate)低于98％的样品从分析物中排除。最终的分析包含304,250个SNP。

[0488] 单个SNP基因分型

[0489] 对所有样品的单个SNP基因分型在Reykjavik的deCODEGenetics处实施，冰岛对所有研究人群采用了相同的平台。基因分型采用Centaurus(Nanogen)平台来实施(Kutyavin，I.V.et al.NucleicAcids Research 34，e128(2006))。

[0490] 通过在CEU样品上的每一分析进行基因分型并对照HapMap数据的结果来评价每一Centaurus SNP分析。分析具有＞1.5％错配率就排除，而对已知是LD的标记物采用连锁不平衡(LD)检验。全基因组分析的关键标记物对于超过10％的样品进行重新基因分型，并在小于0.5％的样品中观察错配。

[0491] 相关性分析

[0492] 对于相关性分析，我们利用了在NEMO软件中实施的标准似然比统计(Gretarsdottir，S.et al.Nat Genet 35,131-8(2003))。

[0493] 为了计算每一个体等位基因的双侧P值和优势度(OR)，假设风险遵循乘法模型，即将个人携带的两种等位基因风险相乘(Rice，J.A.Wadsworth Inc.，Belmont，CA，1995))。对于该标记物存在等位基因频率而不是携带者的频率，并在受治疗者的亲缘关系校正之后给出P-值。当估算的基因型特异性OR时(表7)，估算人群中的基因型频率假设HWE。

[0494] 一般而言，等位基因和单体型频率通过最大似然来估计，而病例和对照之间的检验差异采用普遍化的似然比检验[6]。这种方法尤其适用于其中存在一些所关心的标记物的丢失基因型和与所关心的标记物强LD的另一标记物的基因型，以用于提供一些部分信息。这用于在表7、12、13和14中的相关性检验，以确保利用相同数目的个体完成高度相关的标记物比较。为了处理与相位和丢失基因型的不确定性，对于所观察的数据直接计算最大似然估算、似然比和P值，因此由于在相位和丢失基因型中的不确定性信息的丢失由似然比自动获得。

[0495] 多个病例-对照组的结果采用Mantel-Haenszel模型合并(Mantel，N.&Haenszel，W.J.Natl.Cancer Inst.22,719-748(1959))，其中各组对于等位基因、单体型和基因型容许具有不同人群频率，但是假设具有共同的相对风险。

[0496] 受治疗者和基因组对照的亲缘关系校正

[0497] 在冰岛人患者和对照组中一些个体相互有亲缘关系，导致卡方检验统计具有平均值＞ 1 而中值＞ 0.675。我们通过计算 304,250 个卡方统计的平均而估算对于全基因组相关性的膨胀因子 (inflationfactor)，其是对亲缘关系和潜在人群细分分层进行校正的基因组对照方法 (Devlin，B. & Roeder，K. Biometrics 55,997-1004(1999))。膨胀因子估计为 1.055，而由全基因组相关性和表 7 和 12 中的结果基于通过其中每一个除以 1.055 来校正卡方统计。对于对照，我们也采用先前所描述的方法，其中我们通过 708,683 例冰岛人的种系学模拟基因型而估算校正因子 (Stefansson，H. et al. Nat Genet 37，129-37(2005))。对应的校正因子为 1.030。由于模拟的校正因子比采用基因组对照的方法估算的要小，因此我们采用后者作为更保守估计。利用用模拟实验来估算对 75 例 XFG 病例、90 例 POAG 病例和 55 例无青光眼的 XFS 病例的子组的校正因子，分别为 1.016、1.007 和 1.003。

[0498] LOXL1 的测序

[0499] 在 277 例冰岛人对照组样品、89 例 HapMap CEU 人群的样品和 140 例冰岛人青光眼病例，包括患有 XFG 的 25 个病例中对 LOXL1 基因的所有 7 个外显子进行测序。对于部分外显子 1,180 个来自 HapMap YRI 和 CHB/JPT 人群的样品也进行测序。PCR 扩增和测序反应在 Zymark SciClone ALH300 机器人工作站上进行并在 MJRTetrads 上扩增。通过琼脂糖胶电泳校验 PCR 产物的精确长度并利用 AMPure(Agencourt Bioscience) 来纯化。纯化的产物采用 ABIPRISM Fluorescent Dye Terminator 系统进行测序，采用 CleanSEQ(Agencourt) 重新纯化，并在 Applied Biosystems 3730 毛细管测序仪进行解析。由原始序列数据调用 SNP，采用 deCODE GeneticsSequence Miner 软件进行实施。所有通过自动系统识别的 LOXL1 变异，通过手动检查原始信号轨迹而验证。

[0500] 脂肪组织中 LOXL1 的基因型和表达之间的相关性

[0501] 在采用 10mL 利多卡因 - 肾上腺素 (1％) 对 659 个个体实施局部麻醉后，通过在比基尼线处切开 3cm 切口 (一直保持相同位置而避免位置特异性变异) 以取出皮下脂肪样品 ($5\text{-}10cm^3$)。总 RNA 的纯化采用 RNeasy Mini Kit(QIAGEN GmbH，Hilden，德国) 来实施。总 RNA 的完整性通过在 Agilent 2100 Bioanalyzer(AgilentTechnologies，Palo Alto，U.S.，CA) 上分析来评价。每一标记物的 RNA 样品包括参照池，其被杂交至 Agilent Technologies 生产的 Human 25K 阵列。阵列图像按照先前获得的背景噪声、单通道强度和相关测量误差估计值来处理 (Monks，S.A. et al.，Am J Hum Genet75，1094-105(2004))。将两种样品之间的表达变化量化为平均对数 ($\log_{10}$) 表达比 (MLR)，即与背景的表达率相比，对阵列上每个点的两通道校正强度值 (Schadt，E.E. et. al. Nature 422，297-302(2003))。通过标准 QC 方法，即峰值化合物处的信噪比、再现率和精度来实施杂交。用于检验 LOXL1 表达的探针驻留于该基因的 3′ 未翻译区域 (在 Build 34 中 71957636-71957696 位置)。

[0502] LOXL1 的 MLR 和两种非同义 SNP、rs1048661 和 rs3825942 的基因型之间的相关性通过关于风险 G 等位基因拷贝数回归 MLR’s 来的是。年龄和性别的影响通过包括年龄 × 性别项作为回归分析中解释性变量而进行考虑。为了校正个体的体重，包括他们的体重指数 (BMI) 作为解释性变量。所有的 P 值按照前述通过冰岛人谱系学模拟基因型而对个体亲缘关系进行校正。

[0503] TaqMan 校验和 DNA 微阵列结果的复制

[0504] 利用高容量 cDNA 锚定试剂盒 (High Capacity cDNA ArchiveKit)(Applied Biosystems) 将总 RNA 转化成 cDNA，用无规六聚物作引物。LOXL1 基因的基因表达分析的 TaqMan 分析利用引物表达软件 (Primer Express software)(Applied Biosystems；正向引物 :TGTGCTGCGGAGGAGAAGT，反向引物 :ATCGTAGTCGGTGGCCTCAG 和 MGB 探针：6FAM-GGCCAGCACAGCC) 来设计。实时 PCR 根据在 ABI Prism7900HT 序列检测系统的制造商介绍来实施。采用 ΔΔCt 方法 (用户公告号为 2，Applied Biosystems 2001) 使用 Human GUS(AppliedBiosystems) 标准化输入 cDNA 而实施定量化。

[0505] NCBI GEO 数据库的 LOXL1 表达数据

[0506] 眼组织中 LOXL1 的表达通过以下在 NCBI GEO 数据库中获得的组织的分析数据进行验证 :巩膜筛板 (GEO 登记号 GDS1313)、晶状体上皮 (GDS1327)、角膜 (GDS3023)、睫状肌 (GDS3359) 和小梁网 (GDS3359)。

[0507]

表 7：剥脱性青光眼和 rs2165241，rs1048661 和 rs3825942 之间的相关性

在冰岛人发现的病例-对照组、瑞典人重复的病例-对照组和合并的两组中显示出 SNP rs2165241 的风险等位基因和两种非同义 SNP、rs1048661 和 rs3825942 对青光眼的相关性。结果独立地显示了对于所有青光眼病例和原发性开角型青光眼（POAG）病例、剥脱性青光眼病例（XFG）和无青光眼的剥脱性症。研究人群包括个体数（n）。结果包括 OR、95% 置信区间（CI）和假设乘法模型计算的 P 值。对于冰岛人病例-对照组，P-值和 CI 按照本方法中的描述对亲缘关系进行校正。对于合并组，我们采用 Mantel-Haenszel 模型计算 OR 和 P-值

	rs2165241 T			rs1048661 (R141L) G			rs3825942 (G153D) G		
研究人群 (*n*)	**Frq.**	**OR (95% CI)**	***P***	**Frq.**	**OR (95% CI)**	***P***	**Frq.**	**OR (95% CI)**	***P***
冰岛									
对照 (14474)	0.473			0.651			0.847		
合并的青光眼 (195)	0.672	2.28 (1.85-2.82)	2.0×10^{-14}	0.777	1.87 (1.49-2.35)	7.4×10^{-8}	0.936	2.66 (1.86-3.80)	7.9×10^{-8}
POAG (90)	0.550	1.36 (1.01-1.83)	0.04	0.711	1.32 (0.96-1.82)	0.085	0.872	1.25 (0.81-1.91)	0.32
XFG (75)	0.753	3.40 (2.41-4.81)	4.3×10^{-12}	0.827	2.56 (1.74-3.77)	1.8×10^{-6}	0.987	13.23 (5.59-31.29)	4.1×10^{-9}
无青光眼的 XF (55)	0.740	3.18 (2.12-4.76)	1.9×10^{-8}	0.789	2.02 (1.32-3.09)	1.3×10^{-3}	0.982	10.10 (4.02-25.36)	8.5×10^{-7}
瑞典人									
对照 (198)	0.535			0.682			0.879		
合并的青光眼 (399)	0.649	1.61 (1.26-2.05)	0.00016	0.737	1.31 (1.00-1.70)	0.048	0.929	1.79 (1.19-2.70)	0.0052
POAG (200)	0.488	0.83 (0.63-1.09)	0.18	0.638	0.82 (0.61-1.10)	0.19	0.863	0.87 (0.57-1.31)	0.49
XFG (199)	0.813	3.78 (2.77-5.14)	3.1×10^{-17}	0.834	2.39 (1.72-3.34)	2.7×10^{-7}	0.995	27.28 (11.44-65.07)	9.1×10^{-14}
合并									
对照 (14672)									
合并的青光眼 (594)		1.96 (1.67-2.29)	1.3×10^{-16}		1.59 (1.35-1.89)	7.5×10^{-8}		2.20 (1.69-2.85)	3.4×10^{-9}
POAG (291)		1.04 (0.85-1.28)	0.67		1.02 (0.83-1.27)	0.83		1.04 (0.78-1.39)	0.81
XFG (274)		3.62 (2.87-4.55)	1.0×10^{-27}		2.46 (1.91-3.16)	2.3×10^{-12}		20.10 (10.80-37.41)	3.0×10^{-21}

[0508]

表 8：XFG 和 LOXL1 中分型的其他标记物之间的相关性

在LOXL1中测定剥脱性青光眼(XFG)和13个SNP，包括rs2165241和两种非同义SNP：rs1048661(R141L)和rs3825942(G153D)之间的相关性。对于冰岛和瑞典人XFS病例和对照以及对于采用Mantel-Haenszel合并的两人群而计算相关性。包含关于冰岛人（IC）和瑞典人（SW）对照组计算的所有标记物和携带两种外显子SNP，rs1048661(G)和rs3825942(G)的风险等位基因的单体型之间的相关性 r^2，以及关于两种非同义SNP，rs1048661和rs3825942所观察的相关性对应于每一SNP对于与XFG病症相关性检验的P-值。

			合并 (273/14672)					冰岛 (75/14474)				瑞典(199/198)			
			r^2 [a]					频率				频率			
SNP	等位基因	位置	IC	SW	OR (95% CI)	*P*	P_{adj} [b]	对照	病例	OR (95% CI)	*P*	对照	病例	OR (95% CI)	*P*
rs4461027	C	71927365	0.41	0.26	1.69 (1.37-2.09)	1.2×10^{-6}	0.16	0.392	0.560	1.97 (1.43-2.72)	0.000036	0.441	0.543	1.51 (1.14-1.99)	0.0041
rs1048661	G	71935363	0.53	0.60	2.46 (1.91-3.16)	2.3×10^{-12}	-	0.651	0.827	2.56 (1.74-3.77)	1.8×10^{-6}	0.682	0.834	2.39 (1.72-3.34)	2.7×10^{-7}
rs3825942	G	71935399	0.18	0.18	20.1 (10.8-37.4)	3.0×10^{-21}	-	0.847	0.987	13.2 (5.6-31.3)	4.1×10^{-9}	0.879	0.995	27.3 (11.4-65.1)	9.1×10^{-14}
rs2165241	T	71938019	0.88	0.90	3.62 (2.87-4.55)	1.0×10^{-27}	0.71	0.473	0.753	3.40 (2.41-4.80)	4.3×10^{-12}	0.535	0.813	3.78 (2.77-5.14)	3.1×10^{-17}
rs1992314	C	71939584	0.53	0.60	2.44 (1.90-3.15)	3.9×10^{-12}	0.54	0.654	0.827	2.53 (1.72-3.72)	2.6×10^{-6}	0.682	0.837	2.39 (1.72-3.34)	2.7×10^{-7}
rs2028386	C	71942525	0.95	0.98	3.73 (2.95-4.71)	3.9×10^{-28}	0.26	0.490	0.780	3.69 (2.60-5.25)	3.4×10^{-13}	0.556	0.824	3.75 (2.74-5.12)	1.2×10^{-16}
rs4337252	G	71942582	0.95	0.98	3.71 (2.94-4.70)	5.7×10^{-28}	0.26	0.491	0.780	3.67 (2.58-5.22)	4.5×10^{-13}	0.556	0.824	3.75 (2.74-5.12)	1.2×10^{-16}
rs4886782	A	71944627	0.48	0.46	2.19 (1.76-2.71)	8.2×10^{-13}	1.00	0.327	0.547	2.47 (1.79-3.43)	5.1×10^{-8}	0.371	0.540	1.99 (1.50-2.64)	1.6×10^{-6}
rs893817	A	71944882	0.46	0.47	2.14 (1.69-2.71)	3.5×10^{-10}	0.65	0.633	0.807	2.42 (1.66-3.52)	3.8×10^{-6}	0.636	0.776	1.98 (1.46-2.70)	0.000014
rs12440667	T	71947256	0.84	0.78	3.35 (2.67-4.19)	6.1×10^{-26}	0.34	0.461	0.740	3.33 (2.37-4.69)	5.2×10^{-12}	0.497	0.769	3.36 (2.50-4.52)	1.2×10^{-15}
rs2304719	C	71951317	0.38	0.39	4.00 (2.96-5.41)	2.2×10^{-19}	0.87	0.695	0.887	3.43 (2.22-5.30)	2.7×10^{-8}	0.747	0.930	4.46 (2.96-6.73)	8.3×10^{-13}
rs750460	T	71957323	0.84	0.78	3.25 (2.60-4.07)	4.5×10^{-25}	0.54	0.457	0.740	3.37 (2.40-4.74)	2.7×10^{-12}	0.497	0.759	3.18 (2.37-4.27)	1.6×10^{-14}
rs4243042	T	71957441	0.84	0.78	3.25 (2.60-4.07)	4.6×10^{-25}	0.54	0.456	0.740	3.38 (2.40-4.75)	2.5×10^{-12}	0.497	0.759	3.18 (2.37-4.27)	1.6×10^{-14}

[a] 在冰岛人（IC）和瑞典人（SW）对照中与风险单体型rs1048661(G) rs3825942 (G)的相关性。[b] 当关于两种SNP，rs1048661和rs3825942所观察的相关性检验病症相关性时的校正 *P* 值。

[0509]

表 9: XFG 和在 LOXL1 中检测的其他标记物之间的病症相关性

在 LOXL1 中检测剥脱性青光眼（XFG）和 13 个 SNP，包括 rs2165241 和两个非同义 SNPs: rs1048661(R141L)和 rs3825942 之间的相关性。对于冰岛和瑞典人病例-对照组以及对于每一关于每一其他 SNP 所观察的相关性检验的病症相关性的 SNP 来计算相关性。

SNP	等位基因	位置	校正的 *P* 值 rs4461027	rs1048661	rs3825942	rs2165241	rs1992314	rs2028386	rs4337252	rs4886782	rs893817	rs12440667	rs2304719	rs750460	rs4243042
rs4461027	C	71927365	-	0.033	0.0019	0.52	0.031	0.25	0.26	0.075	0.035	0.28	0.11	0.35	0.35
rs1048661	G	71935363	4.7×10^{-8}	-	4.5×10^{-18}	0.008	0.27	0.00036	0.00046	0.0001	0.0021	0.32	1.2×10^{-6}	0.53	0.57
rs3825942	G	71935399	4.5×10^{-18}	6.8×10^{-27}	-	1.5×10^{-9}	6.3×10^{-27}	3.9×10^{-9}	2.5×10^{-9}	1.2×10^{-15}	1.4×10^{-26}	1.4×10^{-10}	3.9×10^{-8}	1.1×10^{-10}	1.0×10^{-10}
rs2165241	T	71938019	8.2×10^{-23}	1.0×10^{-18}	2.2×10^{-16}	-	4.1×10^{-19}	0.15	0.12	1.2×10^{-16}	7.7×10^{-20}	0.0019	1.0×10^{-11}	0.00029	0.00027
rs1992314	C	71939584	6.5×10^{-8}	0.48	5.9×10^{-18}	0.0043	-	0.00015	0.00017	0.00013	0.0031	0.27	1.6×10^{-6}	0.44	0.44
rs2028386	C	71942525	3.7×10^{-23}	4.0×10^{-20}	4.2×10^{-16}	0.098	1.2×10^{-20}	-	0.25	8.4×10^{-17}	1.7×10^{-20}	0.00054	1.6×10^{-11}	0.00011	0.000099
rs4337252	G	71942582	6.2×10^{-23}	8.3×10^{-20}	4.4×10^{-16}	0.14	2.2×10^{-20}	0.54	-	1.3×10^{-16}	3.1×10^{-20}	0.00073	2.2×10^{-11}	0.00015	0.00014
rs4886782	A	71944627	2.8×10^{-8}	0.000029	3.0×10^{-7}	0.89	0.000027	0.85	0.8	-	0.000013	0.66	0.00016	0.83	0.82
rs893817	A	71944882	6.7×10^{-6}	0.97	1.1×10^{-15}	0.099	0.97	0.026	0.028	0.0072	-	0.0018	5.9×10^{-6}	0.0068	0.0065
rs12440667	T	71947256	4.6×10^{-21}	1.9×10^{-15}	2.0×10^{-15}	0.34	1.2×10^{-15}	0.11	0.088	9.5×10^{-15}	1.9×10^{-19}	-	6.5×10^{-11}	0.037	0.036
rs2304719	C	71951317	8.8×10^{-15}	7.7×10^{-14}	2.3×10^{-6}	0.0059	7.2×10^{-14}	0.014	0.012	3.0×10^{-11}	3.0×10^{-15}	0.00036	-	0.00022	0.00021
rs750460	T	71957323	4.6×10^{-20}	2.0×10^{-14}	1.2×10^{-14}	0.63	1.3×10^{-14}	0.23	0.19	8.2×10^{-14}	5.0×10^{-18}	0.6	3.3×10^{-10}	-	1
rs4243042	T	71957441	4.8×10^{-20}	1.8×10^{-14}	1.2×10^{-14}	0.64	1.4×10^{-14}	0.23	0.19	8.9×10^{-14}	5.3×10^{-18}	0.61	3.5×10^{-10}	0.74	-

[0510] 表 10 :对于在 LOXL1 基因中和 LOXL1 基因附近的 SNP 型的成对相关性

[0511] 对于 LOXL1 中检验对 XFG 相关性的 13 个 SNPs 的成对的相关性，D'（左下角）和

r^2（右上角）。对于对照个体从冰岛人和瑞典人研究组中分别估算相关性。

[0512]

r^2 / D'	rs4461027	rs1048661	rs3825942	rs2165241	rs1992314	rs2028386	rs4337252	rs4886782	rs893817	rs12440667	rs2304719	rs750460	rs4243042
冰岛													
rs4461027	-	0.23	0.05	0.35	0.22	0.39	0.39	0.63	0.23	0.34	0.19	0.35	**0.36**
rs1048661	0.82	-	0.13	0.45	0.98	0.49	0.48	0.25	0.93	0.44	0.03	0.44	**0.44**
rs3825942	0.71	1.00	-	0.14	0.13	0.14	0.15	0.07	0.10	0.13	0.30	0.14	**0.13**
rs2165241	0.69	0.98	1.00	-	0.46	0.93	0.92	0.55	0.43	0.96	0.41	0.97	**0.97**
rs1992314	0.83	1.00	1.00	1.00	-	0.49	0.49	0.24	0.94	0.45	0.04	0.44	**0.44**
rs2028386	0.76	0.98	1.00	0.99	1.00	-	0.99	0.51	0.46	0.92	0.43	0.91	**0.91**
rs4337252	0.76	0.98	1.00	1.00	1.00	1.00	-	0.51	0.46	0.90	0.44	0.90	**0.90**
rs4886782	0.92	0.98	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-	0.26	0.55	0.22	0.56	**0.56**
rs893817	0.80	0.99	0.89	0.94	1.00	0.94	0.94	1.00	-	0.44	0.03	0.43	**0.43**
rs12440667	0.68	0.98	1.00	0.98	0.99	1.00	0.99	1.00	0.96	-	0.39	0.97	**0.98**
rs2304719	0.80	0.20	0.95	1.00	0.20	1.00	0.99	1.00	0.20	0.99	-	0.39	**0.39**
rs750460	0.69	0.98	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.99	0.95	1.00	1.00	-	**1.00**
rs4243042	0.69	0.98	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.99	0.96	1.00	1.00	1.00	-
瑞典													
rs4461027	-	0.11	0.07	0.21	0.11	0.27	0.27	0.60	0.14	0.25	0.18	0.25	**0.25**
rs1048661	0.55	-	0.06	0.54	1.00	0.58	0.58	0.28	0.82	0.46	0.07	0.46	**0.46**
rs3825942	0.80	1.00	-	0.16	0.06	0.17	0.17	0.08	0.08	0.14	0.39	0.14	**0.14**
rs2165241	0.54	1.00	1.00	-	0.54	0.92	0.92	0.51	0.40	0.86	0.39	0.86	**0.86**
rs1992314	0.55	1.00	1.00	1.00	-	0.58	0.58	0.28	0.82	0.46	0.07	0.46	**0.46**
rs2028386	0.64	1.00	1.00	1.00	1.00	-	1.00	0.47	0.44	0.79	0.42	0.79	**0.79**
rs4337252	0.64	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-	0.47	0.44	0.79	0.42	0.79	**0.79**
rs4886782	0.89	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-	0.34	0.60	0.20	0.60	**0.60**
rs893817	0.56	1.00	1.00	0.78	1.00	0.79	0.79	1.00	-	0.55	0.04	0.55	**0.55**
rs12440667	0.56	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.98	-	0.33	1.00	**1.00**
rs2304719	0.82	0.31	0.97	1.00	0.31	1.00	1.00	1.00	0.27	1.00	-	0.33	**0.33**
rs750460	0.56	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.98	1.00	1.00	-	**1.00**
rs4243042	0.56	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.98	1.00	1.00	1.00	-

[0513]

表 11：LOXL1 基因中的外显子变异

通过 89 例 CEU HapMap 样品、277 例冰岛人对照样品和 140 例青光眼病例，包括 25 例患有 XFG 的青光眼病例的测序来识别 *LOXL1*（NCBI 登记号为 005576）的外显子中的 SNP。对于部分外显子 1，90 例 YRI 和 90 例 CHB/JPT HapMap 样品也进行测序。包含在 NCBI Build 34 中的位置、变异、常用名（如果已知）（来自 125 版的 dbSNP）、在不同组中的频率、基因中的定位、氨基酸碱基变化（NCBI 登记号 NP005567）和影响作用（基于 Blosum 45 氨基酸类似性基质）。

	变异	常用名	等位基因 D 的频率					基因中的定位	蛋白中的位置 [c]	三联体密码子	NCBI34 参照组装核苷酸(正链)
			HapMap 人群 [b]			冰岛					
位置 [a]	D/d		CEU	YRI	CHB/JPT	对照	XFG				
71935363	G/T	rs1048661	0.559	0.853	0.470	0.629	0.827	Exon 1	Arg->Leu (R141L)非保守性的	CGG->CTG	G
71935399	G/A	rs3825942	0.831	0.570	0.890	0.828	0.987	Exon 1	Gly->Asp (G153D)非保守性的	GGC->GAC	G
71935416	T/G		1.000	0.801	1.000	1.000	1.000	Exon 1	Ser->Ala (S159A) 保守性的	TCG->GCG	T
71935419	G/C		1.000	1.000	1.000	0.989	1.000	Exon 1	Ala->Pro (A160P) 保守性的	GCT->CCT	G
71935817	C/T		0.968	1.000	1.000	0.965	0.975	Exon 1	Asp->Asp (D292D)沉默	GAC->GAT	C
71935901	G/T		1.000	0.963	0.690	0.987	0.958	Exon 1	Ala->Ala (A320A)沉默	GCG->GCT	G
71951055	C/T		1.000	-	-	0.993	1.000	Exon 2	Ser->Ser (S382S)沉默	TCC->TCT	C
71955295	G/A		1.000	-	-	0.993	1.000	Exon 4	Glu->Lys (E474K) 保守性的	GAG->AAG	G

[a] NCBI Build 34 中的位置。[b] 对于 CEU 和 YRI HapMap 组在 60 个亲本中的频率。对于 YRI 和 CHP/JPT. c NP_005567 仅仅部分外显子 1 进行测序。

[0514] 表 12 :青光眼和 15q24.1 中的变异之间的相关性

[0515] 在全基因相关性研究中染色体 15q24.1(NCBI build 34) 上 71.8 ～ 72.2Mb 区间内

对于 41 个 SNP 在 Illumina Hap300 芯片上检验对青光眼相关性的结果。该结果基于来自冰岛发现病例 - 对照组的 195 例青光眼病例（包括 POAG 和 XFG 两种）和 14474 例对照。也包括在对所观察的 rs1048661 和 rs3825942 的相关性校正后的对应结果。

[0516]

			频率				对于 rs1048661 和 rs3825942 校正的	
SNP	全部	位置[a]	病例	对照	OR	P^b	OR^c	P^c
rs1963477	A	71807689	0.092	0.079	1.18	0.36	0.92	0.59
rs4886630	C	71811557	0.949	0.918	1.66	0.021	1.21	1.00
rs896588	A	71821310	0.238	0.204	1.23	0.10	1.17	0.23
rs921535	T	71827160	0.874	0.831	1.42	0.021	0.90	0.54
rs999742	C	71831334	0.823	0.749	1.56	0.00071	0.99	0.86
rs8026593	G	71836202	0.987	0.963	2.99	0.0043	1.45	0.43
rs4886425	G	71840360	0.900	0.857	1.50	0.014	0.99	1.00
rs10519014	A	71841435	0.164	0.108	1.61	0.0014	1.14	0.38
rs8030745	T	71848908	0.912	0.896	1.21	0.29	0.91	0.64
rs1452388	C	71854895	0.175	0.146	1.25	0.12	1.07	0.63
rs4445847	T	71887830	0.544	0.494	1.22	0.059	0.75	0.015
rs13638	T	71897355	0.887	0.854	1.34	0.065	0.88	0.49
rs4886467	T	71914630	0.431	0.411	1.08	0.45	0.70	0.0016
rs4461027	C	71927365	0.503	0.392	1.57	2.0×10^{-5}	0.86	0.22
rs2165241	T	71938019	0.672	0.473	2.28	2.0×10^{-14}	0.87	0.65
rs8041685	G	71941010	0.921	0.839	2.23	3.5×10^{-6}	0.61	1.00
rs893817	A	71944882	0.762	0.633	1.85	1.4×10^{-7}	0.85	0.73
rs2304719	C	71951317	0.826	0.695	2.07	1.2×10^{-8}	0.87	0.50
rs1530169	C	71952937	0.836	0.765	1.56	0.001	1.02	0.90
rs2304721	C	71956171	0.946	0.939	1.14	0.55	0.99	0.95
rs3522	C	71960161	0.601	0.522	1.37	0.0027	0.97	0.80
rs10152898	T	71970938	0.269	0.165	1.87	5.1×10^{-7}	1.58	0.00023
rs2507	G	71991493	0.338	0.278	1.33	0.011	1.32	0.0253
rs734854	T	71997665	0.367	0.341	1.12	0.295	0.92	0.44
rs3816197	T	71998697	0.349	0.302	1.24	0.06	1.33	0.01
rs3784563	C	72006810	0.749	0.690	1.34	0.013	1.13	0.33
rs11072463	C	72019166	0.354	0.331	1.11	0.35	0.89	0.31
rs4886844	T	72024757	0.426	0.408	1.07	0.51	0.83	0.09
rs3784556	G	72048005	0.915	0.904	1.15	0.45	1.09	0.27
rs876383	G	72049230	0.569	0.556	1.06	0.60	1.20	0.086
rs5742915	T	72052450	0.572	0.535	1.16	0.15	1.24	0.049
rs1036673	C	72054279	0.372	0.293	1.43	0.0013	1.23	0.062
rs723434	T	72059147	0.844	0.818	1.20	0.20	0.96	0.83
rs8038527	A	72150013	0.787	0.737	1.32	0.026	1.04	0.78
rs8033129	C	72156236	0.879	0.811	1.70	0.00041	1.23	0.20
rs11635599	C	72163813	0.223	0.186	1.26	0.076	1.03	0.84
rs12442054	G	72173841	0.910	0.901	1.11	0.56	1.23	0.28
rs4886574	C	72177537	0.446	0.405	1.18	0.12	1.08	0.48
rs923118	T	72182088	0.272	0.233	1.23	0.085	1.12	0.34
rs351237	C	72193056	0.431	0.391	1.18	0.12	1.07	0.53
rs351230	C	72198814	0.890	0.877	1.13	0.47	1.18	0.30

[0517]　[a]NCBI Build 34 中的碱基对位置．[b]对于亲缘关系和人群分层分化采用方法基因组对照校正的 P 值。[c]对于两种外显子 SNP，rs1048661 和 rs3825942 所观察的相关性校正的优势度 (OR) 和 P 值。

[0518]

表 13：XFG 和 LOXL1 中检测的其他标记物之间的病症相关性

在 LOXL1 中检测剥脱性青光眼(XFG)和 13 种 SNP，包括 rs2165241 和两个非同义 SNP：rs1048661 (R141L)和 rs3825942 之间的相关性。对于冰岛和瑞典人病例-对照组以及对于每一关于每一其他 SNP 所观察的相关性检验的病症相关性的 SNP 来计算相关性。

			校正的 *P* 值												
SNP	等位基因	位置	rs4461027	rs1048661	rs3825942	rs2165241	rs1992314	rs2028386	rs4337252	rs4886782	rs893817	rs12440667	rs2304719	rs750460	rs4243042
rs4461027	C	71927365	-	0.033	0.0019	0.52	0.031	0.25	0.26	0.075	0.035	0.28	0.11	0.35	0.35
rs1048661	G	71935363	4.7×10^{-8}	-	4.5×10^{-18}	0.008	0.27	0.00036	0.00046	0.0001	0.0021	0.32	1.2×10^{-6}	0.53	0.57
rs3825942	G	71935399	4.5×10^{-18}	6.8×10^{-27}	-	1.5×10^{-9}	6.3×10^{-27}	3.9×10^{-9}	2.5×10^{-9}	1.2×10^{-15}	1.4×10^{-26}	1.4×10^{-10}	3.9×10^{-8}	1.1×10^{-10}	1.0×10^{-10}
rs2165241	T	71938019	8.2×10^{-23}	1.0×10^{-18}	2.2×10^{-16}	-	4.1×10^{-19}	0.15	0.12	1.2×10^{-16}	7.7×10^{-20}	0.0019	1.0×10^{-11}	0.00029	0.00027
rs1992314	C	71939584	6.5×10^{-8}	0.48	5.9×10^{-18}	0.0043	-	0.00015	0.00017	0.00013	0.0031	0.27	1.6×10^{-6}	0.44	0.44
rs2028386	C	71942525	3.7×10^{-23}	4.0×10^{-20}	4.2×10^{-16}	0.098	1.2×10^{-20}	-	0.25	8.4×10^{-17}	1.7×10^{-20}	0.00054	1.6×10^{-11}	0.00011	0.000099
rs4337252	G	71942582	6.2×10^{-23}	8.3×10^{-20}	4.4×10^{-16}	0.14	2.2×10^{-20}	0.54	-	1.3×10^{-16}	3.1×10^{-20}	0.00073	2.2×10^{-11}	0.00015	0.00014
rs4886782	A	71944627	2.8×10^{-8}	0.000029	3.0×10^{-7}	0.89	0.000027	0.85	0.8	-	0.000013	0.66	0.00016	0.83	0.82
rs893817	A	71944882	6.7×10^{-6}	0.97	1.1×10^{-15}	0.099	0.97	0.026	0.028	0.0072	-	0.0018	5.9×10^{-6}	0.0068	0.0065
rs12440667	T	71947256	4.6×10^{-21}	1.9×10^{-15}	2.0×10^{-15}	0.34	1.2×10^{-15}	0.11	0.088	9.5×10^{-15}	1.9×10^{-19}	-	6.5×10^{-11}	0.037	0.036
rs2304719	C	71951317	8.8×10^{-15}	7.7×10^{-14}	2.3×10^{-6}	0.0059	7.2×10^{-14}	0.014	0.012	3.0×10^{-11}	3.0×10^{-15}	0.00036	-	0.00022	0.00021
rs750460	T	71957323	4.6×10^{-20}	2.0×10^{-14}	1.2×10^{-14}	0.63	1.3×10^{-14}	0.23	0.19	8.2×10^{-14}	5.0×10^{-18}	0.6	3.3×10^{-10}	-	1
rs4243042	T	71957441	4.8×10^{-20}	1.8×10^{-14}	1.2×10^{-14}	0.64	1.4×10^{-14}	0.23	0.19	8.9×10^{-14}	5.3×10^{-18}	0.61	3.5×10^{-10}	0.74	-

[0519] 表 14. 对于在序列列表中提供的标记物的序列识别

[0520]

Seq ID	SNP/标记物
1	rs1963477
2	rs488663
3	rs896588
4	rs921535
5	rs999742
6	rs8026593
7	rs4886425
8	rs10519014
9	rs8030745
10	rs1452388
11	rs4445847
12	rs13638
13	rs4886467
14	rs4461027
15	rs2165241
16	rs8041685
17	rs893817
18	rs2304719
19	rs1530169
20	rs2304721
21	rs3522
22	rs10152898
23	rs2507
24	rs734854
25	rs3816197
26	rs378456
27	rs11072463
28	rs4886844
29	rs3784556
30	rs876383
31	rs5742915
32	rs1036673
33	rs723434
34	rs8038527
35	rs8033129
36	rs11635599
37	rs12442054
38	rs4886574
39	rs923118
40	rs351237
41	rs351230
42	rs4261482
43	rs4886761
44	rs1992314
45	rs4886776
46	rs2028386
47	rs4337252
48	rs2028387
49	rs4077284
50	rs893816
51	rs4886782
52	rs893818
53	rs893820
54	rs12440667
55	rs750460
56	rs4243042
57	rs12437465
58	DG15818
59	SG5S205
60	SG5S206
61	SG5S208
62	SG5S209
63	SG5S210
64	SG5S211
65	SG5S212
66	SG5S214
67	SG5S215
68	SG5S216
69	SG5S217
70	SG5S218
71	SG5S219
72	SG5S221
73	SG5S222
74	SG5S223
75	SG5S226
76	SG5S228
77	SG5S230
78	SG5S234
79	SG5S236
80	SG5S237
81	SG5S238
82	SG5S242
83	SG5S243
84	LD block C15
85	LOXL1
86	rs4886725
87	rs12915956
88	rs896590
89	rs12438872
90	rs893821
91	rs2304722
92	rs4886623
93	rs2167648
94	rs1584738
95	rs1901570
96	rs4886660
97	rs4886421
98	rs4886663
99	rs4886664
100	rs4145873
101	rs4145874
102	rs1452389
103	rs1078967
104	rs8041642
105	rs8042039
106	rs1048661
107	rs3825942
108	SG15S187
109	SG15S207
110	SG15S262
111	SG15S263
112	SG15S264
113	SG15S265
114	SG15S266
115	SG15S267
116	SG15S268
117	SG15S269
118	SG15S271
119	SG15S272
120	SG15S273
121	G indel
122	rs8035197
123	rs8035210
124	rs8034178
125	rs8034355
126	rs4776620
127	rs6495030
128	rs2680346
129	rs7170655
130	rs16958177
131	rs16958188
132	rs1548099
133	rs7402796
134	rs896598
135	rs4887140
136	rs7174255
137	rs4886647
138	rs4886415
139	rs4886416
140	rs2198294
141	rs2061803
142	rs2167648
143	rs1584738
144	rs1901570
145	rs4577028
146	rs1349642
147	rs921541
148	rs744616
149	rs2084851
150	rs7170291
151	rs7496005
152	rs12440507
153	rs11855607
154	rs4558370
155	rs4464030
156	rs4283181
157	rs11634339
158	rs1440101
159	rs2289414
160	rs12594472
161	rs16958494
162	rs12441130
163	rs12441138
164	rs12904518
165	rs12102015
166	rs12101466
167	rs8042532
168	rs4886809
169	rs2289413
170	rs4993000
171	rs2301273
172	rs11072464
173	rs3825941
174	rs743582
175	rs10851869
176	rs1550435
177	rs4887066
178	rs6495089
179	rs1385650
180	rs10910
181	rs2959010
182	rs2277603
183	rs16969393
184	rs12439113
185	rs6495122
186	rs2290573
187	rs12487
188	rs11630918
189	rs7497393
190	rs1127796
191	rs11856413
192	rs11072512
193	rs1133323
194	rs1133322
195	rs11072513
196	rs11072514
197	rs2415251

[0521] 实施例 3. 对 LOXL1 的内源性加工处理的 LOXL1 变异的检测

[0522] LOXL1 的前体序列是蛋白在 ECM 中适当沉积所需的。负责前体序列切割的主要胞

外蛋白酶是骨形态发生蛋白 -1(BMP-1),也称为原骨胶原 -C- 蛋白酶 (PCP)(3,9)。尽管未建立 BMP-1 酶切的严格定义的共有序列,但是该酶显示出对 P- 位点和在 P′ - 位点的 D 处的 A 或 G 的优先性。例如,人类 LOX 的 BMP-1 介导酶切出现在 G168-D169 连接处。然而,LOXL1 中的相应的酶切位点并未被识别,但是已经提到了 135 和 304 处的 G-D 作为可能的候选。

[0523] 有意思的是,G153D 变异 (GA 单体型) 表明,什么可以是 BMP-1 的隐秘蛋白水解酶切位点。相对于其他单体型,携带 GA 单体型的个体可以由于 ProLOXL1 更有效的正确蛋白水解加工处理而受到保护从而对抗 XFG。该酶的有效加工处理能够导致整个总体活性和 / 或该酶在 ECM 中的沉积增加,这对于消除 XFG 中观察到的异常纤丝物质的有害累积是有益的。

[0524] 设计以下实验来研究体内的 LOXL1 的加工处理,并开发了用于设计优化蛋白水解酶切作用的 LOXL1 的策略。

[0525] 实验设计 :

[0526] A) 作为 BMP-1 底物的 LOX 和 LOXL1 变异的表达

[0527] 为了确定 G153D 变异是否确实引入了新的 BMP-1 酶切位点,与 BMP-1 的处理反应的研究需要在受控的体外环境中进行。LOXL1 的变异将在大肠杆菌中足量产生以用作 BMP-1 的底物。也 LOX 产生用作对照。

[0528] LOXL1 的以下变异将被作出 :

[0529] i)R141L

[0530] ii)G153D

[0531] iii)R141L、G153D

[0532] 提高溶解作用的含 smt3 标记物 (11kDa) 的结构和纯化的 His- 标记物将在大肠杆菌中表达。

[0533] B)LOX 和 LOXL1 的体外加工处理

[0534] LOXL1 变异的体外处理的分析采用如同用于识别 LOX 酶切位点的类似方法来实施 (Panchenko,M.V.et al.J Biol Chem 271 :7113-19(1996) ;Uzel,M.I.et al.J Biol Chem 276 :22537-43(2001))。LOXL1(或 LOX)smt3 融合蛋白将用人体重组 BMP-1(R&D Systems) 来培养,而蛋白水解反应将通过 SDS-PAGE 分离之后免疫染色的蛋白片段检测而进行监控。凝胶的免疫染色可采用商购的 C- 端片段的 LOX/LOXL1 抗体 (Santa Cruz Biotechnology) 和 N- 端片段的 smt3 抗体 (AbCam) 进行实施。实施处理反应的量化和动力学。实施分离的蛋白条带的 N- 端测序以精确测定所有变异的酶切位点。

[0535] C)EMC 沉积和 RFL-6 细胞中 LOXL1 变异的处理

[0536] Thommasin 等的精巧实验已经证明,LOX 和 LOXL1 的前体序列是 ECM 中靶向和沉积到弹性纤维上所需的 (Thomassin,L.Et alJ Biol Chem 280 :42848-55(2005))。他们研究了在鼠胎肺成纤维细胞 (RFL-6,ATCC#CCL-192) 中的该过程,主要是因为该细胞系产生含有各种 ECM 蛋白,包括弹性蛋白原和原纤维蛋白 -1 和原纤维蛋白 -2 的精致纤维基质。它们能够证明,LOX/LOXL1 通过几种含 C- 端 V5 抗原决定基标记物的 LOX/LOXL1 构建结构的瞬时转染而共同定位到弹性纤维上。

[0537] 将 LOXL1 变异克隆到 pcDNA4-V5/His 载体 (Invitrogen) 上并用于如所述的脂质体 - 胺 (lipofect-amine) 转染 RFL-6 细胞 (Thomassin,L.Et al J Biol Chem 280 :

42848-55(2005))。利用免疫荧光显微法使用单克隆抗-V5抗体(Invitrogen)来评价LOXL1变异对于ECM的靶向,并将利用多克隆AB′s至弹性蛋白原(AbCam)来测定与弹性蛋白的共定位作用。在如所述的介质和RFL-6细胞的细胞层中评价V 5-抗原决定基标记物的LOXL1变异的蛋白水解处理(Thomassin,L.Et al J Biol Chem 280:42848-55(2005))。

[0538] D)RFL-6细胞中LOXL1变异的活性

[0539] Thomassin等并未评价转染的RFL-6细胞中LOXL1的酶活性。将建立适用于测定细胞提取物中LOXL1活性的敏感的酶分析方法(Palamakumbura,A.H.&Trackman,P.C.Anal Biochem 300:245-51(2002))。这种荧光计分析法检测经由其HRP介导的与Amplex Red(分子探针)的反应而形成过氧化物。所产生的荧光团(试卤灵(resorufin))能够在远可见光区域(>500nm)被激发,这就消除了各种干扰如荧光淬灭。与介质和细胞层中蛋白产物量结合的酶活性的测定,应该容许对不同LOXL1变异的影响作用定量评价。1,5-二氨基戊烷或弹性蛋白原中的一种可以用作LOXL1的底物。为了确保特异性,采用BAPN控制反应,已知的特异性和不可逆的LOX/LOXL抑制剂将会传导。在介质和非转染细胞的细胞层中背景活性也会被量化。

[0540] 另一种可能性是使用V5抗体而降低(IP)表达的特异性LOXL1变异,并评价其活性。这种方法将仅仅采用在介质中发现的蛋白才是可能得到的。

[0541] E)人体晶状体细胞线中内生LOXL1的表达和活性

[0542] 在XFG中的剥脱性物质主要与晶状体的前表面有关(Schlötzer-Gerhardt,U.Naumann,G.O.H.Am J Ophthalmol 141:921-37(2006))。检测人类晶状体细胞系中的LOXL1的内源性表达并研究与XFG有关条件下的LOXL 1功能。这种细胞系(B-3,ATCC#CRL-11421)属于上皮形态学,并用SV-40病毒进行永生化。LOX/LOXL活性也将在介质和这些细胞的细胞层中按照以上对于RFL-6细胞的描述进行评价。

[0543] F)在B-3细胞中LOXL1变异的转染和研究

[0544] 利用人类B-3晶状体细胞实施与对于RFL-6细胞所用的相同LOXL1变异结构的转染(稳定转染或瞬时转染)。按照部分C和部分D中描述的类似实验来实施力探测B-3细胞中LOXL1中特异性位点的突变的影响作用。在这些细胞中主要关注处理和LOX/LOXL1的活性。

[0545] G)在LOXL1中最佳酶切位点的设计

[0546] 基于采用D153变异的结果,"最佳"BMP-1酶切位点将在LOXL1中设计。系列靶位点结构(target onstructs)将采用在部分A中描述的方法而制备和表达于大肠杆菌中。smt3标记物的LOXL1蛋白按照部分B中的描述在体外加工处理分析中对于BMP-1的活性测定smt3标记物的LOXL1蛋白。最好的BMP-1底物随后在按照以上对于天然变异描述的其他细胞分析环境中评价。

P30363ARFA 序列表

序列表

<110>解码遗传学私营有限责任公司

<120>用于剥脱性综合征和青光眼的诊断、预后和治疗的标记的CHR 15Q24上的遗传变异

<130>P30363ARFA

<140>PCT/IS2008/000014
<141>2008-06-13

<150>8651
<151>2007-06-13

<150>8664
<151>2007-07-13

<150>8668
<151>2007-08-08

<160>197

<210>1
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>1
agggctgcag agtgagctaa ggtctggagg tgaggatgac tctgaaggcc ttcctggaga 60
gcaggctgag gaggtaatgc ctgacttggt gggggagggg tgctgaggac ccgcaggcca 120
ctgtggaatt ggacccatct ggctgaggca aaggcgctgg cagttatgtt gcactaagtg 180
ggccaagagg tgacctctgc tttggtctga ctttggccac agacctaaga atctggatac 240
agttgggcta gaagggcctt ggcagactgc acagctcaac ctgtcttgtg caggtgggaa 300
rtgggagatc cagggaggag ggacttgcct gcaccctccc cacctcctgc ttgggtgtgt 360
ggccctcccg ctgggtggga agagcaggca ggaaacattg tctgaggttt ccaaccacac 420
gggaggaacc ctgaaaagac attcctgaga gaggcataaa ctaagaccta gaaaagacag 480
aggctgacct cacagcccct gacttcctgc ttcaacctcc cttcccagcc caggccagtc 540
tcttccccat ggtcgcacct ttgctcagca gttcttccca gcgggaatga ctgcccccac 600

t 601

<210>2
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>2
caagtgctgc tgcctccttc atgaagcctt cctgattgcc cagggtaaat ggaactcctt 60
gatctgttag cttctttgct ggaccctcta gattgatttc tgattgattt ttgtctgctc 120
cagggtcatt tggagtgatg gttgcctggt atttgaataa agagctcccc tatcagaaca 180
ttcaggttca aatcttagtg cctctgttcc tactgtatga ccttgggcaa ccaacctact 240
taacctttct gagtctcact ttcctcaact ggcagatgag gggcattttg aggattaaac 300
maggggtatt ttgaggatta tggtcgggtt tcaaaccata ccttctttcc tgctttcttt 360
ttctccacat cacttagcac catctcacat cttatgcttc gttttgttca gtgcctgtcc 420
gccctcactc caggagggca ggggtgcctg tgcattgctc cctgccacat acctggcaca 480
gagaggcggc tccatggagc ggaccggatg gatggtgcag gatgagcacc aggctccgca 540
tcagggcaca gtaaatgttg gctctgtgcc ctttcatgtc tggaatcccc agtttggcat 600
t 601

<210>3
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>3
agcctgggtg attccacttc cccaagtcag ctgttgcacc ccaccctctc ttccctttct 60
aagctgacca atttctctct ccccttaaaa atagtttaaa aaaagtgttt cctaaatcct 120
ggagcactgg aatttggtga ttgttcatgg agatttgggc cagctgtttc ctatgctggg 180
gctctagcag ggcagtgata agggagggga gaggaactca gacccaggga gggagggagg 240
cccttggtgg gctcagcagc agaccaccag agaggacact gtgtgagtcc ctaccatgtt 300
rcatttcacg ctggggacct aggctcactc aggagctgtg atgccaggag aacaaatcgt 360
ggcaacacgc tccacttggc ttttggactt aaaagcgtaa cccaaagggc aactgacaat 420
ttatgaatga ctctttctgg ctgcctaggc ttggttccag gccccttgtg tgtgtccctg 480
tgcgtgtgca tatggttatg tgtatgcgta cttggcccaa tgtctgcctc tgagctcaca 540
tgtgcacaca agcatgtata catgccaagg cttggctaca tctgcctctg tcttctgctc 600
a 601

<210>4
<211>601
<212>DNA

<213>Homo sapiens
<400>4
tctcttggta gctgctgctg cttctttctt atcttcctcc tggaccctgg aaatccctgt 60
aattctgctg tcaatctctt cttccctttt ttagtttctt ttccccacta tctccctcat 120
ctccgaacac ccacacccag ccagctccac atgtgctgca cttttcttgg aagcagctct 180
cacggctgtc cctgtcaag gctgccaccc tggttcagat gcccagtggc ctctgtctta 240
aattgctaca gaaatctcca atggctccta tttctttctt gaaaccactg ccaaaatatt 300
ytcccagaat accatttctc cttgtctctc cctaggtcaa aaactgagca ccattcccgg 360
tgccttgagt gcaaaccatt cctcttagta ctcagaccct ccgttctccg tctgggtccc 420
ccaagttaga gcaaggaaga gattggcata tgacctgtca gaggtagggc gctgcataca 480
gataaggggg cttgggagtt ggggctagct tagagagggt agggacttcc ccagtgagtg 540
ttggaggagg cattgctgaa accagaggca gaattgtagc tggaaggaac tgggaaacac 600
c 601

<210>5
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>5
gccaattaaa cctcttttct tataaattac ttagcctcag ctatttcttt ataccaatgc 60
aaaaaaaaaa ataaaaaaaa taagaataaa aattaaaaaa acagcctaac acactaccat 120
agaagaattc ctcagtgggg caacaagatg tgatgttagg gttaactata gttcctgtaa 180
tccctctaga tcttggttta agaattcagc cttgaagctg aaaaggaaag acaattgagg 240
atggccaatg acaggaagta gtgcccagta ccaaggacag cgctgctccc tggacagcaa 300
ygttgattta ggaagcaacc tgtttccaga ataatagaaa aggcctgtgc tctgcgtcag 360
gaaggaggtc tttgtatctc cttccatgag ttggaagaga aaaaatgtca tggatattct 420
ggaagctcct tgaatccctg gatacttgac tcctcaggca gacctctggt gagattggtg 480
agaatgaaac tttttcctaa aagatctaaa aataagccac atgacatgcc aatatatcta 540
ggtggcatga ctaaaggatg cctggaaggg gtctgggaag tcactttagc tccttgtgtt 600
t 601

<210>6
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>6
gcaatgtttg ttgagtgaaa acctttccct gggggttggc ctttgtgtgg cttctccaac 60
tccagcctta gagcaatgct agatcctcta aaatcccata agattagtgg gagactatag 120
gctaaaaagg gggataaagc caagtagatg cattactaat taattcagca gacatctagt 180

gaatactttc agtgccaagc actgtgctaa gtgatgggac cacagaggtg attcgggcat 240
attcccaatc tcaagaaatt cactgtggaa tagagaaatg aagttatcta agctgcttgc 300
rtttccctca ttctctggcc gatatctaac ctagtatctg acacatagtc aatgtttaat 360
aaacagttac tgaacaaata aatgaataaa tgagcaagtg agggaacaaa tgctatggag 420
ggtacacata aggctgtgtc agagtatggg gaagaaaaga gtgctgggaa tatcctttca 480
tcatctctca tttactgagg catatgctgg ttgttgggga ttcagagaga aggggcgctt 540
gtcccctgtt cttgaagatc ctgcagccca ggggacagaa aaaatcaatg tttacaagac 600
a 601

<210>7
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>7
gagacacttt atgaagtggt ccttcctagg ggatccccca ttagaggatg agaacagatg 60
tccatggaag gcagaggagc tactttccat gacctgtggg catcaatggc tctgttccca 120
aaggattgag gaggggatcc acagggccac agaagaacgt aagtcacagt gactgctcag 180
tggccatata tggaacattc attcatcagc aagcacttat agggtgccta cctcatgcca 240
gggaccctgc acatgtaact catgtttcct taagctaggg aacaatgagg tacaatcata 300
rcaattgcca tcaattcatt gaccctttcc ctacttacca ttgaaggacc aaccccatgt 360
aaagtcaccc cacttccaca cacacagtga tttttggaat ttccatgggt atctccattg 420
tacacaggga taaatatttt ctgttattaa atggggggtg tgctgtgtcc ttgctctccc 480
ttcctgagac cctcacagtg atgctcactg tctgtgaagt cataggaggg gaccccgctg 540
ctgaagcctt ttatgagaaa gccatattcc ctctgctccc aaagctgcca gtccacaagt 600
g 601

<210>8
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>8
ttttctaatg aaaaataaaa acagacacct ttgcagggaa gaagaccaac cttactctta 60
gagccagggc attatgccac aaagtggcct tgtgcaaccc cagggcttgg ctgtgtgact 120
ggaagagtca gccctgacgg aagcttcctt gctatgcttt cagcttacct ccactcttca 180
tcttacccaa gcacagctat gaccatgccc ctctccggtc aaaagccttc agaggccttc 240
agacatctgc tgggtgaaat ctgaatgggc ttcttggcat caaagggctg ccatactctg 300
rttctaagcc atcttcactc ctatcacaga ttacagccac acctagaaac ccactctttc 360
ccatacttgc cccttgctgc caatcctcag gacctttgca caacatttgt tctgtgtgga 420
gcactccaca cttccccatc tccacctgta gaaactcact ctttccctgg gggacctggg 480

attcaaggag gaccatggcc atgggggtct gacaccacat ctgccaatgc tctcctctct 540
aattttctct ctcctgtctc cctgtgccct cattccctcc gccactcctt tggcttcatt 600
t 601

<210>9
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>9
ttggtgcagg ctggagaagt cagtgcagga ttcttagagg aggcagagtt tgagcctagc 60
ctttgcagga tgaagaagag tagcttaaaa gattaaagag gagcatgcat cttgggtggg 120
tttaatgcac aagtaaatat gtagaggtga gaaagagtat tcaggaagaa ttttctgaac 180
tttaggatag aactaaggtt gggctggaaa atagatcctt gggtgatccc agcagatcca 240
aggccactct ggggtcaaac atttctctat gagaagagct tgtgcccggg gatgacttac 300
ygtccccaag tggacagaac catcagcagg aggtcagtcc cagatctgaa tggccaaggg 360
cttaggcttc cccgactct tgggtctgtg gaacagctgt cctaaacccc acctccccaa 420
gccacagaaa atgaagccag attggaataa aggatgccct tctgctatgc tgatggcgag 480
ggatcaatgt cattctgcac ccttccccca ccacggccaa gaggtggcaa gacgcgtgca 540
atgggcaagg agacctgtgc tccatgtact gtccttccac caggagctgg accacgggct 600
c 601

<210>10
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>10
atcaaggtgc tggtggggct gtgttccctg caggaggctc cagggaagac tctgtttcct 60
tgacacctct ggcttctaga ggctgctaca ttccttggca aagcctccag tggccaactg 120
agtctttcta acattgtgtc actctgacat ggactgttct tctgcctcct tctcccacct 180
ttagggaccc ttatgattac attgggccaa actttataac ctctctattt taaaaagtcg 240
gctgatgggc aacctaaatt cagtctgcaa tctcattttc tctgtgccac atcatttaac 300
ytattcacag gattcaggga ttagaatatg gacatttggc cggggaatgg ggggtattat 360
tctacctctc acaccgagta aaagggactg tagtgctccc acatctacac acggggctca 420
ggctcccatt tgggagctgg agcttggtgt tctcattttc gtttgccgcc ttgggcaggt 480
ccttttcctc ctggacccca gcatcccctt ctgtatttaa acaagtgggc tagatgactg 540
ctgtattcat tagtgtaaag ttgagctctg aaccatagag acccagcaag aactcagttg 600
c 601

<210>11

<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>11
ctaattttg tttttgttt tttttagta gatatggggt tttatcatgt tggccaggct 60
ggtctcgaac tcctgacctc aagtgatctg ccagcttggg ccttccaaag tgctgggatt 120
acaggcgtga gccaccatgc ctggcctgtt ttgccttcta atactttact actcatgtgg 180
tttgtggact agcagcatca cctgttactc aggagcttgt tagaaatgca tcatcttggg 240
ccccacccca aaccctctga atcaactctg cacctgcaga agatccttaa gtgatttgta 300
ygccaattta attttgagtc acatattcag atgtatacta atgggaagtt gggagtgtgt 360
atatttacat gtctactcag ctctgtccat cagcacatct ttatgtctgc aatgtggcat 420
ttcaagatat tcttctctcc agcagaagag agtatcccag gaagaaagga atcttctctt 480
attccaacag gaaccctcac tcctgttgtt gttgttgttg ttgttgttgt tgttagagat 540
attattatta ttatgtgctc tgttgcccag gctggagtgc agtggtgaga tctcggctga 600
c 601

<210>12
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>12
atccttatta aatgtgctca gttttgtcct ccacaggggt ctggaagcct ttcagagctg 60
gttctactct aaccatttgt atccagatat ggatccaccg cagccttgga aaaccctcca 120
tcaaggagga gccactgacc cagtctcttc cagcaagcac cctccctagt ctcagaatgt 180
gtctctcagc cagccagcct ctcttcctat cgtacgaccc tgtctcagcc ctcatgtgcg 240
tcccagcccc taaggtcaaa gacatagcat ccaccacaaa ccattattcc agaggactgt 300
ytatattgca gctgttttat ctactccctc actccagtgc ccctggcctt catcctgccc 360
atcgaaggca tcagtccact gcgggctttg gtgtcctcag aggaagaaat cctttaatgt 420
ctgaggaacc tagggaggag gcaggtggga ggtgcacaga cattggtctg tccctttcat 480
tcttcggttc ttctaagcag cgacattctc ctgagcctct gggtgcccag acccactggg 540
atggacacag ggaatggggg atgagggccc tgctctcaag tagtacagcc tgctcaggga 600
g 601
<210>13
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>13
aatttatact ctccactgcc ttcccaggaa gctgagttct ggtcacaggt gaccctttgt 60
gctgccatct tgaaggagct gggtaggcaa attagggaca ggaggggcta gggaagtggg 120

agacgtatgt gggaggaggt cggggagagg ctggagagaa ctatggaaga aggatttcat 180
gtgtctccgt ggggtatgag accatcttct gaatcttccc acccaaattg tcagtatact 240
caaccttgct ccctgatgtc tttgagtgaa tggaatctgg agtggagagg gtggtggcag 300
kttggaaaga aggatgaggg accagcccca ctggttacat gtggagagga caaggtacac 360
ggaggaggaa ggcaggcctg gcagagctca gatatctgtg ggaggaggag gcaggttctt 420
gcctctctct tcctctggga agcagcttgt ttgggaaatc caagcccaag tccatccagg 480
gcaagtgcct cgattttccc ttgagaggaa gaaaagggct ttcctgaccc aggaggagga 540
gaagactgag gtcaagtcaa tcaaagggac aaagctaacc cctatgccat caagaatgta 600
t 601

<210>14
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>14
agaggcagat atgaagattt cttcaagggt gcttattaca gcatcattta taatagcaaa 60
taaagtaccc aaaaaaatca acaaaggagg tgattcattc agttatgatt tgtccacata 120
agtcagtcat taaaaatctg gttaaagaaa actcgtttcc gatccagcca ggtgctgaga 180
caggcagaac tttccagagc ttctccttgg aagctgccag ctgctgtgat gtcctatttc 240
ttgatccagg tggtaatcca gaggtgtgct cacgttggga tcattcatca agtggtacac 300
ytaggatttg tggacttttg tgtgtgtgta tgctatactc atgtttttaa aagttatttt 360
tggccgggca cggtggctca cgcctgtaag cccagcactt tgggaggccg aggtgggcag 420
atcatgaggt caggagatca agaccatcct ggctaacatg gtgaaatcct gtctcaccta 480
aaaaaataca aaaaaattag ccgtgcgtga tggcaggtgc ctgtagtccc agctacttgg 540
gaggctgagg caggagaatg gcatgaacct gggaggcgga gcttgcagtg agccgagatc 600
g 601

<210>15
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>15
atcccacttt aagaacctgc aggagctcag gaaaaatcag atggcaggtc cttctgtggt 60
gtgatgaagg atgcatccac ctgctctggt ccttaccagg tacttgcagc atccctgcag 120
aagggcgcat tatagccatg catcagctgc tctagggccc cttggagaat aggatgtttt 180
acctagaggg tgctaaactt ttgcagtggc ttttcttaga atgcaagacc tcagcatgag 240
gctcagcctg atgggcccca cctctgggca gagaaaactg agctctcaaa tgccacaata 300
ytggcagagg catgcctggg acttggcatc tgggcaccaa gtcagtgggt cttctagggc 360
ctgtctttgg gctgttagtt cttaaggaag ccagttgatt gagaggggaa tgggacaggg 420

caaggccatg tctgaagtgg gggtgcttgg tgcttagcag acctctggcc actaccctga 480
gccccacagt tcattttggg tcaaaaacat ttctcccctg aaggtagcat cctaggtgcc 540
aagctgagtg tactcacatg catcaagtcc aggcccttcc ctggggcagt ctaccaggag 600
g 601

<210>16
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>16
agagtctctc cccagtgtgg ggttagggtg tagcctggtc atggtcattg cagattccag 60
aacgtttgtg taacaaacac tcatatggtg catactaagt gccggacact gttcttggag 120
ttttgcagtt agaatcactt aatccctgtg acaaccctgg gattgttatc cccattttgc 180
agatgaggaa actgtggccc tgagaagtta agcgacttgc cctggaggca gaatcacaga 240
tcagcatccc tccttccttc cccgaagttg tctcagattg ttccttcaga aagaaaaaga 300
rtcttcaggc ttagaaagct gtgtcggatc agacaagctg tggaaacgga gggttctggg 360
ccctcctcct gcctccctgt ttctcctttg agagtcatca gtgtctgaac aaacaagtgg 420
agtcctaagc agcctcattc caggcagact tcctgtctcc tctcttatca gccacttgca 480
aggcaccttc tctctcccct gctctcaaac tggaccatcc ctgcaagaag agacagctcc 540
tgttttcaat aataagaata agaatatctg atatttattg aacatacact atgctaagca 600
t 601

<210>17
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>17
tgctctgcag agctttctgc ttctctgcca cctaggggct cctctggagt ctggctgcgc 60
tagccaaaac atcccgctca gcacatattt cacaagcaac tgaccagttc ctcctggact 120
ttgtttatcc tccagccctg ggctcaagag attagggctc ttttgcattc cactttccat 180
catttgcccc tcatgaggag gaggcttgga gaggaaagat tccagagaca aggtttactg 240
aacccacaaa aaagaggaag ccaagaggga aacaggtgag gtgtggacga gcaatgggaa 300
rgcagccaca gggctctcag cgccaggcag cctccctcca ggaaccgctg ggcaggaggg 360
aacagatttc taatgaagca ggaaggattt aggtcagaag gtgggagaat ttcctgactg 420
ctaaagtatc gtctgtaggg gttgtgagag ggctcgggct cttgcccaag gctggggaat 480
gaactgaaca gctcctaaaa agtattttaa tctccaagtg tttatcgatc tatccaacct 540
gtgttcaggg gccagctagt tcagtctccc tcatcatcca gatggggaaa gtgagcctca 600
g 601

<210>18
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>18

cctgacttgg tcccagaccc caactatgtg caagcatcca cttatgtgca gagagcccac 60
ctgtactccc tgcgctgtgc tgcggaggag aagtgtctgg ccaggtaagg agctgaggca 120
gaagtgtaga gtgttgggat agtccccggg agtcacccag aacccagcct agctgtggct 180
gccagctagg ctgtctgcaa gctgatgacc ctggccaagt gccccagcct cccaggaccc 240
tgaccgtttc atcagtgagc cttgcctgcc ccgagggagt caggagggga ggggagcaag 300
ygggggccca gcatttctgt atactgtacc tcactataca aggaactcca cttttactgt 360
ggcacttcat ctttatatga gccctgaagg catgggttac cccctcagga aactgaggag 420
caatgaaagg aactcaaacc ttttggatct gagctgttta atgagaaggt tccttttggg 480
agcccaggct tccagtggtc atacagggac ccaaggaagt cctattgggt ggatgtacct 540
gcaggataga gcccaggagt atggagccat gtccacagag gacagttgtg gctttggctg 600
g 601

<210>19
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>19

gctgctggag gtcagaggag ggagggatca gcaagggctg aggcctcaga ggaggtgggc 60
gtgggagttc agacctggag aatcctgcaa aactggagcc ctggggcagg agggcccctct 120
gagatcattt caagtatggg ccgcaggctg gtgccagttc acatgctgca ggcagaaccc 180
agagaagaaa agggaccaat tccaagtctc accaccagtt tgtggccaag ctgggcctag 240
aacctagacc cttatggttt cccacggtgt gctgagccga acagaagggc aggatttaac 300
ygaacagagg gaaggaggat gttttgtttc aacccagaca tagacagatt ccaagcctcc 360
cccagacaag gctgagggcc tttcatcctg gcagacagtc tgagccgcct gttgtccaga 420
cattctctca aagagagcgc taatccctac gactggccac cgctcccctc tggccttagg 480
atcggacctt aatgagtgcc agggaagagc ccctgaggcc aacagagtta gctgtcagcc 540
gtcagctaaa gaggggaggg gccttcagcc accccttcct gttcctacca cacatgtgtg 600
t 601

<210>20
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>20

caggggaagg tgggccagaa actcctgaag gtgggcgtgg ggtggctctg ggaaacaagc 60
agcatcacag ccgctcctct tgtccctttc ccagggcctg agcccaggct gctatgacac 120
ctacaatgcg gacatcgact gccagtggat cgacataacc gacgtgcagc ctgggaacta 180
catcctcaag gtgggcctct gggtctgggg ctttccctcc aacctgatgt tcatgtccaa 240
tgtccccccg ttcctgaaag aagcttcagc ctctgggcct gttcccttct ccccagctgc 300
mgagcagagg cagcatctga ggcatcactt gaggtttagg cttcccagcc gaagatttag 360
gtctcaggct gacatagcct ctctttccat aaagaaccca gggaaccttt gccccagctg 420
tggtaatgcc agaggcagtg gtgatactgt ctccctaagt gacagaggac cagggagagc 480
aagaaagact tggagagcca tgtggtctat cttcctgtct tcggacaggg cagactttgt 540
atcatttggg agacagatga gaggccctca gctccttata gggacccctg caaagccaag 600
g 601

<210>21
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>21
gagggaaatg taggcccatg cctgccctgc cacgagggat ctgggctgtg ggagggacgc 60
cctggctgag gaggccacgg gggcctactt tgcagcccct cattgaccca ctgtctttcc 120
ttcctcagat cctgatctcc gggagggaca gatggccaat ctctcccctt ccaaagcagg 180
ccctgctccc cgggcagcct cccgccgagg ggcccagccc ccaacccaca ggcacggagg 240
ggcatccctc cctgccggcc tcagggagcg aacgtggatg aaaaccacag ggattccgga 300
ygccagaccc cattttatac ttcactttc tctacagtgt tgttttgttg ttgttggttt 360
ttattttta tactttggcc ataccacaga gctagattgc ccaggtctgg gctgaataaa 420
acaaggtttt tctactctgt ggctctgcat gcggcctgct ggctggctgg ccagccacag 480
ctagtttggg cctgggggat gtccttaggc atcatccttc ccctcgccaa atgtggaaag 540
ggcagccacc acccggtcag gaccacagtg accatgaggg cgctgagccc atcgtggaag 600
c 601

<210>22
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>22
attgttgtat tgttattttt ttcaatattt tttatctgtg tgttcactgt gcagttggtt 60
gaatccgtgg atgtggaacc cgtagatacc gagggctgac tgtatttcat tctggtttaa 120
attttcattt ccctagtgac taacaatgtt gagcatgtgt tcatgtggtt gtttgccagg 180
atatctcttc tttgatgaaa tttctgttca gatcctttgc ccatttttaa ttggcttgtt 240
tgtctcatta ttgagttgga agaattcttt atctattctg gatacaagtt attcatcagt 300

katatgtttt gcaaatattt tttcccaatc tgtcgtttgt cttctcattt tttactagta 360
ccttctaaag agcggaagtt tttaattttg ataagagcca atttatcggt tttttttcct 420
tttatgggct gtgtttttttg tcctatctaa atcttaactt aaacaatgtc acaaagattt 480
tctgtaagca ctgcaataaa tggtatccca tgagttttta ggactaagtt ctaatttttg 540
attttgccca aatttctatc taagggatct agggagtcat gccctacaaa tcctaaattc 600
t 601

<210>23
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>23
ccagccccac ccttgcttcc aggggctttg agacactcag gagaaggagc ttcaaatatt 60
gtgagggtct gtctgtgtca gccaccagga tgtcaatccc tgcctgggct ggcagcatgg 120
accttgtgga ccctcctagc ccaccccatg cccccaggag ccccgcttgg cttcttctct 180
tttatacatt gtaaacacca catttatttg tctgaggctt gcaaacctct ggtaagaagc 240
acagaacgca gggctctcct tcatgctgcc ctgggcccca gctcgccagg catgcaggac 300
rgagctggca gatgagtcag aaatctttgg gagcagcgcc agggaagcag caggccctgc 360
tccttcccat gcccaatccc gccagcacgg gcctggactg cagccaggaa ggtgggccag 420
ccaggatccc caggtaactt cgccacaggg acctcttctt ggagctgcct tcccttccct 480
ccccatccct ctccaatccc cgcagagctt agagcctggg ccacatgctt ggtccctcac 540
acaaggacca aaccagctgc tgtcaggctg tttctgtggg tcctgtctct ccagtcagga 600
a 601

<210>24
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>24
gcggatccgg cccaggcgga acacaatcat ccgctcgtag gtgggcacaa tctgtccaca 60
atggcaaggg aaagagttga aagtggtcag cctaggctgg ccaatgctgt ctgcctaggt 120
cccttcctca cttctctcct cctcacctgg gtcacagtta ggtatcccta gcactgtttc 180
cagatgagaa aaccaaggct cagggaagct aagtgactgc tcaaaaattg catagcccta 240
agtgaaatag tgaagatttg aatgcagttc tgaataactc caaaggccat gtgtcttaac 300
yactgcactg tattgacttg atccttagag aaacttttca tctctgtggt ctgaagttag 360
acatgactca taccaggaaa ctgtctgtcc ttggattagt taggagaaaa ggctcggctg 420
ccctaacagc acccccgggg aaagggcttt gtcaacttta ggtccctgga cctcctagag 480
aagtagtgat gtccaaattg agaaatgaag gcccagagag gcaaagaaac ctgttcaagg 540
tcacatggca tttgtttctg tggcagtttt agaactagga tataaggcca tttaaggacc 600

c 601

<210>25
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>25
aaggggtaat aatatttagg gaaaggggac agaggatagg caaatttatt catcaatgcc 60
aaagctctca gtgtggccca accaccctgg gggctgaccc agccagcctt accttcaggg 120
caaaccagcc agaaatgggg aaggtgacca acagcagcaa gaaccccagg aaactgatga 180
ggccatgaca gaggcaggag ggccagctct ggggtacatc tgcaggtgag agcagaggtg 240
gtcaactgga cctgcacgac agctgccaag cggagtgaac ttgggcaagt gtaccttacg 300
yccaccttcc cctcgagagg ctccttcctt ctcagggctc tcaatctggc tccttgccta 360
atattcccgt atctttgggc agctgcaagt tagggtctgt tccctcctcc catacatcaa 420
cactcatttg tcccaagtcc aacaaccctc acaaggcctt attctctgct aggcaacagc 480
cattcaatct cagaatccag tccgcgtgat gatgctctcc tcactggact gagtaggggt 540
caatcctctc gtttaattta tattgcctac ccatacctgg catggagcca ggagcacctg 600
g 601

<210>26
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>26
agatagcgct gcctggtgtt aatggtttca acttttcaga cagaaactaa ctacttgtct 60
ctgatcctag aatccagcct tactgagatt ccgtgtcagt gctctcggaa aattccacta 120
aattctaaag ggcagtttgg taacatgtat caaatgtaga attcccgtcc ccctacaccc 180
agcagtggca cttctaaaaa tttatcctaa agaagttact ggataaagat gcaaagatga 240
ttctgcagca ttatttatta caggaggaaa ctggaaactt actatccacc tgcgtgggga 300
mtggcagcat aaattgtggt catcaacacg gacactgcat atctgcagac cacatttaga 360
gttgcaaggc cccagaagct ccttgtcctc agctgtgtga ctctttggat ctttgctcct 420
ctcgccctct acctggtact tggatgcacc accccaccct gtgccggcct actcacctgg 480
tcagcgtagg ggtgcggtgg ttggggttgg agcagaagat gttgttggtc ttgcgggtgc 540
cgtccaggaa ctcacgcacc gactggttgc gcagctctgc taggggccgg gcctcgtgct 600
t 601

<210>27
<211>601
<212>DNA

<213>Homo sapiens
<400>27
ttgaatttgt ggagagtttc agcctatgga taagttgcat gtgtgtgcag acttgtactc 60
tatggcaaga acccagaggt cccagaagat acgttcagat caagtgctgt ggcagttttc 120
agaagggaaa acttgtattt atgtgggagg gtcagggaaa ccctgatatt ttagcatttg 180
ggctacacct tgaagggttt atttgtctct ataagttgca tctaaaacaa actgtataaa 240
ttagtgagtt tttttagtta gtagcttaag caaaagctgg attgatggct gatgtaagtg 300
mataggggtc aagctggcct ctgacctgac caattagata ttcagattgt gtcaccagga 360
ggtactttct ctgtatttct tgtgacctgg ctttcttcca agactggtcc attcacagaa 420
gggtttactc ctcatgggtg ccagatgatt gcaacagctc cagaggttac accctcagcc 480
ccaaattcaa ggggaaaaga gtgtgaatct ctcccagcat tccaagctaa atctcagtgt 540
gtctttgatt gggtcaggtt cctctccctg caagggtggc tcaggctagg ggggttctca 600
g 601

<210>28
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>28
aaataaataa aataaaatac actactcagg aggctgaggt gagaagatca catgagccca 60
agaattcaag tccagcctgg gcaacatagc aagaccctgt ctctgaaaaa aaaattaaca 120
gtgtggctat ttcactgaat aatcataaag ggataaatga aacaatacat cccagagacg 180
agaaagagct ttgttgtaat acctagatgg gatgttcttt gagtgttccc cattgcttcc 240
tatttaaagt ccaaactcct ttacttagaa ttgattatag aaagtttagg aaaatctaaa 300
yaggtgaaaa ggagggatga gagaaagagg aaactactat cactctagac cttttccttt 360
cctttttgct atctctgtga tcatctaaaa caaaatgaac aacatttagt gttgtataac 420
ttgcttttct tataaatagt catgaagatc tttcaaaaaa atatacagtt ttgaattttt 480
taggcagtgg catctttttt tttttttttt ttttttgaga tggagtctcg ctctgtcgcc 540
caggctggag tgcagtggtg cgatcttggc tcactgcaag ctccgcctcc cgggttcatg 600
c 601

<210>29
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>29
ggacattgtt tctttgaatg caaaactgtg ttcaggctga gcctcgtgag agccaggatt 60
ttttcaggat atacatgcaa cttggataca cctgcaatct ggctcatgag ctacatccat 120
ctcactcccc ttcctcatag atttcacggc ctgagcaggt caagtgcatt ctaactcaac 180

acagcaggtc taacagtcgt cccaagcatg ctcagaggaa gtggctggat tggcattgta 240
atcacactcc aaaagtccag gaggtacatc agggaagatc cagcctctcc cctcctctgc 300
kgtattacac cctggtatga aaatgtcacc tgcattcaag actgccacat ctataaacaa 360
atgagcagca ttcctctacc acagacatgc aatgaatccc ccgattcagt ggttcttgac 420
tttggttagg cattcatagc tttaagaaaa aactgaggcc caggctgcac ccaagactga 480
ttcgattaga atctcagggc gtaggaccta ggaatctgta gttgggaaaa ctccccagtg 540
tacagccagc ttgagaacaa ttgtccttat cactgattca ttccaggttt gctcatcagc 600
c 601

<210>30
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>30
gtccagcctc tcctccatta acaagcttgg tggaaagggg gtgtcctttt attaaaggag 60
acagtagagg tttcttagag aaggcagctc gagtaagttt aggacaaagg acatttccct 120
ggcccсggga caatggaagg ctctaaaaac gaggttctag tggctgccat aaatgaccct 180
gctgtaacga tgggaggggt ggcctaaaga gacagtactg tggctctcca gggagctctc 240
ctcttggaag agcagatctg aaggcgggaa gactggttct aaggccgagg acattgcccc 300
ragctttgtg gaggcactca ggaacacaaa ggggcatttc cagttgggtt tggagcagga 360
agaagaacga aaaagagaaa gtcctgtgtg ccatgtcagt gggtggcagc atggactcag 420
cctcagctat tggcaccaag gatctgaacc agggaggacc cagaagggga gcccagcccc 480
tccaccagct tgtgggagag cgctgctgcc cagtgaagcc tggagagagg aaacaactgg 540
attctcccaa agcgggagaa ggtggagtct ccagccaccc agctacaagc taggaagacg 600
c 601

<210>31
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>31
cccagctggt gaacaaagtg tttggagggc agccgagcct ccccttctga ctgctatccc 60
accacaacca ggatcagagc tgcatttggg ggctgatgtg tggctactgc cagcagaccc 120
caaggtgagg tctctagatg gtgagtcagc agccctagag gaccccctgc tcccacccca 180
gagctctctg tgaccctggg tcctcaccct gcccttctct cctgcccagc ccagaagatt 240
agccagctgg ctgcggtgaa ccgggaaagc aagttccgcg tggtcatcca gcctgaagcc 300
ytcttcagca tctactccaa ggccgtgtcc ctggaggtgg ggctgcagca cttcctcagc 360
tttctgagct ccatgcgccg ccctatcttg gcctgctaca agctgtgggg gcctggcctc 420
ccaaacttct tccgggccct ggaggacatt aacaggctgt gggaattcca ggaggccatc 480

tcgggcttcc tggctgccct gcctctcatc cgggagcgtg tgcccggggc cagcagcttc 540
aaactcaaga acctggccca gacctacctg gcgagaaaca tgagcgagcg cagcgccatg 600
g 601

<210>32
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>32
agcatcccct gggagcttct tagaaatgca gacctgtggg ctctaccaca ggcctctgga 60
atcagaatct tcagggtggg gcccagcagt ctgtgtttta acaggttctc ccggtgatgc 120
tggtgcatgc tcaagtttga gaaccgctgc tctcatagac tgctcctcca aggggaagca 180
gtgtggaaca gcagagaaag tcccgtccct atctctgact gtgcagtgag tgtggcctag 240
gaacaggtcc cttcctaagc tctagtgtcc ccatctgtaa aatgggctga ttggcctcca 300
yggtcagagc ggccatctgg ctgtgccatc ctgcattttt aggaatggaa agcaggcctc 360
tgaggcagtg gacaggaaga cttctcatcc ttgaattcta gctcccattc caaactgtta 420
gtccccaacc ttgtggtcac atcagaggtc aacagcagaa cagaggcagg tcagggttgt 480
ccgctctgat tagcagaacg acagcccctt cctcctcctc cctccttccc atccctactc 540
attagctccc tgctcctggg atgcttccca agcagcccag gcctctagcc tccatggctg 600
a 601

<210>33
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>33
agagacgtcc aaacttcctg ttttttgttt ttgtttgttt ggttgtttca ttttgttttt 60
gtttgtttgc ttttagtatg gggagaatct gttgaaattc tagactcttc tctcaacaga 120
gtctccacag gtatttgctt tattcaggtc cagcgggtct ggagctgaca tctggattca 180
gagacaaaaa taagtgacgg tactggcccc attcctcccc tagccccagg ctcagcctgt 240
gcctgtgcct gggaccagga ccaaggccac tacaggcgag tgtgttctca gaaacctgga 300
yctccattcc cttccatctc cctccatctg gcccacctag tctccaccca catagaggtg 360
cagcccgcat cccacccact ccttcccgtg accacttctt acctacattg taacggggtg 420
gggccttacc ctaaatcatg cattctcaac agaggcatta tcaccccaca gaggatgaaa 480
aggcagggga ggaagggcag ttgaccatct tggctattac catggtttct gaccctccaa 540
aggctcacag tccatacata tgtccatgta aggaagaagt aaaaccatct ctattcgcag 600
a 601

<210>34

<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>34
aaatactaat aataccaata gtggctaaca tttattgaac tcttactata tttcaggcac 60
atactatgga tcttacaagc attattttgt cattccttat agtgatcctg tgaggtaata 120
ttattattct aatttacagg caaagaaacc aaagagcaca gagggttagt agtttgttga 180
agatcacaca gctggcaatt tgcagggttg aagtttgtcc ttttgttatc tgactccaat 240
gccagagatc ttagtcacca agccaaacct cctcctgaag cctctacaaa ccagtgaagt 300
rtagaataac atattttcta tatggttaaa tttgcggcta attacagagt ttgtctagaa 360
aaaggatttc tcttgctgtt tctcttattt ctcaaaatag cattttttttt tttcctgatt 420
ataaaagtag tgcaggccag gcgcagtggc tcatgcctat aatcccagca ctttggcagg 480
ccaaggtggg caggtcactt gtgatcagga gtttgagacc agcttggcca acatggtggt 540
ctcaaactac tatttcatgt ctctactaaa aatacgaaga aattaggcag gtgttgtggt 600
g 601
<210>35
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>35
gaggtggggc caagattcat tttttccca tgtgaatatc cagttgacct aacacctttt 60
attgaaaaga ttatcttttc ccccactgta agtaaggcct tagcaccttt gtcatcagtg 120
aggtgaccat atatgtatgc attgtttttc cccttgcagt ccggactcgg cttctgtcat 180
cacatctctt tgtctgactc tctttgctgt gtctctcttc cacttttaag gatcctagtg 240
atcacattga gtccacccag ataagccagg ataatttccc cattttaaag ccagctgaat 300
macaacttta attctgtctg aagcctgaat tctcttttgc catgtaacct aacatattct 360
caggtttggg ggattttttt accattgatt tttgagagtt ctttatgtat tctagatact 420
agagagttct ttatatattc ttcttttctt tttttttcac tcttgttgcc caggctggag 480
tgcaatggca tgatctcagc tcactgcaac ctccacctcc caggttcaag gaattctgcc 540
tcagcctccc gagtagctgg gattacaggt gcacgccacc acgcctgcct aattttgtat 600
t 601

<210>36
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>36
gtctccagct ctggctgagc tgtcagctga cagcaaccac atgagtgctc ccaacaagat 60
cagcagaaga accacacaga taccagccta caggactatg aaaaatgatc aatcatcttc 120

atcttaaacc attaagtttt agagtggttt gtcatgtagc aatagataac tgaacacttg 180
taaatcatct aactggattt tcaaaaaccc aatttgaatg tctttccttt aatttataac 240
aacttattca taatttctta tacttaatga tatgtttggg ttgattcctg acactttgag 300
ytttctatcg gccatgcttt tttgcctccc acccccattt gtgccctttg ttagataggt 360
caggttttat ttatggtatt tttcttctta cagtcaggaa gttataaatc ctatttccat 420
tcttcgggct tttctattca agaaacaaag gaatatatct gtttcttcat ctttctttgg 480
cgattgggtg tgcttcgggt ttaattaggt tgaattttac ccatcagaag gaagctactg 540
ttcgtggcct agaaaacgat aaagtataga gtaaggcaat caaaatcacc acaggaaagg 600
a 601

<210>37
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>37
aaagggcttc cagttgcttg aaaagcaaaa ataaaaagaa gaagctcata tgtcaataag 60
gtaagtcatt aagaaagtag gtgcttttaa taccaggtaa tgtcagcata agaatatgta 120
tacaaaggtg ggttattttt agtattggtt gaaggcacat tattcttttg acaattagaa 180
taaagaaagc aattagaaac tccaggaaaa tgaaaagctg tgcagaaaaa gctgtagccc 240
aaatataaag caaatgaaat gtggcatgtc tttgagcagc tgatggagca taagaaaatt 300
raatacattt gaccttgatg ctaaggaccc cttctgagca gcctgggcat catgacattg 360
gatcagaaag gaaagaaatg taattcttgg atattccttg gctcagcggt gacagtgaac 420
tgtactcaca caggcatgag aatgtaatat tggtttattg attttttcag agtcaattta 480
tggacaaaat gcagctgtta taataatgac ttcagaatag tatctaaatg ttatcatcat 540
ttaaaatgta aaagtaagac tattaaagac ttgagagata gaggagagat agaagtcggt 600
t 601

<210>38
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>38
ctggaaggtc aaggttattg ttcattcatt cctttgttca gcaactattt gttaagcacc 60
tactaagtgg caggcccttt gctgggcact agggggatag cagtggacag aacgaagtac 120
ccacctgtgt ggagctcaca ttcagattgc ggagatagac aggaaacaca ctaacagaga 180
tgtcagggga ggggagggaa gaaggacaag taaggcaagg tgaggagaca gcaagggaca 240
aagactgttt atatagagtg gcctgggaag gcctttctgg ggagctggca tttgaacaaa 300
yctcaaaaga caagaggaag ggagccctgc aggtgtggac agactttgtc cagttagagg 360
aaatagtagg agcagcagcc ccaaggtggg agcagggcac acgtggggct gcacacagtg 420

agcagggcca gagcaaaggg gggtgaggcc agggaaagtg gccaggttgc ccaccaaggc 480
tcacctgggt tcctaggtca gagatcctga gaagagggga gaagccctca tgcccaagtg 540
gtgggaaggg gtggaggaga atggggagga aatgggagtg aggccacccc aggtaaggtc 600
a 601

<210>39
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>39
gctgctaaaa gtgagtgaga gagagagaaa aaacacaacc caaaaaaatt tggcatctct 60
tccccccctca agtttctggt gtcacttatg aaacacaggt ccttgttgct gcagagaagc 120
agttgttttg ctggaaggag ggagtgcgcg ggctgccccg ggctcctccc tgccgcctcc 180
tctcagtgga tggttccagg caccctgtct ggggcaggga gggcacaggc ctgcacatcg 240
aaggtggggt gggaccaggc tgcccctcgc cccagcatcc aagtcctccc ttgggcgccc 300
ktggccctgc agactctcag ggctaaggtc ctctgttgct ttttggttcc accttagaag 360
aggctccgct tgactaagag tagcttgaag gtaagccagt ggggaggagg gctccagggc 420
cagcggcggg agcgggaggc ctgttggaca taggggctgg ttccctcttg gtccatccct 480
gctggtctga ggtgcgtggg acaatcccta gcttggagcc gtccaggggg catctgcttc 540
ttccacaacc cacaactgag gccccagaaa tcccagctgc gtttgggctg agcctctggc 600
c 601

<210>40
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>40
ggtggggcca agaggcttcc acacagagtt cagtttgggg caggggggaac tccccacaag 60
gcaccaccct ggcaggggtt ctgaggcctc caggagactc tccagaccct gacctctcac 120
tttgctcatt ctctgcccac cagtgtgcta catctcagcc ttggtcttgt cctgcttact 180
caccttcctg gtcctgatgc gctcactggt gacacacagg tgagtgacag actctggctc 240
acccagcgcc gaggtgggga aggagtggga gtcctgtggg cctgcgggga ggccctgggc 300
ytggagggag ggaagggctc tgccggcccg ggctgtcatg gagcccacct gtgcgtggct 360
gcgctgcagt gggagaaggt ggggctgggt cctgcccttg ggccttcctg tctggttggg 420
gaaacgtctg tgagtgtgag ggacataggg caccaccaac tcagggcagc tagtggagct 480
tgccccctga gtaggggcca ccgggtgggc tggatgagag ggaaggtggc ctggggaagc 540
tgcacctgcc cgggaatgga aggagatagg aggtgaggac tgtgtggacg agaacagagg 600
c 601

<210>41
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>41
ggctcccggg cctgagtggt gctgttcacc atactccttc ctttgaggac tacaggattc 60
catctcccgc tgaagctggt gctttcagct acactgacag ggacggccat ttaccaggta 120
tgtccctcac cctgtactgc catctgcctc tggagccctg ccctcaaccc ccaagcctgg 180
agcagttccg gcccaaccca gctctccagg tgctccatcc agaaccctga ccaggtgctg 240
caggccatct tgggagttct ggcctaccca gaagggccgg ggtgttcact cttggactca 300
ygaagtgact cggagcatta attttggagg ccacataaac acgaatttaa atcctagctc 360
cactatttac ctcctgtgtg gccttgggca agttatataa cctctctgaa cctgttagct 420
catctgtaaa aaggagaaaa tagaataatt ttcctctttg agtaattggg aagatttagc 480
aagacaacat gtttgataaa ctctgcctca ccacctccga aaaaaaaaaa accccgaaaa 540
aaccaacaac aacaattaaa atcctgggag atgggtatga ttattctcca ctttacagat 600
g 601

<210>42
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>42
ttggggtata gacgtgaaat tgttttctaa cttccctgag cctcactgtc ttcatctgta 60
caatgggact actattgcct ggctcacagg actgctagta cggtcaacca ggagcctaga 120
tggaaagctt ctagcccagg cctgtaacag tgggagggct gggtagctgt ccattcctct 180
ccctatgtgg aaagttattc tttacctatc aaacagtaga acagaggcta gaattataat 240
gcctgccccc agaaagtggc tttattgaga tgtacaaaat attctacatt aatttttatt 300
ycattctcac atttattgag atgaacaaaa tcagtgttat ggattgttat agacacagta 360
tctgtccctg tgccctgacc ctgactgtgg ggctgtcaaa tgtgcttcct ggggaaccag 420
atacaccaga cacaccacac acacacataa acacacacag gaacacatga agccaagcaa 480
attcagagac aatttgatga gtgtaacaca cacacaggag ggtatatgca catttgtgag 540
tgcactgcag gcccatggct ggatgaagca tgggaaatgg gggaatccac agggcgcacg 600
t 601

<210>43
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>43

gccccctcct caggccccct cctcggctac ctcggccctg gggactgggt cccccacccc 60
accgttgcgc cagatgtggc tgcaggggag gggtaggcac ggggcccagc tggcagtggt 120
cactcggtgg tcctctccct gcagagtcag cactttctgt gccagctcgc ccagcctcct 180
cactcagcac ttcctccagc ccgctttcca gaggcagcag ctgcctgggt tgggtcttgg 240
attcccagtg ctgccccaaa cccatctaca gcgcagcctg gaagatggag ggtttgggtg 300
ytctggggcc ttccctcttg gcatccccac tatcacagaa aattccgacc caccatgggc 360
ctcctagtac gtccctctgc aaagcaaggg aggaatccca cagctcctga cccctctctg 420
ctccccagac ccgctgctgg tcaggcctgc tgcttcctgg ttcccccatg gactttccag 480
aactcagcct tccatgacag ggtcacagga ccctggctgc tccgtgggag ccccggcaac 540
acagagctga gcacgtggca ggggcttaat aaagtcatgc gcaatcaaca ggctctttca 600
t 601

<210>44
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>44
ctcccaaggc cttaccctcg caccccccgc ctgactcacc ggctctggca atcctgtgaa 60
aggaacatgg aacaggcagc cctgggcatc ctcccagggc atcttggatg gctgtgctag 120
ccttgcctga cgtgtgtcct ctatccctga cttcacatgg ccaatcagag gccaggagag 180
aaccgcagct gcctcctccc tggtcccttg ctcccagtct ctccctcttc agtctgtcct 240
gcatgtgggg cagataaacc cctgcagtct gaccaggtta ctcctctgct caagaagatt 300
stgtagctcc tcagggcctt taggacaaaa tctagtgtct cagcccagca ctccagagtt 360
agaggcacct ccttcctgtc ctttcttcct ccttttctca agcctccaca gcccccatgg 420
gaccatgctg ctcgtgggcc tagatgttac acctccctag acacatgcaa gggtgtttct 480
agggtacctc cttctctgtc cagcctcctg cacccaagag gccagacctg tctggaccct 540
cagtccctga gagcagccct ggctgcctgc taccacctct cctgcctgag cccctagctc 600
a 601

<210>45
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>45
tgtgactctc tatcctgagt tcttaacaac catgcattta aaaaaaaaat ttatatatta 60
ttgcttatct tgtacacctc atttattcac tcattcattt ggtcattcat tcattcaaca 120
gatatttgag tgctagattc tgggcactgg ttgtgacagg gtgagatggg acagtgagtg 180
tgaaagactt tggaagcaga gtctctcccc agtgtggggt tagggtgtag cctggtcatg 240
gtcattgcag attccagaac gtttgtgtaa caaacactca tatggtgcat actaagtgcc 300

rgacactgtt cttggagttt tgcagttaga atcacttaat ccctgtgaca accctgggat 360
tgttatcccc attttgcaga tgaggaaact gtggccctga gaagttaagc gacttgccct 420
ggaggcagaa tcacagatca gcatccctcc ttccttcccc gaagttgtct cagattgttc 480
cttcagaaag aaaaagagtc ttcaggctta gaaagctgtg tcggatcaga caagctgtgg 540
aaacggaggg ttctgggccc tcctcctgcc tccctgtttc tcctttgaga gtcatcagtg 600
t 601

<210>46
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>46
ggatgggaaa gcgaggcccc agaggccttt gccatccaaa cctcaagaga caacccatcc 60
ttccccctgc ttgtgggcca gctggaacca caggttttcc aaacccaacg caaatctttc 120
tgcaaaagaa aggactctgg gaatcgattc cagaccctgc ttgacaatga agtctgtgct 180
cacacaggca gtgccaccag acgttttatg gagtatgggc attggctcac gcacttgcca 240
aggacataca ggtgctaggc cctgagctgg gcgtggagaa tttcaggggc atcccagaac 300
sctccctggc ctcactgacg tctcagcctg gcagtgagaa aacagacacc tggggtggag 360
agtggcccaa gtccatgtct gtctttgcca gctctcagca cccactgtgc acctgggaga 420
cgtgcaccag aagctgagta caggcaaaag ataataccac tcacccctgc cctcatgggc 480
tcttgcctgg ctgcagaagg cagatatcat ctcgtgagga aatagggcag atatcatctc 540
atgaggaaat agtcatttaa caaatattta ttgagcgact tactgtatgc tgggcaccgt 600
t 601

<210>47
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>47
tccttccccc tgcttgtggg ccagctggaa ccacaggttt tccaaaccca acgcaaatct 60
ttctgcaaaa gaaaggactc tgggaatcga ttccagaccc tgcttgacaa tgaagtctgt 120
gctcacacag gcagtgccac cagacgtttt atggagtatg ggcattggct cacgcacttg 180
ccaaggacat acaggtgcta ggccctgagc tgggcgtgga gaatttcagg ggcatcccag 240
aaccctccct ggcctcactg acgtctcagc ctggcagtga gaaaacagac acctggggtg 300
sagagtggcc caagtccatg tctgtctttg ccagctctca gcacccactg tgcacctggg 360
agacgtgcac cagaagctga gtacaggcaa aagataatac cactcacccc tgccctcatg 420
ggctcttgcc tggctgcaga aggcagatat catctcgtga ggaaataggg cagatatcat 480
ctcatgagga aatagtcatt taacaaatat ttattgagcg acttactgta tgctgggcac 540
cgttctagag ctgggtattc attcgtgaaa agaaagagac aaaattcttg cccttgtgga 600

t 601

<210>48
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>48
ggcagtgaga aaacagacac ctggggtgga gagtggccca agtccatgtc tgtctttgcc 60
agctctcagc acccactgtg cacctgggag acgtgcacca gaagctgagt acaggcaaaa 120
gataatacca ctcacccctg ccctcatggg ctcttgcctg gctgcagaag gcagatatca 180
tctcgtgagg aaatagggca gatatcatct catgaggaaa tagtcattta acaaatattt 240
attgagcgac ttactgtatg ctgggcaccg ttctagagct gggtattcat tcgtgaaaag 300
maagagacaa aattcttgcc cttgtggatc ttctattttc atgtataaac ataataaata 360
tgtaaaaaaa atagaaggta ctaagtgctg tggaaaaata gagataggta aggaagatcg 420
ggagtgtagg agagggacag gttgcaaagg tggtcaggcc tcatgaaggt gacacttgag 480
caaagacttg aggcatatga gtgagccatg cagctgtctg caggaagagc attccagata 540
ggaagacagc cagtgcaagg ccctgaggca ggagttccct ggggttttca ggtgtgctcc 600
a 601

<210>49
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>49
cgcaatcaag cacacactta caaatccctt ctgtgagtca agcccttctg ctgctgtctc 60
tccccattgg tggggtggac aggtgagtgc tgtaaaaggg tgcagggtgg tggtggaggg 120
gtgttcagga ctgacagggt gggctttgga gctaaagact gtgtgcctct gcataggtag 180
agctggtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtacgcg catgcacatg 240
catagctggg aattccagga caagggcacc atggagtcag ggggtaaaaa aggttggggt 300
rtgctgccag agacctgcct actgatcctt aggattaaga gttctggaag gctaggtaag 360
gtcaaaccac agacggcttt agctgccact ctgagacttc taggcttgat tctgtgggca 420
atggggagcc attgaagacc ctgggcctgg cttgatggct gtcctagctc tcaggcttga 480
gctgggttac atcttcatta tggggcaaag tggaatctgc agccaccttg cctgcctgct 540
caccaagcag gtgtggcact gccaggccag tgctgacaag ttaatttcct gattatgaga 600
t 601

<210>50
<211>601
<212>DNA

<213>Homo sapiens
<400>50
ggtggacagg tgagtgctgt aaaagggtgc agggtggtgg tggaggggtg ttcaggactg 60
acagggtggg ctttggagct aaagactgtg tgcctctgca taggtagagc tggtgtgtgt 120
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtacgcgcat gcacatgcat agctgggaat 180
tccaggacaa gggcaccatg gagtcagggg gtaaaaaagg ttggggtatg ctgccagaga 240
cctgcctact gatccttagg attaagagtt ctggaaggct aggtaaggtc aaaccacaga 300
yggctttagc tgccactctg agacttctag gcttgattct gtgggcaatg gggagccatt 360
gaagaccctg ggcctggctt gatggctgtc ctagctctca ggcttgagct gggttacatc 420
ttcattatgg ggcaaagtgg aatctgcagc caccttgcct gcctgctcac caagcaggtg 480
tggcactgcc aggccagtgc tgacaagtta atttcctgat tatgagataa tcatttccta 540
gggaatcggg cagccagctc ccgccgtgga ggcctctctg gctcatcttt attcaaggcc 600
c 601

<210>51
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>51
aatggggagc cattgaagac cctgggcctg gcttgatggc tgtcctagct ctcaggcttg 60
agctgggtta catcttcatt atggggcaaa gtggaatctg cagccacctt gcctgcctgc 120
tcaccaagca ggtgtggcac tgccaggcca gtgctgacaa gttaatttcc tgattatgag 180
ataatcattt cctagggaat cgggcagcca gctcccgccg tggaggcctc tctggctcat 240
ctttattcaa ggccctgctc tgcagagctt tctgcttctc tgccacctag ggctcctct 300
rgagtctggc tgcgctagcc aaaacatccc gctcagcaca tatttcacaa gcaactgacc 360
agttcctcct ggactttgtt tatcctccag ccctgggctc aagagattag ggctcttttg 420
cattccactt tccatcattt gcccctcatg aggaggaggc ttggagagga aagattccag 480
agacaaggtt tactgaaccc acaaaaaaga ggaagccaag agggaaacag gtgaggtgtg 540
gacgagcaat gggaaggcag ccacagggct ctcagcgcca ggcagcctcc ctccaggaac 600
c 601

<210>52
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>52
tccagccctg ggctcaagag attagggctc ttttgcattc cactttccat catttgcccc 60
tcatgaggag gaggcttgga gaggaaagat tccagagaca aggtttactg aacccacaaa 120
aaagaggaag ccaagaggga aacaggtgag gtgtggacga gcaatgggaa ggcagccaca 180

gggctctcag cgccaggcag cctccctcca ggaaccgctg ggcaggaggg aacagatttc 240
taatgaagca ggaaggattt aggtcagaag gtgggagaat ttcctgactg ctaaagtatc 300
rtctgtaggg gttgtgagag ggctcgggct cttgcccaag gctggggaat gaactgaaca 360
gctcctaaaa agtattttaa tctccaagtg tttatcgatc tatccaacct gtgttcaggg 420
gccagctagt tcagtctccc tcatcatcca gatggggaaa gtgagcctca gaaaggggac 480
tggggagact ggacaagaca gtgaactcac ctctggagct tccccctga gaaggcccca 540
gctgcatccc accagggaag ggcagatgg tctttgtcct ccggttcccg agggcgggca 600
c 601

<210>53
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>53
ctgtgttcag gggccagcta gttcagtctc cctcatcatc cagatgggga aagtgagcct 60
cagaaagggg actggggaga ctggacaaga cagtgaactc acctctggag cttccccct 120
gagaaggccc cagctgcatc ccaccaggga aggggcagat ggtctttgtc ctccggttcc 180
cgagggcggg cacgggagcc gtcagcaact ccagacccag cattgagcag gaggacaggg 240
tgggcttgtc ccgagcacac aggccccaag agtcagtgtg acaggttcct cctactgtgc 300
ycctgcacac tcccacagag gaagctccag gggcagagcc aggatataga acattggttc 360
tgtcttctcg gctccgtgtc ttcactgtcc tggaggtttg aagggcatgc tatagctaaa 420
aggcttaccc cacatcagtg gctggctgtc tccctgtgga atgaatggcc ctgggaccgt 480
attccctcgc acgcagctcc tccccagccg agcatcctgg ctttggccat ctcaagggtc 540
ttcgctgccc cgtgactcag catccctgcc atcctggccc aggctctgtg cagcctgcat 600
c 601

<210>54
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>54
ttgagcccag gagatcaagg ctgcagttag ccatgttcac gccactgcat tcctgcctgg 60
acaacagagc aagaccctgt ctcaaagaaa aaagaaaagg tggaggtggc gtggggagct 120
ggatatgtac cttcaccagg tccaggatct tcctttaaaa tgcatacttt ttgaggtgag 180
ggctgatcac acagtctgat aataactgga cttcacccaa cattggccac tctgcttgga 240
gggcctgttg taccctacaa gccaaaaatt gcagaccagc ctccttactc ctacactgat 300
ygtgtccact agcccccaac tcaatcaacc cttctttatc cccttccaac atcacataat 360
cccccagccc caagccctgc agaggggcca agagcccaag cctgcaggcc tggctgctga 420
cgaaatgtcc cctgggagag ctgcccagag aaggagccat tgttccttcc tggaaaaaca 480

taccagctat gggagggggt ctgctattcc ctgggacctc ggcaaggatc ctgagggtga 540
ggcggggggg cctggcctga actcctgagg ctgctccttt ccagcagctt ccccgagctg 600
c 601

<210>55
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>55
cgtgcacctg aggaagaaga gaaacaggga gaaagggagt ctagtcaggg gggctgcacc 60
tcaactgctc accagagaag gtggtaaaga ggcagacaga cagacagaga ggtgacagag 120
agagggagaa cagagacaca ctgctagaga gacacagagg ggaaagaaga ggcagctggt 180
aatccaagaa aacatcatct aatccccctt atcagaagat tggatgtttc cctagagcta 240
gagcctatgc caggtgggcc ccgcatgggg catttggggt cagagaggtt ggatcctgcc 300
ygagggaatg cagtaatgag gagctgagcc aggattcaac acctggtctc cccaaatcca 360
aggctcaaag tcattcccta tgcatccctg tctaggtgac tgatcgaggg cctgtctgat 420
cccctgctct ggagccccac gtgcccaaca ttcactgaga tgatggccca agtatgatct 480
gtgctttttg tctgaaaagg agctgttggg atacaacact tttaaatgtt ggattaacta 540
gggtagggcc agctttattt gcagaacatc taagaacaga tgcagggatg caactttcaa 600
a 601

<210>56
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>56
cacagatcat acttgggcca tcatctcagt gaatgttggg cacgtggggc tccagagcag 60
gggatcagac aggccctcga tcagtcacct agacagggat gcatagggaa tgactttgag 120
ccttggattt ggggagacca ggtgttgaat cctggctcag ctcctcatta ctgcattccc 180
tcgggcagga tccaacctct ctgaccccaa atgccccatg cggggcccac ctggcatagg 240
ctctagctct agggaaacat ccaatcttct gataaggggg attagatgat gttttcttgg 300
wttaccagct gcctcttctt tcccctctgt gtctctctag cagtgtgtct ctgttctccc 360
tctctctgtc acctctctgt ctgtctgtct gcctctttac caccttctct ggtgagcagt 420
tgaggtgcag ccccccctgac tagactccct ttctccctgt ttctcttctt cctcaggtgc 480
acgtgaaccc aaagtatatt gttttggagt ctgacttcac caacaacgtg gtgagatgca 540
acattcacta cacaggtcgc tacgtttctg caacaaactg caaaattgtc cagtaagagt 600
t 601

<210>57

<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>57
gtgtgtgacc agggtcaggg ctcagtctgt gaccagagtc agggcccagt gtgtagccag 60
gctcagggct cagtgtgtga ccaggatcag ggctcagtgt gtgaccagga tcagggctta 120
gtgtgtggcc agggtcaggg ctcagtctgt gaccagagcc aggctcattt agagacagcc 180
ctctcacact tggttgctac catcaaccta actgttcaca gcatgctgcc accacatcat 240
gaatattaaa aatgggaaca gcagcctcca gttcagtgca gagattaggt tcctcatgag 300
yagaatgaga tcagaattcc ccagggcaca cagcatgttt gaaaggacga actcctgtcc 360
catcactggc agtttggctc tttagcaggc ctgggtttcc agcacattcc tgctcctcag 420
ggcctgtctt agccattcaa gacccagggt cacctaagtg gtagaagcca ttctagggaa 480
ggaggaggaa ggaagaaggg ggtatccagg aaacaaagga ggctgctggg ggctcgggga 540
ggcagggaat ccctcctgct gctgggaaag ggggatggga acagaaacag catcccacgt 600
g 601

<210>58
<211>143
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>58
gctaagatgg cgccattgca gtccagcctg ggcaacagag ctagactccg tatctatcta 60
tctatctatc tatctatcta tctatctatc taggtagata gatagaacag gaggccagct 120
agaagggaca tagaggatgc aca 143

<210>59
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>59
caagagctgc ggtgcacctg ggacctggaa ttagagagtg gtccctgttc agcatctccc 60
cgaggaggcc caccaacaaa gagggtgtgt cttttttttt tttttcttcc tattgagggt 120
gtgggataat ggtggaagga acatgcaaag agggtgtgtc ttaattagca ctggctttag 180
ggaacaagga aaagggagaa cccgggagta cgggaaggag gctggggcag acaggagtca 240
gaggcccatt ccagcccaaa cgagaagcca gtgagcaagg tggagaccag ggatgctgtg 300
ascaaagcag agaggaatgg gcggggtggt gctgacaccc cagccccgtt ctgcctgcca 360
gagccccact taccaggccc gagtccccag aggtcccctc ctactccctg ctcgattccc 420
ttcctcagag gcaggtctgt ggcttggctg ggaactccag ggactgaggg agcactgcag 480
ctgtgggacc ggcgcatagc taaaagccgg cgggccatag ggccccgcgg aggaggcccc 540

agcaggcgga ccaggaggcc gaagcctccc gacgctccca gcctgttgct tattcattca 600
gag 603

<210>60
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>60
aggcggacca ggaggccgaa gcctcccgac gctcccagcc tgttgcttat tcattcagag 60
tgggaaagcg ccagccgagc ggccagccag tgcggggctg gccatgtaag gcccacaggc 120
ggtcctgccc gcccggtgcc ctgcggagag cctcgtgcag ccctgggcac cgcccctgcc 180
ctgccctgac cccttggcct tgaaatgctg tcatcggagg agccgtcccg ctcgggacaa 240
ggccagcatg gacaaagcta gagctggggc aagcaaggag ccttcctgtc ctcgaggccg 300
trggaagaga agcacgccca gggggccact cctgagagcc tctctgtcca ccaggcctct 360
gcagaggggt caccatggct ctggcccgag gcagccggca gctgggggcc ctggtgtggg 420
gcgcctgcct gtgcgtgctg gtgcacgggc agcaggcgca gcccgggcag ggctcggacc 480
ccgccccgctg gcggcagctg atccagtggg agaacaacgg gcaggtgtac agcttgctca 540
actcgggctc agagtacgtg ccggccggac ctcagcgctc cgagagtagc tcccgggtgc 600
tgc 603

<210>61
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>61
accccgcgtc gcggacctac gaccagggtt tcgtgtacta ccggcccgcg ggcggcggcg 60
tgggcgcggg ggcggcggcc gtggcctcgg cgggggtcat ctacccctac cagccccggg 120
cgcgctacga ggagtacggc ggcggcgaag agctgcccga gtacccgcct cagggcttct 180
acccggcccc cgagaggccc tacgtgccgc cgccgccgcc gccccccgac ggcctggacc 240
gccgctactc gcacagtctg tacagcgagg gcacccccgg cttcgagcag gcctaccctg 300
aycccggtcc cgaggcggcg caggcccatg gcggagaccc acgcctgggc tggtacccgc 360
cctacgccaa cccgccgccc gaggcgtacg ggccgccgcg cgcgctggag ccgcccctacc 420
tgccggtgcg cagctccgac acgcccccgc cgggtgggga gcggaacggc gcgcagcagg 480
gccgcctcag cgtgggcagc gtgtaccggc ccaaccagaa cggccgcggt gagtacggcc 540
ccggcgcccc tccggccgcg cgtacccctg gccactggaa actgctccgg gcccccccggg 600
ccc 603
<210>62
<211>603
<212>DNA

<213>Homo sapiens

<400>62

gcccctcctt agaacttcct ggaggcctcc ccggagctgc taagcacgga gcagcgcccc 60
ctcccgactt cccccgaccc agccaacagc accccccctgg catctcacct cccagcttaa 120
cccgcaccca ggcatcatca gtgccagggg ttggccaggc aggtgtgggc tctgatcctg 180
gctttggtgg agggactagc cgagctttgg gaggaggctc gccttctgca cttggcttgg 240
gtcatctgag gacaaaagga aggagcccct catccacctt ctccctcatt tcaatgaggg 300
crtctccttc cccccttaga gatgttctat gccagctcac agggtgaggc aaggagcatc 360
agaaacctga gtcttcaggg ccagaaaggc cttaagggat gcccctggag gtgtggcagg 420
ctgcccatta ctgggcatgt gtgaggttgg cttgagtgcg caggaggtta gaggggagcg 480
tgtgctccag gcaggagtcc ggacttcctc aggggagtct gcaaggctgg ggcaagagag 540
accagtcagg cactggcctg ggtgcagaat ttcaggggct accaaaaaac acagtagttg 600
aga 603

<210>63

<211>603

<212>DNA

<213>Homo sapiens

<400>63

cttctagccc atcccttcct gcccaccctg actcctgcca gcctgcatcc acctggctct 60
gcccatgaac cttcagggac acactccagg ccagaagccc agggctctct tggtggttta 120
caaagaatgc tgactgcagg gatgagagga acggagggtg tctgggggct gctgtccaga 180
ggcctgggga gtaaggactc gagggagtgc ctctgtcagg aaattacatg gttcactcat 240
tcctgcctcc aggtctttgt tcatgctgtt ttccctgccg tggacaccct ttcccgctct 300
cygattctct aaatcctgcc ccatctccca gatcttgttc atgtccaagc ttttccagga 360
agtcttagca gctcccacac cgcagagctc gagatgtaag ctcttgctgc ctgacttccc 420
tgaccccaca cctgggccca ggacctaaca cccaaggaga atggcaaagg gttttggggt 480
atgagaggat gtttggggtg tgaggaggtc tctgggcatt agcagtggcc aacctgatgc 540
tctcaatgtc atgctcttcc tccctccccc cttctctccc actgcccact ccaggtctcc 600
ctg 603

<210>64

<211>603

<212>DNA

<213>Homo sapiens

<400>64

gttcatgtcc aagcttttcc aggaagtctt agcagctccc acaccgcaga gctcgagatg 60
taagctcttg ctgcctgact tccctgaccc cacacctggg cccaggacct aacacccaag 120
gagaatggca aagggttttg gggtatgaga ggatgtttgg ggtgtgagga ggtctctggg 180

cattagcagt ggccaacctg atgctctcaa tgtcatgctc ttcctccctc cccccttctc 240
tcccactgcc cactccaggt ctccctgact tggtcccaga ccccaactat gtgcaagcat 300
cyacttatgt gcagagagcc cacctgtact ccctgcgctg tgctgcggag gagaagtgtc 360
tggccaggta aggagctgag gcagaagtgt agagtgttgg gatagtcccc gggagtcacc 420
cagaacccag cctagctgtg gctgccagct aggctgtctg caagctgatg accctggcca 480
agtgccccag cctcccagga ccctgaccgt ttcatcagtg agccttgcct gccccgaggg 540
agtcaggagg ggaggggagc aagcgggggc ccagcatttc tgtatactgt acctcactat 600
aca 603

<210>65
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>65
ctgtactccc tgcgctgtgc tgcggaggag aagtgtctgg ccaggtaagg agctgaggca 60
gaagtgtaga gtgttgggat agtccccggg agtcacccag aacccagcct agctgtggct 120
gccagctagg ctgtctgcaa gctgatgacc ctggccaagt gccccagcct cccaggaccc 180
tgaccgtttc atcagtgagc cttgcctgcc ccgagggagt caggagggga ggggagcaag 240
cgggggccca gcatttctgt atactgtacc tcactataca aggaactcca cttttactgt 300
grcacttcat ctttatatga gccctgaagg catgggttac cccctcagga aactgaggag 360
caatgaaagg aactcaaacc ttttggatct gagctgttta atgagaaggt tccttttggg 420
agcccaggct tccagtggtc atacagggac ccaaggaagt cctattgggt ggatgtacct 480
gcaggataga gcccaggagt atggagccat gtccacagag gacagttgtg gctttggctg 540
gtccaggctg cctctgccta gtcacagcag gggcagtgag cccgggggac aaagaagttt 600
cag 603

<210>66
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>66
ttggtgcctg agctcccctc ccaccatgag cactctggga gacacagata ctggattaga 60
gggcccgggg aggtgttacc tgccaactct tttcactggg gcaagtgttt ctcagagaag 120
ccttagccaa agctaggctg gaagatggat atagaaggat tggtctcaat cagggatgga 180
aatgtctaga atacagggca ttgcccagtg aggccattac aggtgggagc ccaaaaagga 240
agtgaggggt ctagagcatg tgctgtcctg gagtgaccca gctaggtggg gagcacagag 300
grgccacccc gcagtactca ggagacagga gaacctagac cagccaggag gctgtgccac 360
agcagggtca cctgagccca tctcaggatg gggacaggat gagaggccca gggaagacta 420
ggccctcttc tttctccttc tctcctctgc ccctaggcat taccacagca tggacgagtt 480

cagccactac gacctactgg atgcagccac aggcaagaag gtggccgagg gccacaaggc 540
cagtttctgc ctggaggaca gcacctgtga cttcggcaac ctcaagcgct atgcatgcac 600
ctc 603

<210>67
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>67
attagagggc ccggggaggt gttacctgcc aactcttttc actggggcaa gtgtttctca 60
gagaagcctt agccaaagct aggctggaag atggatatag aaggattggt ctcaatcagg 120
gatggaaatg tctagaatac agggcattgc ccagtgaggc cattacaggt gggagcccaa 180
aaaggaagtg aggggtctag agcatgtgct gtcctggagt gacccagcta ggtggggagc 240
acagaggggc caccccgcag tactcaggag acaggagaac ctagaccagc caggaggctg 300
trccacagca gggtcacctg agcccatctc aggatgggga caggatgaga ggcccaggga 360
agactaggcc ctcttctttc tccttctctc ctctgcccct aggcattacc acagcatgga 420
cgagttcagc cactacgacc tactggatgc agccacaggc aagaaggtgg ccgagggcca 480
caaggccagt ttctgcctgg aggacagcac ctgtgacttc ggcaacctca agcgctatgc 540
atgcacctct catacccagg ttgggctgga gagatggggt ttggggcatg ggaggataag 600
gag 603

<210>68
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>68
ttagagggcc cggggaggtg ttacctgcca actcttttca ctggggcaag tgtttctcag 60
agaagcctta gccaaagcta ggctggaaga tggatataga aggattggtc tcaatcaggg 120
atggaaatgt ctagaataca gggcattgcc cagtgaggcc attacaggtg ggagcccaaa 180
aaggaagtga ggggtctaga gcatgtgctg tcctggagtg acccagctag gtggggagca 240
cagaggggcc accccgcagt actcaggaga caggagaacc tagaccagcc aggaggctgt 300
gycacagcag ggtcacctga gcccatctca ggatggggac aggatgagag gcccagggaa 360
gactaggccc tcttctttct ccttctctcc tctgccccta ggcattacca cagcatggac 420
gagttcagcc actacgacct actggatgca gccacaggca agaaggtggc cgagggccac 480
aaggccagtt tctgcctgga ggacagcacc tgtgacttcg gcaacctcaa gcgctatgca 540
tgcacctctc atacccaggt tgggctggag agatggggtt tggggcatgg gaggataagg 600
agt 603

<210>69

<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>69
gccttagcca aagctaggct ggaagatgga tatagaagga ttggtctcaa tcagggatgg 60
aaatgtctag aatacagggc attgcccagt gaggccatta caggtgggag cccaaaaagg 120
aagtgagggg tctagagcat gtgctgtcct ggagtgaccc agctaggtgg ggagcacaga 180
ggggccaccc cgcagtactc aggagacagg agaacctaga ccagccagga ggctgtgcca 240
cagcagggtc acctgagccc atctcaggat ggggacagga tgagaggccc agggaagact 300
argccctctt ctttctcctt ctctcctctg cccctaggca ttaccacagc atggacgagt 360
tcagccacta cgacctactg gatgcagcca caggcaagaa ggtggccgag ggccacaagg 420
ccagtttctg cctggaggac agcacctgtg acttcggcaa cctcaagcgc tatgcatgca 480
cctctcatac ccaggttggg ctggagagat ggggtttggg gcatgggagg ataaggagtt 540
ggggaggcaa agagcgaggc ccgctgaggc ccggcaagtg ccaaggcttc tggccactca 600
gct 603

<210>70
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>70
ggagcccaaa aaggaagtga ggggtctaga gcatgtgctg tcctggagtg acccagctag 60
gtggggagca cagaggggcc accccgcagt actcaggaga caggagaacc tagaccagcc 120
aggaggctgt gccacagcag ggtcacctga gcccatctca ggatggggac aggatgagag 180
gcccagggaa gactaggccc tcttctttct ccttctctcc tctgccccta ggcattacca 240
cagcatggac gagttcagcc actacgacct actggatgca gccacaggca agaaggtggc 300
cragggccac aaggccagtt tctgcctgga ggacagcacc tgtgacttcg gcaacctcaa 360
gcgctatgca tgcacctctc atacccaggt tgggctggag agatggggtt tggggcatgg 420
gaggataagg agttggggag gcaaagagcg aggcccgctg aggcccggca agtgccaagg 480
cttctggcca ctcagctctg ctcacagtga aggtcttctc accagtcctc aggctgccac 540
actgccctgc agggactgtt ccctccctgc cccagcccct ttcccatgtt attccaggtg 600
atc 603

<210>71
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>71
agcagggtca cctgagccca tctcaggatg gggacaggat gagaggccca gggaagacta 60

ggccctcttc tttctccttc tctcctctgc ccctaggcat taccacagca tggacgagtt 120
cagccactac gacctactgg atgcagccac aggcaagaag gtggccgagg gccacaaggc 180
cagtttctgc ctggaggaca gcacctgtga cttcggcaac ctcaagcgct atgcatgcac 240
ctctcatacc caggttgggc tggagagatg gggtttgggg catgggagga taaggagttg 300
grgaggcaaa gagcgaggcc cgctgaggcc cggcaagtgc caaggcttct ggccactcag 360
ctctgctcac agtgaaggtc ttctcaccag tcctcaggct gccacactgc cctgcaggga 420
ctgttccctc cctgccccag cccctttccc atgttattcc aggtgatctg ctcgtggaga 480
gaaggaaaca tcgcaacagt ctggagagca acacgtccta ttggcctgtt cacccaccca 540
tatccctctt tccatcagcc accctaaata tccacaaact gtccatctgt cctgtctctt 600
ttt 603

<210>72
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>72
gctggagaga tggggtttgg ggcatgggag gataaggagt tggggaggca aagagcgagg 60
cccgctgagg cccggcaagt gccaaggctt ctggccactc agctctgctc acagtgaagg 120
tcttctcacc agtcctcagg ctgccacact gccctgcagg gactgttccc tccctgcccc 180
agcccctttc ccatgttatt ccaggtgatc tgctcgtgga gagaaggaaa catcgcaaca 240
gtctggagag caacacgtcc tattggcctg ttcacccacc catatccctc tttccatcag 300
cyaccctaaa tatccacaaa ctgtccatct gtcctgtctc tttttatcca ttctgccatc 360
catctcgtcc ctcccacctg gctattagat atctgtcttt cctctggtcc atctagccag 420
tggctttagg aaggtgtgga cccaccctga gcagttgccc tgggccaggg tcaggggaga 480
aacccagggg aaggtgggcc agaaactcct gaaggtgggc gtggggtggc tctgggaaac 540
aagcagcatc acagccgctc ctcttgtccc tttcccaggg cctgagccca ggctgctatg 600
aca 603

<210>73
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>73
ggtgtggacc caccctgagc agttgccctg ggccagggtc aggggagaaa cccaggggaa 60
ggtgggccag aaactcctga aggtgggcgt ggggtggctc tgggaaacaa gcagcatcac 120
agccgctcct cttgtccctt tcccagggcc tgagcccagg ctgctatgac acctacaatg 180
cggacatcga ctgccagtgg atcgacataa ccgacgtgca gcctgggaac tacatcctca 240
aggtgggcct ctgggtctgg ggctttccct ccaacctgat gttcatgtcc aatgtccccc 300
crttcctgaa agaagcttca gcctctgggc ctgttccctt ctccccagct gccgagcaga 360

ggcagcatct gaggcatcac ttgaggttta ggcttcccag ccgaagattt aggtctcagg 420
ctgacatagc ctctctttcc ataaagaacc cagggaacct ttgccccagc tgtggtaatg 480
ccagaggcag tggtgatact gtctccctaa gtgacagagg accagggaga gcaagaaaga 540
cttggagagc catgtggtct atcttcctgt cttcggacag ggcagacttt gtatcatttg 600
gga 603

<210>74
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>74
ggagaaaccc aggggaaggt gggccagaaa ctcctgaagg tgggcgtggg gtggctctgg 60
gaaacaagca gcatcacagc cgctcctctt gtccctttcc cagggcctga gcccaggctg 120
ctatgacacc tacaatgcgg acatcgactg ccagtggatc gacataaccg acgtgcagcc 180
tgggaactac atcctcaagg tgggcctctg ggtctggggc tttccctcca acctgatgtt 240
catgtccaat gtccccccgt tcctgaaaga agcttcagcc tctgggcctg ttcccttctc 300
cscagctgcc gagcagaggc agcatctgag gcatcacttg aggtttaggc ttcccagccg 360
aagatttagg tctcaggctg acatagcctc tctttccata aagaacccag ggaacctttg 420
ccccagctgt ggtaatgcca gaggcagtgg tgatactgtc tccctaagtg acagaggacc 480
agggagagca agaaagactt ggagagccat gtggtctatc ttcctgtctt cggacagggc 540
agactttgta tcatttggga gacagatgag aggccctcag ctccttatag ggacccctgc 600
aaa 603

<210>75
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>75
gagcagggga tcagacaggc cctcgatcag tcacctagac agggatgcat agggaatgac 60
tttgagcctt ggatttgggg agaccaggtg ttgaatcctg gctcagctcc tcattactgc 120
attccctcgg gcaggatcca acctctctga ccccaaatgc cccatgcggg gcccacctgg 180
cataggctct agctctaggg aaacatccaa tcttctgata agggggatta gatgatgttt 240
tcttggatta ccagctgcct cttctttccc ctctgtgtct ctctagcagt gtgtctctgt 300
tytccctctc tctgtcacct ctctgtctgt ctgtctgcct ctttaccacc ttctctggtg 360
agcagttgag gtgcagcccc cctgactaga ctccctttct ccctgtttct cttcttcctc 420
aggtgcacgt gaacccaaag tatattgttt tggagtctga cttcaccaac aacgtggtga 480
gatgcaacat tcactacaca ggtcgctacg tttctgcaac aaactgcaaa attgtccagt 540
aagagtttgc ccaccaccct tcctggctcc gtccctttcc tgcctgggga gcaggcaagg 600
cca 603

<210>76
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>76
gactcccttt ctccctgttt ctcttcttcc tcaggtgcac gtgaacccaa agtatattgt 60
tttggagtct gacttcacca acaacgtggt gagatgcaac attcactaca caggtcgcta 120
cgtttctgca acaaactgca aaattgtcca gtaagagttt gcccaccacc cttcctggct 180
ccgtcccttt cctgcctggg gagcaggcaa ggccacctga gatacctaag atacctgcac 240
tttaggtcac cttgatggcc gaacgcagct gcagcagggc ccatcaaaaa gagccttgtc 300
crtgccaacc ccaagctgag tgtttacggt ggggctcagg ccgtagggtg ttgatctggg 360
gctgcatcct gtggctccct gagatgtccc aagtgaaaac cagcagaagg cagagtcatt 420
tgatgcaagg ccatgagctc tgcagtccca gttccacagc ttcctcgcta tgtgacattg 480
ggttacttcc ctgagctact ttcctcaact ataaaatagg tatttccaca taggctggca 540
atgaggatct acaggcctga tgtctgcatg ttcacagtgg cacacagtga acagcagctg 600
tga 603

<210>77
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>77
gagctgggct gagggggtcg gaactttctc ttgagggaaa tgtaggccca tgcctgccct 60
gccacgaggg atctgggctg tgggagggac gccctggctg aggaggccac gggggcctac 120
tttgcagccc ctcattgacc cactgtcttt ccttcctcag atcctgatct ccgggaggga 180
cagatggcca atctctcccc ttccaaagca ggccctgctc cccgggcagc ctcccgccga 240
ggggcccagc ccccaaccca caggcacgga ggggcatccc tccctgccgg cctcagggag 300
ckaacgtgga tgaaaaccac agggattccg gacgccagac cccattttat acttcacttt 360
tctctacagt gttgttttgt tgttgttggt ttttattttt tatactttgg ccataccaca 420
gagctagatt gcccaggtct gggctgaata aaacaaggtt tttctactct gtggctctgc 480
atgcggcctg ctggctggct ggccagccac agctagtttg ggcctggggg atgtccttag 540
gcatcatcct tcccctcgcc aaatgtggaa agggcagcca ccacccggtc aggaccacag 600
tga 603

<210>78
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens

<400>78
ctccctgccg gcctcaggga gcgaacgtgg atgaaaacca cagggattcc ggacgccaga 60
ccccatttta tacttcactt ttctctacag tgttgttttg ttgttgttgg tttttatttt 120
ttatactttg gccataccac agagctagat tgcccaggtc tgggctgaat aaaacaaggt 180
ttttctactc tgtggctctg catgcggcct gctggctggc tggccagcca cagctagttt 240
gggcctgggg gatgtcctta ggcatcatcc ttcccctcgc caaatgtgga aagggcagcc 300
aycacccggt caggaccaca gtgaccatga gggcgctgag cccatcgtgg aagcctgtgg 360
ggttgagccc ttggccaagc ctgtcgcatg ggaatgggac cacatccgac taggggaggg 420
ccctgcagcg ggtgggcgg caccagcctg ctctccctgc tcagcccctg ctcctatctg 480
ggctcgtgtg cccactgctg ccccttctca gccttcagcc tcacactccc accggtcccc 540
ctcctggccc tctcactctc acaccgttca ctctccacca gccacccact cccttacaat 600
tgc 603

<210>79
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>79
tggaaagggc agccaccacc cggtcaggac cacagtgacc atgagggcgc tgagcccatc 60
gtggaagcct gtggggttga gcccttggcc aagcctgtcg catgggaatg ggaccacatc 120
cgactagggg agggccctgc agcggggtgg gcggcaccag cctgctctcc ctgctcagcc 180
cctgctccta tctgggctcg tgtgcccact gctgcccctt ctcagccttc agcctcacac 240
tcccaccggt ccccctcctg gccctctcac tctcacaccg ttcactctcc accagccacc 300
crctccctta caattgcagg ctcccgaact caagtctcct gaaggccagg tgctgtgcta 360
gggcacacgc aggagcatcg tagcttctgc cctcagggag cgcataacca cagggaacgg 420
ggagcacgcg ttgcccagtg aggcagcacc taggggttct ggggagcctt cacatgggag 480
agagcctcct tccaggcagg gaggggagaa gaggattctt ggcagagaga cagcattgag 540
cagagatcat gaggtggggc tgcaggccga cagggtgtga gtgggagatg gagggaggcc 600
ccg 603

<210>80
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>80
caggaccaca gtgaccatga gggcgctgag cccatcgtgg aagcctgtgg ggttgagccc 60
ttggccaagc ctgtcgcatg ggaatgggac cacatccgac taggggaggg ccctgcagcg 120
gggtgggcgg caccagcctg ctctccctgc tcagcccctg ctcctatctg ggctcgtgtg 180
cccactgctg ccccttctca gccttcagcc tcacactccc accggtcccc ctcctggccc 240

tctcactctc acaccgttca ctctccacca gccacccact cccttacaat tgcaggctcc 300
craactcaag tctcctgaag gccaggtgct gtgctagggc acacgcagga gcatcgtagc 360
ttctgccctc agggagcgca taaccacagg gaacggggag cacgcgttgc ccagtgaggc 420
agcacctagg ggttctgggg agccttcaca tgggagagag cctccttcca ggcagggagg 480
ggagaagagg attcttggca gagagacagc attgagcaga gatcatgagg tggggctgca 540
ggccgacagg gtgtgagtgg gagatggagg gaggccccgc agccctgcag cccccgtccc 600
ctg 603

<210>81
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>81
catccgacta ggggagggcc ctgcagcggg gtgggcggca ccagcctgct ctccctgctc 60
agcccctgct cctatctggg ctcgtgtgcc cactgctgcc ccttctcagc cttcagcctc 120
acactcccac cggtccccct cctggccctc tcactctcac accgttcact ctccaccagc 180
cacccactcc cttacaattg caggctcccg aactcaagtc tcctgaaggc caggtgctgt 240
gctagggcac acgcaggagc atcgtagctt ctgccctcag ggagcgcata accacaggga 300
ayggggagca cgcgttgccc agtgaggcag cacctagggg ttctggggag ccttcacatg 360
ggagagagcc tccttccagg cagggagggg agaagaggat tcttggcaga gagacagcat 420
tgagcagaga tcatgaggtg gggctgcagg ccgacagggt gtgagtggga gatggaggga 480
ggccccgcag ccctgcagcc cccgtcccct gccctggctg tggcatccca gaggtcctgg 540
acactggaat ggaccaggaa gaagtgagag ggtggtgcct ctcctcctcg aggccctgaa 600
caa 603

<210>82
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>82
cctcggcggg ggtcatctac ccctaccagc cccgggcgcg ctacgaggag tacggcggcg 60
gcgaagagct gcccgagtac ccgcctcagg gcttctaccc ggcccccgag aggccctacg 120
tgccgccgcc gccgccgccc cccgacggcc tggaccgccg ctactcgcac agtctgtaca 180
gcgagggcac cccccggcttc gagcaggcct accctgaccc cggtcccgag gcggcgcagg 240
cccatggcgg agacccacgc ctgggctggt acccgcccta cgccaacccg ccgccccgagg 300
cktacgggcc gccgcgcgcg ctggagccgc cctacctgcc ggtgcgcagc tccgacacgc 360
cccgcccggg tggggagcgg aacggcgcgc agcagggccg cctcagcgtg ggcagcgtgt 420
accggcccaa ccagaacggc cgcggtgagt acggccccgg cgcccctccg gccgcgcgta 480
cccctggcca ctggaaactg ctccgggccc cccgggcccc tccttagaac ttcctggagg 540

cctccccgga gctgctaagc acggagcagc gccccctccc gacttccccc gacccagcca 600
aca 603

<210>83
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>83
ctggagccgc cctacctgcc ggtgcgcagc tccgacacgc ccccgccggg tggggagcgg 60
aacggcgcgc agcagggccg cctcagcgtg ggcagcgtgt accggcccaa ccagaacggc 120
cgcggtgagt acggccccgg cgcccctccg gccgcgcgta cccctggcca ctggaaactg 180
ctccgggccc cccgggcccc tccttagaac ttcctggagg cctccccgga gctgctaagc 240
acggagcagc gccccctccc gacttccccc gacccagcca acagcacccc cctggcatct 300
cmcctcccag cttaacccgc acccaggcat catcagtgcc aggggttggc caggcaggtg 360
tgggctctga tcctggcttt ggtggaggga ctagccgagc tttgggagga ggctcgcctt 420
ctgcacttgg cttgggtcat ctgaggacaa aaggaaggag cccctcatcc accttctccc 480
tcatttcaat gagggcatct ccttcccccc ttagagatgt tctatgccag ctcacagggt 540
gaggcaagga gcatcagaaa cctgagtctt cagggccaga aaggccttaa gggatgcccc 600
tgg 603
<210>84
<211>38486
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>84
ggcagttacc ttgaaacaag gaaatgttca tcaactgtta ttacacaaac aaagcagctt 60
gtaaaatgac ataggcacta tgatcctaat tgttttttta aatgagtggg ggggtggagc 120
ctaaaacaat ggtttttctc taggttacag aatgaattac tttttctttt ttactctgta 180
ttctaaattt cctataattg acctatttct tttgtaatct gagattaaaa attgtattac 240
aaaaaaactt aagggagaga ttgctgatat ctcatctttc atcaccctgt ggccctttcc 300
tttccagaac ccagctgggc aaaactagtc tccactggcc ccaagggcct gctccttctg 360
ttacaggaaa gggttcccga tccaggcccc aagagaggct tcttagatct cacacaagaa 420
agaatatggg gcaagtccac agagtaaagt gaaagcaagt ttattaagaa agtgaaggaa 480
taaatgaatg gcgactccat aagcagaaca gccccaatgg ctgctggtta gctgtcatct 540
atgattatct tttgattgta tattaaagaa gggatggatt attcatgagt tttctgggca 600
agaggtaggg agttcccaga actgagagtt ccccttcctt ttagctcaca tagggtaact 660
tccggatgtt gccacagcat ttgtaaactg tcatgcactg gtgggagtgt cttttagcat 720
gctaatgtga tatgatagtg tacaatgggg agtgaggaca accagaggtc atgatcatca 780
ccatcttggt ttgggctggc tttttttttt ttgagacaag agtttcactc ttgttgccca 840
ggctggagta caatgacgtg atctcggctc actgcaacct ctgcctcctg ggttcaagtg 900

attctcctgc ctcagcctcc cgagtagctg ggattacagg tgcgcaccac cacgcctggc 960
taattttttg tatttctagt agagacaggg ttttaccatg gccaggctgg tcttgaactc 1020
ctgagctctg gtgatctgcc cgtctcggcc tcccacagtg ctgggattat aggtatgagc 1080
caccatgccc agccatctgg cttttttttt ttttaattgc attctgtttt atcagtggag 1140
tgcttgtgac ctgtatcttg ggcctcctgt ctcatcctgt gactaccaag gcctagcctc 1200
ctgggaatgc agcccagtaa gtctcaggct cattttaccc agtccccatt caagatggag 1260
cccctctggt tggaatacct ctgtcacttc catcaccaca tccagtctca ccccacacca 1320
cctccccttc tccagctcca ctaccaaccc ccaccagggg gaaatgagta aactgcatga 1380
gctctgagaa agcagaaaaa aagccacctc atgaaggtga accaaggact gagtcgctga 1440
cagacagaga tggatgggta aatgggcaga cagacagaca gacatggaga ctgaaataga 1500
aatgcctccc aaaggtcaca gagagtcagt gccacgtctt cacctccacc caggactatc 1560
acttatacac ccccaccagc ctgggcaccc actggaaact tggcaggtct ggctgctctc 1620
tgtgatgact gcagtcagca cagggcctgg tattccacag atacccaggg aacatgctga 1680
gtgagtgagt gagtggatga atgaaggaat cgttcattgg tagaagcatc agcagataga 1740
gatgacagga gggagtgtga aagagagttg aggaagaaca gaaacagatg gagacagatg 1800
gaggctgcaa gtcacagact tggccacaga tagaaaatga acgaataagg tggagggagg 1860
ttactgcaga aaatttaaaa gctatagaaa gccggtcgtg gtcatgtgca cctgtagtcc 1920
cagaggctga ggcaggagga tggcttgagc ccaggagttc aaggctgctg tgaatccact 1980
gcactccagc ctggggaaca tagcaagact atgctttttt aaaaaaaaca aaaacaaaca 2040
aagaaaaagc tagagaaacc cagagagatc ccagtgaaag ttaaatttac agacaaaaag 2100
aaaaggagag agagagcaca agccctccct taacttgtca ggatgttagc agagagaacc 2160
aggggttcct gccttagttt ccctcctaga tttgcaggtc tctgctggac tgtgtcccaa 2220
gggcctggcg ccctgcttgg ttttgtcagt tctctccctc gggcagggga cagtttcctc 2280
ttacccccac agcatgccag ctcagggccc tcccacccag aaggccccag acaactatgc 2340
agaatccccc cgccaaggca ggtccctggg agaagatctc tctccccagc tggtcctcat 2400
tcctgcaatg acaatcggct cctgtctcca ctggctctgg gctcagggcc cccgggttgg 2460
ataggggttg gggctggaag tggaggtaga gacaggagcc tgcttgcccc agactctggg 2520
gaggggtgaa agtcagagag gggagaagct ctaaggggct gaggcggctt cccgcctcca 2580
cagagcccaa cctgaatgcc cagagtactg tatcagcttg gttatttcca aatcccctgg 2640
gagccgtagg ggaggggacc cagagagctg ggaggaaaac cgactgggaa gtagccagag 2700
ccacagaatt ctcctgggtc ctagagaagg gtgggttcct tccaccccca accccattag 2760
tccctcgaaa aggctctgac ctcacctccc ccacttccgg agtggagttc cagccctgaa 2820
gaaacacttc caaacccatg gctctggccc cctcctcagg ccccctcctc ggctacctcg 2880
gccctgggga ctgggtcccc caccccaccg ttgcgccaga tgtggctgca ggggaggggt 2940
aggcacgggg cccagctggc agtggtcact cggtggtcct ctccctgcag agtcagcact 3000
ttctgtgcca gctcgcccag cctcctcact cagcacttcc tccagcccgc tttccagagg 3060
cagcagctgc ctgggttggg tcttggattc ccagtgctgc cccaaaccca tctacagcgc 3120
agcctggaag atggagggtt tgggtgctct ggggccttcc ctcttggcat ccccactatc 3180
acagaaaatt ccgacccacc atgggcctcc tagtacgtcc ctctgcaaag caagggagga 3240

atcccacagc tcctgacccc tctctgctcc ccagacccgc tgctggtcag gcctgctgct 3300
tcctggttcc cccatggact ttccagaact cagccttcca tgacagggtc acaggacccct 3360
ggctgctccg tgggagcccc ggcaacacag agctgagcac gtggcagggg cttaataaag 3420
tcatgcgcaa tcaacaggct ctttcatcct tctatcacca cccctccgag ggtcccttga 3480
caccggttcc tagtgccagg aactggcaac aagcttcaag cacatgcctg ggtcttaaaa 3540
atgtgggtgt gaatcccagc ctgcagggac aggcggagag agaagctgcc cttcacccca 3600
gacagctctg gctcagctca gccttcgagt ccacgccctc atttgacccc agctctgcac 3660
cctccataac ctgcccaggt ctcttttagg accccaccct gcaggtttca acctaaggat 3720
gccaggacac ctccagccac caaggcaagg ccttgcccag catgaggaga ggtgatggaa 3780
ggcaggctcc cctgggctca cagaactgct gggcctgtca gccactgcag gagacctaaa 3840
cccaagtaga atgaggtcag aaggagggag tagagaggaa gggagaggac agctctggtg 3900
gaggggccac ctctggcccc cctgcacaag gttcaccctg agcaaggaaa gatgctgaag 3960
acagataaaa acaggaaaga cagaggaagt gggagtgggg gtcaacccca agagataaat 4020
ccctcccttc tctcacaagt caagaggaaa gaaggaaaat agtggccaca tgtctggctc 4080
tgtgctgggg acttttcata atcctctcat tccatcctct caaatatgcc acaagaaagg 4140
tatgattacc cccaggtcac agacgggact ctgaagctct gagagcttaa aaagcttccc 4200
cggggagtgg ctgggccagg ccaggtccct agctcaagtc atggtgtgga cccccaggtc 4260
tccatctcag cagggatggc tggcaggagc gcagtcctgg ccaggggagt ctgtgcagag 4320
gcccaggcta tgttcagagc agagtttatt caaatagagc ctaacaggaa acttggctcc 4380
tctgactcac tctgattcga ccttattaag aaaaaaagag agaggagcag gagccagcat 4440
cgggtaaggt ttcacgccaa gagctggctc tgaggcccgc tgagtggaat ggcatgtgcc 4500
ctgatccccc cacatccaaa gccttgaggc agcccctgcc ctgctgtccg agtcaaggcg 4560
aggggtcctg ccttcacgtt agggcaactg agttcccttc ctcacagcca tcctctgtcc 4620
tccctccact cctcttccct tccctccctg cctaggggta ccctgaggcc tgtttccatt 4680
tctccccctc ctctgctgca gcagctgccc atctggctgg cgggagggcc ctacaggacc 4740
ccagggattc caagcagctg aggccaacac tgcagggggc aagcaggagg gagggaaggc 4800
ttaaccctcc aggtcccggc cctcagtaag ccctgcctca gcatcttgct tggtgtcagt 4860
cacaccagtg gctctttgga ggaatcttgt ctggagtctg agatggaaac cccatgctgg 4920
ggagctgagg tgtcagcgtt gacaagttgc tggccaggag gtattggaag ccccctacct 4980
ctgggctgga ttctgggcat ttaaagggta gagacatgct ggagtccaag cctcagtcct 5040
gaagaacagt gcaatgggtg aacaaatgct gcctggcaag gatggggttg ggaggtctat 5100
agttcccaaa gaatgtccac tctagttgcc tcctctctag gtgggctcca ggcatttcca 5160
aaataaagaa tatacaggag ccaaattaag gacaggtcct tcataccttg tttataagcc 5220
caagagggca atttctgccc ttcggttccc aggaacacgg ttggagaagg cagcccaggg 5280
gaggccagaa gagcagtatt tggagtgtga tttcttggat gccaaagcgt tcaaacttct 5340
gggacccct cctatccctg ccattcccag aaggaacaga gaatctccca aagcactctc 5400
aggagccatc tggcctaatc ttccattggt aagccgtggc acctggatca gatagagtaa 5460
gggactaagc cacacagcaa caggaccagg ccaggtctcc ggaacccccct tctgttgttc 5520
aatgcttact ggcttctctg cctcacagtg acccctgtcc catatcaaag acagccccca 5580

gtttcatttt atccatgtgt acactcaagt tattcccagg ctatgcagag ccaagagatg 5640
taggacagaa accatacgtg atgtctggga agttgatctc tcccaggatc tcacaagtgc 5700
ttttcagctc agggatacac cccactcttc agactgggaa agtaagcccc tgaggtgtgc 5760
cacgagggaa aaggtgcagc tccagtgcct ctcttcgcag gcccaagagc tgcggtgcac 5820
ctgggacctg gaattagaga gtggtccctg ttcagcatct ccccgaggag gcccaccaac 5880
aaagagggtg tgtctttttt tttttttct tcctattgag ggtgtgggat aatggtggaa 5940
ggaacatgca aagagggtgt gtcttaatta gcactggctt tagggaacaa ggaaaaggga 6000
gaacccggga gtacgggaag gaggctgggg cagacaggag tcagaggccc attccagccc 6060
aaacgagaag ccagtgagca aggtggagac cagggatgct gtgaccaaag cagagaggaa 6120
tgggcggggt ggtgctgaca ccccagcccc gttctgcctg ccagagcccc acttaccagg 6180
cccgagtccc cagaggtccc ctcctactcc ctgctcgatt cccttcctca gaggcaggtc 6240
tgtggcttgg ctgggaactc cagggactga gggagcactg cagctgtggg accggcgcat 6300
agctaaaagc cggcgggcca tagggccccg cggaggaggc cccagcaggc ggaccaggag 6360
gccgaagcct cccgacgctc ccagcctgtt gcttattcat tcagagtggg aaagcgccag 6420
ccgagcggcc agccagtgcg gggctggcca tgtaaggccc acaggcggtc ctgcccgccc 6480
ggtgccctgc ggagagcctc gtgcagccct gggcaccgcc cctgccctgc cctgacccct 6540
tggccttgaa atgctgtcat cggaggagcc gtcccgctcg ggacaaggcc agcatggaca 6600
aagctagagc tggggcaagc aaggagcctt cctgtcctcg aggccgtggg aagagaagca 6660
cgcccagggg gccactcctg agagcctctc tgtccaccag gcctctgcag aggggtcacc 6720
atggctctgg cccgaggcag ccggcagctg gggccctgg tgtggggcgc ctgcctgtgc 6780
gtgctggtgc acgggcagca ggcgcagccc gggcagggct cggaccccgc ccgctggcgg 6840
cagctgatcc agtgggagaa caacgggcag gtgtacagct tgctcaactc gggctcagag 6900
tacgtgccgg ccggacctca gcgctccgag agtagctccc gggtgctgct ggccggcgcg 6960
ccccaggccc agcagcggcg cagccacggg agcccccggc gtcggcaggc gccgtccctg 7020
cccctgccgg ggcgcgtggg ctcggacacc gtgcgcggcc aggcgcggca cccattcggc 7080
tttggccagg tgcccgacaa ctggcgcgag gtggccgtcg ggacagcac gggcatggcc 7140
cgggcccgca cctccgtctc ccagcaacgg cacgggggct ccgcctcctc ggtctcggct 7200
tcggccttcg ccagcaccta ccgccagcag ccctcctacc cgcagcagtt cccctacccg 7260
caggcgccct tcgtcagcca gtacgagaac tacgaccccg cgtcgcggac ctacgaccag 7320
ggtttcgtgt actaccggcc cgcgggcggc ggcgtgggcg cgggggcggc ggccgtggcc 7380
tcggcggggg tcatctaccc ctaccagccc cgggcgcgct acgaggagta cggcggcggc 7440
gaagagctgc ccgagtaccc gcctcagggc ttctacccgg cccccgagag gccctacgtg 7500
ccgccgccgc cgccgccccc cgacggcctg gaccgccgct actcgcacag tctgtacagc 7560
gagggcaccc ccggcttcga gcaggcctac cctgaccccg gtcccgaggc ggcgcaggcc 7620
catggcggag acccacgcct gggctggtac ccgccctacg ccaacccgcc gcccgaggcg 7680
tacgggccgc cgcgcgcgct ggagccgccc tacctgccgg tgcgcagctc cgacacgccc 7740
ccgccgggtg gggagcggaa cggcgcgcag cagggccgcc tcagcgtggg cagcgtgtac 7800
cggcccaacc agaacggccg cggtgagtac ggccccggcg cccctccggc cgcgcgtacc 7860
cctggccact ggaaactgct ccgggccccc cgggcccctc cttagaactt cctggaggcc 7920

tccccggagc tgctaagcac ggagcagcgc cccctcccga cttcccccga cccagccaac 7980
agcacccccc tggcatctca cctcccagct taacccgcac ccaggcatca tcagtgccag 8040
gggttggcca ggcaggtgtg ggctctgatc ctggctttgg tggagggact agccgagctt 8100
tgggaggagg ctcgccttct gcacttggct tgggtcatct gaggacaaaa ggaaggagcc 8160
cctcatccac cttctccctc atttcaatga gggcatctcc ttcccccctt agagatgttc 8220
tatgccagct cacagggtga ggcaaggagc atcagaaacc tgagtcttca gggccagaaa 8280
ggccttaagg gatgcccctg gaggtgtggc aggctgccca ttactgggca tgtgtgaggt 8340
tggcttgagt gcgcaggagg ttagagggga gcgtgtgctc caggcaggag tccggacttc 8400
ctcaggggag tctgcaaggc tggggcaaga gagaccagtc aggcactggc ctgggtgcag 8460
aatttcaggg gctaccaaaa aacacagtag ttgagatgag taatattgag atgtattttt 8520
ttaagtcaaa attaatgcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aacctgtgat aaaggaaata 8580
tccagatttt aaatagagtc agtaatagtg gtatgccgag ccatattgga gcctgaggct 8640
aactgaaaaa tcagcaacac ggatcctgtc tttatttgat atttggatat tttgttcatt 8700
acagatagtt ttgcattaat ttttatttta aaaactattg tgttaaatat tacttatctc 8760
cgttactgag tttttttggc accccctaaa attttgcacc ccgaggaaaa aaaaaaaaaa 8820
acacctcact ggcctcattc ccctcaccct agtcctggcc ctggcggaga gccccagctg 8880
tggacaggac tccctctggc ttttcagggg gtgaacatac gtcctcctct tgggaaggcc 8940
caagccctct gcacatgagg acacagtgga aaggcagctt ccacacatgc tgttagcaga 9000
cagggctact gtgacaaggg ctgactggtg ggtgtggcca gtgctggacg gccatcagcc 9060
attctctgct gtcctagaat ccccctccct gctaccctct ccatacaggc agcttttggg 9120
ccaaggtttt ctactcagtc cccaatactt atgcagtcca actctgcctt gcctctttca 9180
agctgtcgtc agtttcctct acccataatt ctctgctccc cattgaggtt gctgtgcctg 9240
gcccaccaag taagggctga ctgagccctc cagtgcctca gagtataggt gctagtgccc 9300
cagcctcctc ctcagcctct gtcagcagag ggatgatgct ttgtctccag ccaagctgac 9360
ctcagtgagg ggctgctgct catggggtgc ctgtctccct gggtactgct ggaggccaag 9420
actaggggag aggagcgtct ccactgggaa cactcactct atcacatcca aggtgtcgct 9480
tttgagttgt gtgctgaatc ccactttaag aacctgcagg agctcaggaa aaatcagatg 9540
gcaggtcctt ctgtggtgtg atgaaggatg catccacctg ctctggtcct taccaggtac 9600
ttgcagcatc cctgcagaag ggcgcattat agccatgcat cagctgctct agggcccctt 9660
ggagaatagg atgttttacc tagagggtgc taaacttttg cagtggcttt tcttagaatg 9720
caagacctca gcatgaggct cagcctgatg ggccccacct ctgggcagag aaaactgagc 9780
tctcaaatgc cacaatattg gcagaggcat gcctgggact tggcatctgg gcaccaagtc 9840
agtgggtctt ctagggcctg tctttgggct gttagttctt aaggaagcca gttgattgag 9900
aggggaatgg gacagggcaa ggccatgtct gaagtggggg tgcttggtgc ttagcagacc 9960
tctggccact accctgagcc ccacagttca ttttgggtca aaaacatttc tcccctgaag 10020
gtagcatcct aggtgccaag ctgagtgtac tcacatgcat caagtccagg cccttccctg 10080
gggcagtcta ccaggagggg catctcagtg ctgtgattag gcaagcattg gtggggccag 10140
gggctttgtg agcccagagg agggccctcc ctgtcagggg ctagggctca gggagacttc 10200
cacaggaagc aatgtctaag cattgctgca agggatggtc atcagcacca tccaggtgcc 10260

ccttccccta atcattgagg gtgtggggtg ggagtgtgtt ttttgctggg gaggggattg 10320
caggctagtt tagggctcac aaagaggcca gagagggagc agtagtctct cccatcattg 10380
gttcctccct ccccaccctg ctaggccaga ccgtggaaaa tcccagccca gggaaggcca 10440
agccttgtgc ttgagatcag acccccaggc ctggtgtggg agcccaaggc ggattctccg 10500
agactgactt cattcctcct ggccacacac ccaggggtct gaggctgggc gctggcagcc 10560
tgtgagtgtg tgtgggcgtg gacgtgtcct cacaacacca agcacatgtg agcaccaccc 10620
acctccctcc atgggtgggt ggtttccaag cgcctgtcct gagcccagtt tcttcctcgg 10680
gtacctgtgc cctcttcctt cctaccctgg gcactgagac tgcccaaggc ttcctgcagt 10740
accattctct ccaactctga aacatgaaac tgaaaagaaa ctagaggaaa cagaggccca 10800
gagagggtca catactttgc ctggctctca tagcaaatcc ttgaagagag gcctggaggg 10860
tggccagcca cttcccaggc ccagctgggt ctcctgcact gtgtcggctc cctcgatgtg 10920
accactcctg ctattaccaa ccaggccctc ctctcctggg atcctcgcct cagctcctgc 10980
ctccctggag tttcagcttg tctgagctgg gggtcttagt gccacctaag aagccccaca 11040
gccccagaag accaaagctc ccctcccaag gccttaccct cgcacccccc gcctgactca 11100
ccggctctgg caatcctgtg aaaggaacat ggaacaggca gccctgggca tcctcccagg 11160
gcatcttgga tggctgtgct agccttgcct gacgtgtgtc ctctatccct gacttcacat 11220
ggccaatcag aggccaggag agaaccgcag ctgcctcctc cctggtccct tgctcccagt 11280
ctctccctct tcagtctgtc ctgcatgtgg ggcagataaa cccctgcagt ctgaccaggt 11340
tactcctctg ctcaagaaga ttctgtagct cctcagggcc tttaggacaa aatctagtgt 11400
ctcagcccag cactccagag ttagaggcac ctccttcctg tcctttcttc ctccttttct 11460
caagcctcca cagcccccat gggaccatgc tgctcgtggg cctagatgtt acacctccct 11520
agacacatgc aagggtgttt ctagggtacc tccttctctg tccagcctcc tgcacccaag 11580
aggccagacc tgtctggacc ctcagtccct gagagcagcc ctggctgcct gctaccacct 11640
ctcctgcctg agcccctagc tcacctgggc ctgctccacc ccacctccac aggctgcctg 11700
cccacctctg ccctccaggt cactcgcctt cccctgcaga gtttggagta gatgcaggga 11760
aggaccaaag caggcttcac ccaacaagct tccagagtta gagcccagag gcagggataa 11820
taataccaac ttggccattt gctgaagacc acttcctggg cttactgact tcaatgtgca 11880
gtttcattca tcctcacaac ctcctaatga ggtgcagatt atggtcctcc tggtgtagat 11940
gagaaaacag gcctagggag gtggcacaga agggtacagc cgagcttgaa ttcaaactga 12000
acctgtgctc tctgcatcac agtgagatga cccaggagga tatcatgttc agcctgcggg 12060
cagggtgggg cagggcatga gcatggaccc ctctgccagc tttgcctctg tggtcctcac 12120
ctcccacatc tgcatccaga ggaagaatta tgcttgcatt tgctgagtgc gttatacatc 12180
atctccttta attcccaggt cctagccagg tactgttatt tgtcccgtgt tacagatgtg 12240
gtgacgagct cacttgctga cttttagtag tggaaccagg atttgagtct gtgtgactct 12300
ctatcctgag ttcttaacaa ccatgcattt aaaaaaaaaa tttatatatt attgcttatc 12360
ttgtacacct catttattca ctcattcatt tggtcattca ttcattcaac agatatttga 12420
gtgctagatt ctgggcactg gttgtgacag ggtgagatgg gacagtgagt gtgaaagact 12480
ttggaagcag agtctctccc cagtgtgggg ttagggtgta gcctggtcat ggtcattgca 12540
gattccagaa cgtttgtgta acaaacactc atatggtgca tactaagtgc cggacactgt 12600

tcttggagtt ttgcagttag aatcacttaa tccctgtgac aaccctggga ttgttatccc 12660
cattttgcag atgaggaaac tgtggccctg agaagttaag cgacttgccc tggaggcaga 12720
atcacagatc agcatccctc cttccttccc cgaagttgtc tcagattgtt ccttcagaaa 12780
gaaaaagagt cttcaggctt agaaagctgt gtcggatcag acaagctgtg gaaacggagg 12840
gttctgggcc ctcctcctgc ctccctgttt ctcctttgag agtcatcagt gtctgaacaa 12900
acaagtggag tcctaagcag cctcattcca ggcagacttc ctgtctcctc tcttatcagc 12960
cacttgcaag gcaccttctc tctcccctgc tctcaaactg gaccatccct gcaagaagag 13020
acagctcctg ttttcaataa taagaataag aatatctgat atttattgaa catacactat 13080
gctaagcatt ttatttttct catttaattc ccacaacagc cttgtgagat aaatagtatt 13140
atcagctcta ttttatagat gaggaaactg aggctcggag aaattaacca actcacccaa 13200
ggtctcaggg ttaatgagtg gccaagctta gacctaggct gactgtccaa tccagtgggc 13260
cctggcctca ctctgttccg tctcttaggg acgggtgttt tatattctgt gtcacctgtc 13320
tctgtgttca ctgttcccct gaggtgtaaa cacctgaaaa aaaccaaatt tgggtttttg 13380
cctcaagttt gcgggcccca cagagttgct ggggatggtg gcagagcagg gttgggagcc 13440
attagtacca ttatgggcac caggttactg ctagacttgg cctgggagct ctggcttttt 13500
gtcctctctc cttcctccta acctcagggg tcctcactgc agcatcctct gctctcagaa 13560
ggtgtacccc tctccagtag ctccctagta gctcctgagt ccattctacc tcctttctaa 13620
gctgggaaca catggaagac ttcccaggac agtggctgac atgggcagga gaggaaaggg 13680
gcagggaggg agctggggtc cgcccaggcg gcccacacct ccttccaatt gctgtgccca 13740
gcattcctgc agaagagcag tcagggttgg gatgctggaa agagaggttt agacttgccc 13800
ctcccctggc cctgacctag ccgcctcatt tccacaggca gctggaccaa gggccttctt 13860
tttgtcggga ctcatgatca cagggtgagg gttgggtctg ggtccctctc cctcttgctg 13920
atgggcaccc agaaaccagg cattgcagta ccacttggaa atggggagag gggtgtcaga 13980
atgccaaagc aggaagagac acaggatggg aaagcgaggc cccagaggcc tttgccatcc 14040
aaacctcaag agacaaccca tccttccccc tgcttgtggg ccagctggaa ccacaggttt 14100
tccaaaccca acgcaaatct ttctgcaaaa gaaaggactc tgggaatcga ttccagaccc 14160
tgcttgacaa tgaagtctgt gctcacacag gcagtgccac cagacgtttt atggagtatg 14220
ggcattggct cacgcacttg ccaaggacat acaggtgcta ggccctgagc tgggcgtgga 14280
gaatttcagg ggcatcccag aaccctccct ggcctcactg acgtctcagc ctggcagtga 14340
gaaaacagac acctggggtg gagagtggcc caagtccatg tctgtctttg ccagctctca 14400
gcacccactg tgcacctggg agacgtgcac cagaagctga gtacaggcaa aagataatac 14460
cactcacccc tgccctcatg ggctcttgcc tggctgcaga aggcagatat catctcgtga 14520
ggaaataggg cagatatcat ctcatgagga aatagtcatt taacaaatat ttattgagcg 14580
acttactgta tgctgggcac cgttctagag ctgggtattc attcgtgaaa agaaagagac 14640
aaaattcttg cccttgtgga tcttctattt tcatgtataa acataataaa tatgtaaaaa 14700
aaatagaagg tactaagtgc tgtggaaaaa tagagatagg taaggaagat cgggagtgta 14760
ggagagggac aggttgcaaa ggtggtcagg cctcatgaag gtgacacttg agcaaagact 14820
tgaggcatat gagtgagcca tgcagctgtc tgcaggaaga gcattccaga taggaagaca 14880
gccagtgcaa ggccctgagg caggagttcc ctggggtttt caggtgtgct ccagtgtggt 14940

tagaacagag tagagtggaa atggaggtat aacaggggac aggtcagaga ggtaatgggg 15000
tccgggccat ggggagcttg tcggccattg taaggggttt gccttttatt ttctgtgcat 15060
cccttttact cagcgtttga gctgagtaga agcatgggtc cctgactgct aaacagggcc 15120
cctgactgct gtgccaggag tggacagtgg agagtcagcc aggggaaccg acaggaggct 15180
gttccagaga gtaggaagag tggtagcaat ggaggaagcc agctttaggg tatgttcttg 15240
agatagagct gaggggattt cctgctgggt tggatatggg gtatgaaaga aagagaggtg 15300
tcagggatca cacagtggtt tatggctggt gtggctggaa ggatgcaatt gccttgagct 15360
gagatgggaa ggctgtgggc agcgtaagtt ttgtaagaaa tatgaaaatt tcaggtcact 15420
gtgcagggcc tgagagggca aggagggaac ccctggagta actgaagcat caagggaagc 15480
ttctagaggt ggggtagggg gcaccaggca gggcctgcaa gggcggggag ggctcagggg 15540
caggggttgg gttcacgctg ggaggaaatg tgcattaggt gtgcagagag gcagcagagg 15600
cttggcctct gagcagggag ctgacctccg cattggttag cattgtctgc ctccccctca 15660
gcccagcctg cctcctgggc agctggcgca atcaagcaca cacttacaaa tcccttctgt 15720
gagtcaagcc cttctgctgc tgtctctccc cattggtggg gtggacaggt gagtgctgta 15780
aaagggtgca gggtggtggt ggaggggtgt tcaggactga cagggtgggc tttggagcta 15840
aagactgtgt gcctctgcat aggtagagct ggtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 15900
tgtgtgtgtg tacgcgcatg cacatgcata gctgggaatt ccaggacaag ggcaccatgg 15960
agtcaggggg taaaaaaggt tggggtatgc tgccagagac ctgcctactg atccttagga 16020
ttaagagttc tggaaggcta ggtaaggtca aaccacagac ggctttagct gccactctga 16080
gacttctagg cttgattctg tgggcaatgg ggagccattg aagaccctgg gcctggcttg 16140
atggctgtcc tagctctcag gcttgagctg ggttacatct tcattatggg gcaaagtgga 16200
atctgcagcc accttgcctg cctgctcacc aagcaggtgt ggcactgcca ggccagtgct 16260
gacaagttaa tttcctgatt atgagataat catttcctag ggaatcgggc agccagctcc 16320
cgccgtggag gcctctctgg ctcatcttta ttcaaggccc tgctctgcag agctttctgc 16380
ttctctgcca cctaggggct cctctggagt ctggctgcgc tagccaaaac atcccgctca 16440
gcacatattt cacaagcaac tgaccagttc ctcctggact ttgtttatcc tccagccctg 16500
ggctcaagag attagggctc ttttgcattc cactttccat catttgcccc tcatgaggag 16560
gaggcttgga gaggaaagat tccagagaca aggtttactg aacccacaaa aaagaggaag 16620
ccaagaggga aacaggtgag gtgtggacga gcaatgggaa ggcagccaca gggctctcag 16680
cgccaggcag cctccctcca ggaaccgctg ggcaggaggg aacagatttc taatgaagca 16740
ggaaggattt aggtcagaag gtgggagaat ttcctgactg ctaaagtatc gtctgtaggg 16800
gttgtgagag ggctcgggct cttgcccaag gctggggaat gaactgaaca gctcctaaaa 16860
agtattttaa tctccaagtg tttatcgatc tatccaacct gtgttcaggg gccagctagt 16920
tcagtctccc tcatcatcca gatggggaaa gtgagcctca gaaaggggac tggggagact 16980
ggacaagaca gtgaactcac ctctggagct tccccccctga gaaggcccca gctgcatccc 17040
accagggaag gggcagatgg tctttgtcct ccggttcccg agggcgggca cgggagccgt 17100
cagcaactcc agacccagca ttgagcagga ggacagggtg ggcttgtccc gagcacacag 17160
gccccaagag tcagtgtgac aggttcctcc tactgtgctc ctgcacactc ccacagagga 17220
agctccaggg gcagagccag gatatagaac attggttctg tcttctcggc tccgtgtctt 17280

cactgtcctg gaggtttgaa gggcatgcta tagctaaaag gcttacccca catcagtggc 17340
tggctgtctc cctgtggaat gaatggccct gggaccgtat tccctcgcac gcagctcctc 17400
cccagccgag catcctggct ttggccatct caagggtctt cgctgccccg tgactcagca 17460
tccctgccat cctggcccag gctctgtgca gcctgcatct gaggaagaat gcccacagag 17520
gccggcacag ggcctcaggc cccgagtcag gtggaggaca attagaagtg gaagaatgga 17580
ggccatgaag cctgaagtgg ggctgggtca acccaaggcc acacagaagg cctatgacac 17640
agtagggcaa gaccccaggc tcctgtctcc ctcctgggag caagaaattg atggtggcca 17700
gggttttcct gggtagtctg agcaagccca tccacccagt ctttgggtgg tgagacccgc 17760
cccagcctac ccccaccagt ggtgctgggg gcttgggaga agactgagca gggctgtagg 17820
tgacccaggg agctggctgc gtaccttcat caggcccagg aggggcacgt acggccgttc 17880
actgtagcgt gtttgtggag cggggagtta gaggtgacct ggaggtctaa aacaggaggc 17940
tggccgggtg cggtcactca cccctgtaat cccagcactt tgagaggcca aggcgggtgg 18000
aacacttgag gtcaggagtt cgagaccagg ctggccaaca tggtgaaacc ccatctctac 18060
taaaaataca aaatttagcc agagcacaca cctgtaatcc cagctgctca ggaggctgag 18120
gcaggagaat tgcttgaacc cgggaggtgg aggttgcagt gagctaagat ggcgccattg 18180
cagtccagcc tgggcaacag agctagactc cgtatctatc tatctatcta tctatctatc 18240
tatctatcta tctaggtaga tagatagaac aggaggccag ctagaaggga catagaggat 18300
gcacatcgtg gaatcctatg tagcagtgac aggcagtgaa ctagatagac cttaaaagtt 18360
tacatggact gggctcggtg gctcacccca taacctcagc actttgggag gctaaggtgg 18420
gcagatcacc tgaggtcagg agttcgagac cagcctggcc aacatggtga aaccctgtct 18480
ctactgaaaa tacaaaaatt agccaggcat ggtggcatgc gcctgtggtc ctagctactt 18540
gggaagctga gatggaagga tcacttgaac ccgggaagcg gatgttgcag tgagccaaga 18600
tcgcaccact gccctccagc ctgggctgat ggtttcccct gtatttggag taagcaaaaa 18660
gacctcattt gactgggtgc ggtggttcac gcctgcaatc ccaggacttt gggaggctga 18720
ggcaggagga tcacttgagc ccaggagatc aaggctgcag ttagccatgt tcacgccact 18780
gcattcctgc ctggacaaca gagcaagacc ctgtctcaaa gaaaaaagaa aaggtggagg 18840
tggcgtgggg agctggatat gtaccttcac caggtccagg atcttccttt aaaatgcata 18900
ctttttgagg tgagggctga tcacacagtc tgataataac tggacttcac ccaacattgg 18960
ccactctgct tggagggcct gttgtaccct acaagccaaa aattgcagac cagcctcctt 19020
actcctacac tgatcgtgtc cactagcccc caactcaatc aacccttctt tatccccttc 19080
caacatcaca taatccccca gccccaagcc ctgcagaggg gccaagagcc caagcctgca 19140
ggcctggctg ctgacgaaat gtcccctggg agagctgccc agagaaggag ccattgttcc 19200
ttcctggaaa aacataccag ctatgggagg gggtctgcta ttccctggga cctcggcaag 19260
gatcctgagg gtgaggcggg ggggcctggc ctgaactcct gaggctgctc ctttccagca 19320
gcttccccga gctgctgcct cttgtgtcac ccccatggcc atgagggtgt gacagaggtg 19380
gagctcagag agggagtcac aggaggccct ggtgattgtt agagatgtag aacaaagaaa 19440
cttacaaaat aatggtaaga gtgattccat ttaagttcta gaaaaggcat aactaatcta 19500
cagtgattag aagcagagca gtggctgcct ggggtggcgg aggcggggag aggacttaca 19560
gggaaggggc cagagggtga cagaaacaat ccacagcttg attgtggtgg aagccacacg 19620

gctttataca tttgttagaa cttatcaaac tgtacaccta aaatctgtgc atttcactgt 19680
gtatagagta cagctcaaaa agtttatttt tataaaaaga gtgacaggag gagtcctggg 19740
agggcaagga gacctaggat ctcctcctgg ggtaccccag ctccctgtgt gaccctgtgc 19800
agatttatgg gcctgagcct cagtttcctc cggtgcttcc aaagacatta tgtgccttgg 19860
tgtcttgggg gcaggacatg gaaaacactt tgggttgcct agaacagtca ttaaagaggc 19920
tctcctgaca gagcctgagg ggctttggac cagtcagtca ccctcaaaac aaaagttgct 19980
ccactgaggg cgagtaggac tcagggcctg cccatagaat gccatctgga gcggaggaga 20040
cacacacagg ttagtatggt gaaatctaag tgtagatcaa tacagatggg gtggtgagag 20100
aggagaattt tgtgcagtct gagatatcat tgcaatcagg ggagacttcc cgcaacaaga 20160
ggcccctgcc tgagcctgag attcctcaac agtaagagga agaagatgat catctgtagc 20220
gagggtcaag gctcagattg tgaccagcag ccccaagctg tttgtcctta gtctctcttc 20280
caattctcca catgcagtac tctacaaatg cccctcctcc ataactctgg cacttataac 20340
cctactccac tcagttttaa tcagacttga tgatatcaca gcaattcctg tttttttttt 20400
tttcctttag ctgaagagct ttagtccatc atcaggggac aaacagaaat gagactgaga 20460
ttcagaattg ctgataggca tcagacctcc gtctgtgacc aggatcaggg ctcggtgtgt 20520
gaccagcatc gggactcaga ctgggatcag gaacagggct tggtgtgtga tcagggtcaa 20580
ggctcagggt gtgcccaggg ccagggttca gtatgtgacc aaggtcagcg cttaatgtga 20640
ccagggtcag aggtcagtct gtgaccaagg tcagggtgca gactgtgatc aggcacaggg 20700
ctcagtgtgt gtacatagtc agggctggga gaggccagga acagcattgg ccctcactgg 20760
ccccacctgg cctcttcctc ccgctcctcc aacttccctg ggttgcatag ccagctcatg 20820
aaatagccta gataggaagg gtcaggccac aaaagctttg tggagccatc tgtgcagtat 20880
ttcttgaaac tgggcctggg gtgggggcag caagctgtct gatgtcaaat gctgggtctc 20940
ctgagtctta aggcccagct accccaccct atacgcagct gagggaaagg cactgggtga 21000
tggggaaggg gcccatccct ctcatcctca cccctccccc agaggcttcc agggtccaga 21060
gagtgagaac cagctcccag ctggcttgag ggcctatggg tcccttggga aatgactgca 21120
aacattccta ggggctcaag taacagggcc taggctggcc aagaagtccc ccaccagcca 21180
ggagccacct catcctcacc caccccttgta ctccaagctt cctcatcatt ccaagtaggt 21240
gagatcaccc tggctgcctg gaccaggctc ccccatgagg cccaggcccc agggagagca 21300
aagctagggt ctgggaactc agggtggtgt ggggtggggg atatgctggc agacacttct 21360
gccgatggct tagaagccag ccttcccctc cttggcctca tcttccagac ctaaaagctg 21420
atgagagggt cttggcagca ggaaaggggt gggaaatccc tccatgggac tcaagtcctc 21480
ccaccttgcc tgctctcacc cttcctgaat ccctcaagag cagaggactt caaagaaact 21540
aagaggagct tacagcctca tcttatcact tacctgacag aatccctgag gccagagagg 21600
agacggaatt agaggcccca gaaccactcc cctttaagtc agtggctggg ctgggataga 21660
gcccagggcc ctggagtccc ccctgcccac acccactgct gcccgcaccc accccagccc 21720
acaccccatc acgaacagag gagatattcc ctcttcattc caatgcagaa tggagtctgg 21780
acacctaagt ttggtttctg cttattccta gtaactcctg ctcagactcc tgcatgccca 21840
gggaggaagg tggaggggca ggaacaggac ggacaggccc cgggctctgg cacatcctgg 21900
ggaacaaggg accacaagga cgggggcagt ctccagactt cccctgggcg cttgacccca 21960

ggccttgcag gggagagagc cagggcctcc ctcaggttgg tggccggagg ttgcagacag 22020
aggagggtgt ggtcaggtct agggtgatga tggcaggaag tggtggcagg tgatgggggg 22080
cgggggtatg gggaggagtg gctgcaccag gcagaaagga atcctgagaa ggtcaggctg 22140
ggtgcccagg ctgagaatcc tgccctgtca gcagcctgct ctggggaagt gttttccttc 22200
tagcccatcc cttcctgccc accctgactc ctgccagcct gcatccacct ggctctgccc 22260
atgaaccttc agggacacac tccaggccag aagcccaggg ctctcttggt ggtttacaaa 22320
gaatgctgac tgcagggatg agaggaacgg agggtgtctg gggctgctg tccagaggcc 22380
tggggagtaa ggactcgagg gagtgcctct gtcaggaaat tacatggttc actcattcct 22440
gcctccaggt ctttgttcat gctgttttcc ctgccgtgga caccctttcc cgctctctga 22500
ttctctaaat cctgccccat ctcccagatc ttgttcatgt ccaagctttt ccaggaagtc 22560
ttagcagctc ccacaccgca gagctcgaga tgtaagctct tgctgcctga cttccctgac 22620
cccacacctg ggcccaggac ctaacaccca aggagaatgg caaagggttt tggggtatga 22680
gaggatgttt ggggtgtgag gaggtctctg ggcattagca gtggccaacc tgatgctctc 22740
aatgtcatgc tcttcctccc tcccccсttc tctcccactg cccactccag gtctccctga 22800
cttggtccca gaccccaact atgtgcaagc atccacttat gtgcagagag cccacctgta 22860
ctccctgcgc tgtgctgcgg aggagaagtg tctggccagg taaggagctg aggcagaagt 22920
gtagagtgtt gggatagtcc ccgggagtca cccagaaccc agcctagctg tggctgccag 22980
ctaggctgtc tgcaagctga tgaccctggc caagtgcccc agcctcccag gaccctgacc 23040
gtttcatcag tgagccttgc ctgccccgag ggagtcagga ggggagggga gcaagcgggg 23100
gcccagcatt tctgtatact gtacctcact atacaaggaa ctccactttt actgtggcac 23160
ttcatcttta tatgagccct gaaggcatgg gttacccсct caggaaactg aggagcaatg 23220
aaaggaactc aaacctttttg gatctgagct gtttaatgag aaggttcctt ttgggagccc 23280
aggcttccag tggtcataca gggacccaag gaagtcctat tgggtggatg tacctgcagg 23340
atagagccca ggagtatgga gccatgtcca cagaggacag ttgtggcttt ggctggtcca 23400
ggctgcctct gcctagtcac agcaggggca gtgagcccgg gggacaaaga agtttcagtt 23460
atatgttgca ctggaaagag gggaaggaga ccagtttcca tgaacctaga aggtgagcac 23520
agctggctcg ccattattca tgggtgatcc tgcctctcgc agtgtttgct tctaatttat 23580
aagcagttca tattctgctg gaacataggt gctttgcgga tacctccctg ggccaaaata 23640
attagttaag attatgttat ctgcttcttt tgttaatatc cctttatgtt gaaagcacct 23700
atttttctta attacctgct ttttggacat ttgaactctc tgtttagttt gactttttac 23760
tatctaggaa actctttaga atctcaacat tttctcattt ctagaacttc tagttcactg 23820
ccactctaag tagctgatca taaaccctta tctgtctgta acaagataaa gagcttgaac 23880
tagaatgtaa ctcaactcac tccttcattg agaaagtctt gctttaaaaa aagaaaaagt 23940
atccgctgaa ctaagcagag tgattaggaa tgttgtcgat gtacattctg gtgcaagttc 24000
ccaatcccat cccagactgg catcagtgtg ggaactgccc ctggtccagg gaccgcaggc 24060
tgagtaccac tcagccagcc tgtctgggca gttcttgtct tgtttcagtt gtcttgggga 24120
agagagcata atggtcctgc tggaattcct ccagcaatga ggaacttaca gcctccatga 24180
cagcccttcc agtcttaaga gaattagtca aagtcaaact attaacatca ctgcctcttc 24240
atgaaggatc ctgagtgccc ggacctgcgc tcccagctgg ggagaggagg cagcctgtcc 24300

tctgtcctgg agggtctcct ggtacagctg gagagaacag ccctcacctg taccccagtg 24360
acagaaccaa gacacgagtg ggaaaagagc cagaaggact ggttcacagg ccagggctgc 24420
tggaggtcag aggagggagg gatcagcaag ggctgaggcc tcagaggagg tgggcgtggg 24480
agttcagacc tggagaatcc tgcaaaactg gagccctggg gcaggagggc cctctgagat 24540
catttcaagt atgggccgca ggctggtgcc agttcacatg ctgcaggcag aacccagaga 24600
agaaaaggga ccaattccaa gtctcaccac cagtttgtgg ccaagctggg cctagaacct 24660
agacccttat ggtttcccac ggtgtgctga gccgaacaga agggcaggat ttaactgaac 24720
agagggaagg aggatgtttt gtttcaaccc agacatagac agattccaag cctcccccag 24780
acaaggctga gggcctttca tcctggcaga cagtctgagc cgcctgttgt ccagacattc 24840
tctcaaagag agcgctaatc cctacgactg gccaccgctc ccctctggcc ttaggatcgg 24900
accttaatga gtgccaggga agagcccctg aggccaacag agttagctgt cagccgtcag 24960
ctaaagaggg gaggggcctt cagccacccc ttcctgttcc taccacacat gtgtgtgcat 25020
gtgtgtgtat gtgtgcatgt gtgtgtgtct cccctcactg cagcccctcg ttcctctttc 25080
caccctttc cttttgtcac aaggcctacc tcagttggaa atctggagtc agcaggtgac 25140
ttgcgagcag gcaattcata ccagacccat gttccctgaa tggaaaaggg caggttgcca 25200
gcctgaagcc atgcaatcag ggagaggtgg tctggaccca gtgcaagatg tagatggtat 25260
cgggctgtgc tgcagtcagt gctgttagag ctcacaggca atccggatcc tctatgtaga 25320
gcaatcaggg cagacttcct ggaggagggg acttttgagt tgaccctagg atactgggtg 25380
agttttggaa ttctgggtca agcaaacagc atgggcaaaa gtatgggtca gggaaaaagt 25440
tcagcctgtt tggaaaatag gctttgaagc aggaacccag ggtgtgtggg ggagtggaag 25500
ggcagatggg actagaaaag tgaagaggct ttgaccagag gacttcacgt ctgtttttca 25560
ggcccacacc caagacatgg catactttgg tcaacaatta gggctctgtc ttgttgtcag 25620
agacttatca gaatctcctg gataggactt tttttttct tttttaga aagggggtct 25680
cactctgttg cccagactgg agtgcagcag cacaattata gctcattgca gcctcaaatt 25740
cctgggctca agggatcagt ctccaagtag ctgggactac aggcataagc caccttacct 25800
ggctaatttt ttaatttttt aaaaatttct ttaattaaat taattttta aattttaatt 25860
tctcactatg ttgcccaggc tggtctcaaa ctatgggcct caagtgatcc tcctgcctcg 25920
acctccaaaa agctctgtaa ttacaggcat gagccaaagt gcctggcccc cgcaataggg 25980
ctgtttttca gtggcccttc agagattgct atgtgctcct gcacctaggg gctgacccca 26040
gctgagtcac ctgcaggtat cagggacact gccatgcttg gtaccgcttt agaaagatgc 26100
tgttggcagc tggcggccac atggtggagg ccagaaagga ggggacagcc aggatttcac 26160
ggggtcagaa gacagaggaa gaggcctgag cctccgccac agttcgagga gacagaggag 26220
aagatcttca gggacaagga gtggggctgc agaaccagtg gccaagggct gggggtgggg 26280
ctgaggggc ccatgctggg ttctggtgtc actgtgcccc aacccccct catctccccc 26340
gccgtccctg cagcacagcc tatgcccctg aggccaccga ctacgatgtg cgggtgctac 26400
tgcgcttccc ccagcgcgtg aagaaccagg gcacagcaga cttcctcccc aaccggccac 26460
ggcacacctg ggagtggcac agctgccacc agtgagtggg gaggggctgg gcccgtcctc 26520
ttccacttct cctctgggcc agggaccttg gtgcctgagc tcccctccca ccatgagcac 26580
tctgggagac acagatactg gattagaggg cccggggagg tgttacctgc caactctttt 26640

cactggggca agtgtttctc agagaagcct tagccaaagc taggctggaa gatggatata 26700
gaaggattgg tctcaatcag ggatggaaat gtctagaata cagggcattg cccagtgagg 26760
ccattacagg tgggagccca aaaaggaagt gaggggtcta gagcatgtgc tgtcctggag 26820
tgacccagct aggtggggag cacagagggg ccaccccgca gtactcagga gacaggagaa 26880
cctagaccag ccaggaggct gtgccacagc agggtcacct gagcccatct caggatgggg 26940
acaggatgag aggcccaggg aagactaggc cctcttcttt ctccttctct cctctgcccc 27000
taggcattac cacagcatgg acgagttcag ccactacgac ctactggatg cagccacagg 27060
caagaaggtg gccgagggcc acaaggccag tttctgcctg gaggacagca cctgtgactt 27120
cggcaacctc aagcgctatg catgcacctc tcatacccag gttgggctgg agagatgggg 27180
tttggggcat gggaggataa ggagttgggg aggcaaagag cgaggcccgc tgaggcccgg 27240
caagtgccaa ggcttctggc cactcagctc tgctcacagt gaaggtcttc tcaccagtcc 27300
tcaggctgcc acactgccct gcagggactg ttccctccct gccccagccc ctttcccatg 27360
ttattccagg tgatctgctc gtggagagaa ggaaacatcg caacagtctg gagagcaaca 27420
cgtcctattg gcctgttcac ccacccatat ccctctttcc atcagccacc ctaaatatcc 27480
acaaactgtc catctgtcct gtctcttttt atccattctg ccatccatct cgtccctccc 27540
acctggctat tagatatctg tctttcctct ggtccatcta gccagtggct ttaggaaggt 27600
gtggacccac cctgagcagt tgccctgggc cagggtcagg ggagaaaccc aggggaaggt 27660
gggccagaaa ctcctgaagg tgggcgtggg gtggctctgg gaaacaagca gcatcacagc 27720
cgctcctctt gtccctttcc cagggcctga gcccaggctg ctatgacacc tacaatgcgg 27780
acatcgactg ccagtggatc gacataaccg acgtgcagcc tgggaactac atcctcaagg 27840
tgggcctctg ggtctggggc tttccctcca acctgatgtt catgtccaat gtcccccgt 27900
tcctgaaaga agcttcagcc tctgggcctg ttcccttctc cccagctgcc gagcagaggc 27960
agcatctgag gcatcacttg aggtttaggc ttcccagccg aagatttagg tctcaggctg 28020
acatagcctc tctttccata aagaacccag ggaacctttg ccccagctgt ggtaatgcca 28080
gaggcagtgg tgatactgtc tccctaagtg acagaggacc agggagagca agaaagactt 28140
ggagagccat gtggtctatc ttcctgtctt cggacagggc agactttgta tcatttggga 28200
gacagatgag aggccctcag ctccttatag ggacccctgc aaagccaagg gctcctgtga 28260
ctaagaccct tttagcctga acccctcctg ctctaatgga cactcactcc atcacctctt 28320
cccttggttg agggaaaagt agaaaagcat attaacaaca cacatccaga cttggtacat 28380
ccgtgtaggc caggttgtca tgggcccacc tggggaagcc atgtctcagc ctcctccaca 28440
caggtataaa atgagtaggg atcattccac cagttcatct ggacccactc agaagcagaa 28500
aagcagctca gtaaaggcag agcagtgaag ccaggtttgc aggcggaggc cttccctgca 28560
gaaagtcagc aggtggagag atgcatccgg cagcggttct ctgcagttcc ctcctgagtg 28620
ctcttcagca ggctccaagc ttgctcctcc agggcctggg gttgtccagt atattttttc 28680
ttttcctcat tcatccactc aatcaacatg taggaagtcc cctctgagtt ctaggcacta 28740
gacacacaaa ccacataagc aatgcagttc acagtccctg ccctttggga gtgtaccagg 28800
atttgaaagt tgcatccctg catctgttct tagatgttct gcaaataaag ctggccctac 28860
cctagttaat ccaacattta aaagtgttgt atcccaacag ctccttttca gacaaaaagc 28920
acagatcata cttgggccat catctcagtg aatgttgggc acgtggggct ccagagcagg 28980

ggatcagaca ggccctcgat cagtcaccta gacagggatg catagggaat gactttgagc 29040
cttggatttg gggagaccag gtgttgaatc ctggctcagc tcctcattac tgcattccct 29100
cgggcaggat ccaacctctc tgaccccaaa tgccccatgc ggggcccacc tggcataggc 29160
tctagctcta gggaaacatc caatcttctg ataaggggga ttagatgatg ttttcttgga 29220
ttaccagctg cctcttcttt cccctctgtg tctctctagc agtgtgtctc tgttctccct 29280
ctctctgtca cctctctgtc tgtctgtctg cctctttacc accttctctg gtgagcagtt 29340
gaggtgcagc ccccctgact agactccctt tctccctgtt tctcttcttc ctcaggtgca 29400
cgtgaaccca aagtatattg ttttggagtc tgacttcacc aacaacgtgg tgagatgcaa 29460
cattcactac acaggtcgct acgtttctgc aacaaactgc aaaattgtcc agtaagagtt 29520
tgcccaccac ccttcctggc tccgtccctt tcctgcctgg ggagcaggca aggccacctg 29580
agatacctaa gatacctgca ctttaggtca ccttgatggc cgaacgcagc tgcagcaggg 29640
cccatcaaaa agagccttgt ccgtgccaac cccaagctga gtgtttacgg tggggctcag 29700
gccgtagggt gttgatctgg ggctgcatcc tgtggctccc tgagatgtcc caagtgaaaa 29760
ccagcagaag gcagagtcat ttgatgcaag gccatgagct ctgcagtccc agttccacag 29820
cttcctcgct atgtgacatt gggttacttc cctgagctac tttcctcaac tataaaatag 29880
gtatttccac ataggctggc aatgaggatc tacaggcctg atgtctgcat gttcacagtg 29940
gcacacagtg aacagcagct gtgatcatta gtgtcctttt caagtggact ggattaaaca 30000
gtcacagatt agaagtgatt ctggttcaaa ggagccatct tcagtcccta ggccccccatt 30060
gtagaagaag tgcctaaaat ctgggcttgg gattttggca catgctgctg ggtagggtcc 30120
tcagtctttc tcctgattcc ccatgtgaag tagtttgcag agggacccct tgcttacaag 30180
ctcacaagga aaccccacca cactccagat cgaagcaacc cttttccatt aaaaaaaaaa 30240
aaaaaaatta gtcctagagc tttcagcttt agttcatcaa ctgggagaaa ggtggtagag 30300
atcttaaggc ccagagaggt atctttccct aaaagtgtgt acttattaat ggatggcagg 30360
tatgagagat taagcctatg actatggtca gggtgtggtg tatggccagg gtcaggattc 30420
agtctgtgac aagggttagg gctcagtgtg tgacaagggt taggactcaa tgtgtgacca 30480
ggatcaaggc tcagtgtgtg accaggatca gggttcagtg tatacctagg gtcagggccc 30540
agtgtgtgac cagggtcagg gctcagtctg tgaccagagt cagggcccag tgtgtagcca 30600
ggctcagggc tcagtgtgtg accaggatca gggctcagtg tgtgaccagg atcagggctt 30660
agtgtgtggc cagggtcagg gctcagtctg tgaccagagc caggctcatt tagagacagc 30720
cctctcacac ttggttgcta ccatcaacct aactgttcac agcatgctgc caccacatca 30780
tgaatattaa aaatgggaac agcagcctcc agttcagtgc agagattagg ttcctcatga 30840
gtagaatgag atcagaattc cccagggcac acagcatgtt tgaaaggacg aactcctgtc 30900
ccatcactgg cagtttggct ctttagcagg cctgggtttc cagcacattc ctgctcctca 30960
gggcctgtct tagccattca agacccaggg tcacctaagt ggtagaagcc attctaggga 31020
aggaggagga aggaagaagg gggtatccag gaaacaaagg aggctgctgg gggctcgggg 31080
aggcagggaa tccctcctgc tgctgggaaa gggggatggg aacagaaaca gcatcccacg 31140
tgccaggcgc ctggagcagc caggagggct gtcggcaggg cagatggaga agcagcctgc 31200
gcggccctcc cagctccccg ggggcctgtg ggcagcaggg ggagccaaag cccttccttc 31260
caagagctct ttacataagt gcttggaaag gccgggcctt attagagtgt ctcagtctct 31320

gtgaccctga ccgcaggcag gcagctgggc cagcgtgcac aggaagctgg acagagcgtt 31380
cccagaaagg ccacgggact gacgcctgtg ggtttccatc gtgtttctgg aggaaaaagg 31440
aggcttaaaa aaaaaaaagt actgagttag aaaaaacaag aaagtatttc cagacagtag 31500
cagctctgct aatggcctag aaaacaatct gggactaggg catggggagg ggaatgtgct 31560
gagactgtgc cctgggtggg tgggagtcca tcaaacccct ccttttggag ctgggctgag 31620
ggggtcggaa ctttctcttg agggaaatgt aggcccatgc ctgccctgcc acgagggatc 31680
tgggctgtgg gagggacgcc ctggctgagg aggccacggg ggcctacttt gcagcccctc 31740
attgacccac tgtctttcct tcctcagatc ctgatctccg ggagggacag atggccaatc 31800
tctccccttc caaagcaggc cctgctcccc gggcagcctc ccgccgaggg gcccagcccc 31860
caacccacag gcacggaggg gcatccctcc ctgccggcct cagggagcga acgtggatga 31920
aaaccacagg gattccggac gccagacccc attttatact tcacttttct ctacagtgtt 31980
gttttgttgt tgttggtttt tattttttat actttggcca taccacagag ctagattgcc 32040
caggtctggg ctgaataaaa caaggttttt ctactctgtg gctctgcatg cggcctgctg 32100
gctggctggc cagccacagc tagtttgggc ctgggggatg tccttaggca tcatccttcc 32160
cctcgccaaa tgtggaaagg gcagccacca cccggtcagg accacagtga ccatgagggc 32220
gctgagccca tcgtggaagc ctgtggggtt gagcccttgg ccaagcctgt cgcatgggaa 32280
tgggaccaca tccgactagg ggagggccct gcagcggggt gggcggcacc agcctgctct 32340
ccctgctcag cccctgctcc tatctgggct cgtgtgccca ctgctgcccc ttctcagcct 32400
tcagcctcac actcccaccg gtccccctcc tggccctctc actctcacac cgttcactct 32460
ccaccagcca cccactccct tacaattgca ggctcccgaa ctcaagtctc ctgaaggcca 32520
ggtgctgtgc tagggcacac gcaggagcat cgtagcttct gccctcaggg agcgcataac 32580
cacagggaac ggggagcacg cgttgcccag tgaggcagca cctaggggtt ctggggagcc 32640
ttcacatggg agagagcctc cttccaggca gggaggggag aagaggattc ttggcagaga 32700
gacagcattg agcagagatc atgaggtggg gctgcaggcc gacagggtgt gagtgggaga 32760
tggagggagg ccccgcagcc ctgcagcccc cgtcccctgc cctggctgtg gcatcccaga 32820
ggtcctggac actggaatgg accaggaaga agtgagaggg tggtgcctct cctcctcgag 32880
gccctgaaca acgagccctc gggatgcctc cagacccacc tgcttccctg tgggggcaac 32940
accagtgaga aagggaaaga gactttgtcc aagtaccagg gctctgggtt ccagggccaa 33000
tcctgctcac tgctgtgtga ctgtgggcaa gtcagacttc atctccgggc ctcagtttcc 33060
tcatgagtaa gatgggaatg ccctcctgcc tggctcccac actgacatgg agagttgatg 33120
agctactgct gcaggggagg tgccgggggа gctacagggt gtcagcaccc acccctccag 33180
atcttggtga gccccagccc atttgcagag gtcctccaag aaggtgtccc ctgcttttgg 33240
ctctgatgcg atccttgcct cagggtccct ggtagcaagg aggttttctg gtgcagtaga 33300
gagggagggc ttcttggagc catgctatgc atccaggagg gttctggccc agtcccctgg 33360
agcccttggg ccactcacca gcccaggcag cagggtggag tgggtgtggc tgcagccctc 33420
cctcggccct tcctctgcag gtctggctgg gatttaactc tgctgacagg gtaggtgccg 33480
cagctctgcc actctccctc tggagctgga ccaggacggg tgagaggagt acaggcacat 33540
gcctgtcatc cagggctgcc attctgctgc atcccctgcc ggtgtgtgct tcccaagatg 33600
ctgtccttat tgcagcccca ccccctctcc ttcctagata ctcccaggag tgagcttggg 33660

agggggtcag acaaggtcaa ccaattccag actgtcagga ggcccgtatg aggtagagac 33720
aaaagccccc atttctcagg tcagaaaact gaagcctgtc tgagaccaca ggcaagttca 33780
aggcagacac agtgctggag ctcacgtctc taagccctag gccagggcca aatgccgggt 33840
gtgtgcagtt ttctggggag atctgtaccc tcagcagatg agctatggcc ctgaacacag 33900
aattggatgg aaggagagag taagggtggc ttttccaaaa agcccacaca tcacaaagtg 33960
tggggaggtg ggagcacac aaggagactc ccagacacag tgctcccgcg tgcccatgaa 34020
cctttggcct gaagttcaga ttctaggggg gctggtggat gtccccaagc ctgccatcag 34080
agtgaggaca cctgggccag tcctcacatg ctgggaggac tctgagatta gatctctggg 34140
gaggggcttc agataccccct ttgcccccca aaaagcagag gaggctttca cccaaaggag 34200
aagagagata gagagagaag agagaagaca gccgtgacgc gcagggacca gggcagccct 34260
caccgcttcc tggctgacct gtcagggccc tatcagtgca gcttcacggc actgcccagc 34320
agtgacggcc cctcgggaaa ggagatgcag ctgctcccac ctcagggggc agggtttcct 34380
caggtatttt gactccatgt agaatggcag agtctccctg agaatgggga gagaaaaact 34440
gtcaagacgg caggggccca gcaggcgctg agctgaggag ggcggctggg agaggagtgc 34500
tctcccagct cggcctcagc ctcttgaggt ctgtctggct gtcactgcat ggaggaacag 34560
cctgcttgtt ccttgttctt gctgtcacct ggctcgggcc cctccctaga tagagctcac 34620
ctgttgggct caccccacca agccaggccc agggaggggt gtgtgaggcc cactggaggc 34680
caggtcacgt gacgcaggga ctcaggccca ctggtccctt caccccttccg tttgcccctt 34740
caaggccagc tgaaaccccg atttctcgaa gccttcctta accatcccct ctccccttca 34800
actggggtgc actgtgtggc ctcattcagg actctcccac ccccaccctg ccacggacac 34860
acaggggcat gggaggaggc acccgagcct tgcatgctgg acaaaggtta cataggtgcc 34920
atctcagcca ggtgcagtgg ctcacgcctg taattccagc gctgtgggag gtcgaggcgg 34980
gcagatcact tggggtcagg agttcgagac caactggcca acacggcaaa accccatctc 35040
tgctaaaaat acaaaaatta gccaggcatg gtggcacgcg cctgtaatcc cagctattcg 35100
ggaggctgag gcaggagaat cgcttgaacc caggaggcga aggttgcagt gagccaagat 35160
tgtgccactg cactccagcc tgggcgatag agtaagactc tacctcaaaa aaaaaaaaaa 35220
aagaaaagca aaacaacaac aacaaaaaaa ccataggtgc catcttcact cctgacccag 35280
cacctccttc tgggctgcac agaccaagag ggtctctgct ggtacactgg gcactggtgt 35340
gcaggaatcc acctgggctg taagggcctc aagtcacctg cccagcatcc ctccctgtcc 35400
tcttcttgct cagccccagg gctggggagc tcactgcttc tcgagacatt tgctgttaga 35460
aacaccttga ggtgaaacag acccccaccc cctgccccgc agccttccct tgggctggtc 35520
ctcggggtct actaagtaaa tgactctggt ggatgtgact ggacagcagg aaggacagag 35580
acagcagagg cgacacctgg cagggggcac agctgtggcc ctgactctgt ccttcagtgg 35640
gcctcagtct ccctatctgt cctgaggggg ctgagtgtct tgctagtcct tacctggcag 35700
agaagaaggg gcaggggaag agaagagagg gaggggagga aatgggaggt agaaggaggc 35760
tgggtaggga gtgataggca aagtccagcc tgggggaagg tgggcaagca gcagggggac 35820
tgcctcagaa ggggagcagg gagccagcag aggcactgct agggctgcag cctggtgagg 35880
gctggggcgt tatctggctt ggaggatgcc acagagagag gcctgaagtg ggggtactgg 35940
acctcaaacc agggctggcc tgaaaccctt ggaagggcct gctaatagag acagaggtgc 36000

cctgggccct tggcagggcg gggtgggctc tgaaagccag cccagacctg acccctctgc 36060
ggcctaccat cttggccaca gccttgacct tctccctccc cctgcacctc agatgcccac 36120
accccctgtg cattacactg tgcgctccca cccagggcag cagccccctg cagggagggc 36180
ccaggctaaa atcccaccca ttctgtttcc tctccttcca ctagaatccc acctgttttg 36240
agaagttggc agggcctgtg ttagggaagc acctgataac caacgtgaga atggtggcgc 36300
tggtcccatg tcctgtctca cttttagatg aagagcttct tcatcctcaa aaaaaatgac 36360
tcagaagaga gccctttaat agactgctcg gctaggggtg gagggctcgt aaggatattt 36420
acagatcctt gaaaacagag cttccagcat ttaaccctga agagagctgg agcctgggcc 36480
ccaactcctt accccacctg agcctcctct ctgcactgga ggcctctgag cctgactccg 36540
cgcaccccac gctggcccac aagccaaggc tccttctgat gccccctgag gctgctggca 36600
ttggccaggg ctccatcagc acctccttgg gtgggggggа ttaccgcttt ccctacttac 36660
tccagccttg gttagggggc ccatttccca gctcctgcca ggctctccac ccatttgtgg 36720
tcaaggcaag agagaccaca ccccсttgaa tgtccaggca ctgagtccct gccggctact 36780
catacggatg ggccctcccc agccattcct caccacggct gcgtccggat ccacaccaca 36840
accacagcat tgttggaaag caactgcaca cctccctgca acttcccctc gcatccccca 36900
gactgagtca tgcaggcggt gcccgtgggc agacctggcc agggttggca ccagctggcc 36960
agagagaatg agaggcactg accacaccca ggaacctcgc taaagcccat gcataagggt 37020
caggagagca gccagatgct gggacccaag ggtgcctgtg acacacacca ccctgaaagt 37080
tgcagctgag cttttctgag aaggatggca aagtcctgga aaagctttaa cgacaaaact 37140
caacatatgg aaggcagagg aagcaggtaa ggattctggt ctccttttat gtgaaatagc 37200
tttaaaaaaa actttttcaa aatcacgttt aatatgcgtt gagccccctg gctaccaggt 37260
gggaaagtca aagtcctgaa tcatttactc ccaccctaga caccttgaac ttcagaactt 37320
cagagaggag tcctgtggtc tttagtcctc ctggtcaccg ctccctggct gattcactct 37380
cctccagggg cggtgtctcc acttcctgca aagcttgggc acatgggcag ccatgtccct 37440
cgaggttcgc cacctcccca gggcactgcc aggaggcact gtcctcgtta ctagcagagc 37500
cagagccacc accacaacca tagccaccac ctccccagcc cagggaactc tcccagcctc 37560
tttcctcggc ctgtcttcac tcccttctaa ctactcactc ttttcctctt cctctctggg 37620
gcaaccttcc atcatccctg ccatgtgcct tggttcaagg aatcagcttt ggattctggc 37680
ccttaagatg aggagtcaca agtacctcct aggaatgaga aagaggaaaa gacctagcag 37740
gggaatgcca ataatattag tgacactcac taatttcttc aacacttagc catgggccag 37800
gccctgctct aaatgctcta caaaggttaa gcccatttaa tcctcacaag aactctatga 37860
gggagacact gtcattccca ttttgtagat ggacaaactg aggcacagag aagtcatgtg 37920
acttgcccta gttccgtcag ctagtgaatg ggagagccag aattccaaca caggcacatt 37980
tctggagaca gggcataggt tcctccagat cctcaaaggc atgtgggacc aggaaagaag 38040
ccataggtct gtgctctgaa acatggcaag aacactgttc aaaccatccc atcatctcct 38100
tcctccacga gtcctctaga atcatgtgtg gctcctggaa accgcagctt gaaaaggatt 38160
ggtgagaagc ctaattcctc ctagaagtag tgtggtagtg taattcagac ttagattgtt 38220
ctttatgggt gagagagagg gcaaattaca atagataaac tggctgggtg ccgtggctca 38280
tgcctgtaat ctcagcactt tgggagcctg aggtgggtgg atcgtttgag cccaggagtc 38340

tgagatcagc ctgggaaaca tggtgaaacc ctgtctctac aaaatacaca aaaattagcg 38400
gggcttggtg gtgcacgcct atagtctcag ctatctggga ggctgaggtg ggaggattgc 38460
ttgagctcag gaagtggagg ttgcag 38486

<210>85
<211>574
<212>PRT
<213>Homo sapiens
<400>85

Met Ala Leu Ala Arg Gly Ser Arg Gln Leu Gly Ala Leu Val Trp Gly
1 5 10 15
Ala Cys Leu Cys Val Leu Val His Gly Gln Gln Ala Gln Pro Gly Gln
20 25 30
Gly Ser Asp Pro Ala Arg Trp Arg Gln Leu Ile Gln Trp Glu Asn Asn
35 40 45
Gly Gln Val Tyr Ser Leu Leu Asn Ser Gly Ser Glu Tyr Val Pro Ala
50 55 60
Gly Pro Gln Arg Ser Glu Ser Ser Ser Arg Val Leu Leu Ala Gly Ala
65 70 75 80
Pro Gln Ala Gln Gln Arg Arg Ser His Gly Ser Pro Arg Arg Arg Gln
85 90 95
Ala Pro Ser Leu Pro Leu Pro Gly Arg Val Gly Ser Asp Thr Val Arg
100 105 110
Gly Gln Ala Arg His Pro Phe Gly Phe Gly Gln Val Pro Asp Asn Trp
115 120 125
Arg Glu Val Ala Val Gly Asp Ser Thr Gly Met Ala Arg Ala Arg Thr
130 135 140
Ser Val Ser Gln Gln Arg His Gly Gly Ser Ala Ser Ser Val Ser Ala
145 150 155 160
Ser Ala Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Gln Gln Pro Ser Tyr Pro Gln Gln
165 170 175
Phe Pro Tyr Pro Gln Ala Pro Phe Val Ser Gln Tyr Glu Asn Tyr Asp
180 185 190
Pro Ala Ser Arg Thr Tyr Asp Gln Gly Phe Val Tyr Tyr Arg Pro Ala
195 200 205
Gly Gly Gly Val Gly Ala Gly Ala Ala Ala Val Ala Ser Ala Gly Val
210 215 220
Ile Tyr Pro Tyr Gln Pro Arg Ala Arg Tyr Glu Glu Tyr Gly Gly Gly
225 230 235 240

Glu Glu Leu Pro Glu Tyr Pro Pro Gln Gly Phe Tyr Pro Ala Pro Glu
245 250 255
Arg Pro Tyr Val Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Asp Gly Leu Asp Arg
260 265 270
Arg Tyr Ser His Ser Leu Tyr Ser Glu Gly Thr Pro Gly Phe Glu Gln
275 280 285
Ala Tyr Pro Asp Pro Gly Pro Glu Ala Ala Gln Ala His Gly Gly Asp
290 295 300
Pro Arg Leu Gly Trp Tyr Pro Pro Tyr Ala Asn Pro Pro Pro Glu Ala
305 310 315 320
Tyr Gly Pro Pro Arg Ala Leu Glu Pro Pro Tyr Leu Pro Val Arg Ser
325 330 335
Ser Asp Thr Pro Pro Pro Gly Gly Glu Arg Asn Gly Ala Gln Gln Gly
340 345 350
Arg Leu Ser Val Gly Ser Val Tyr Arg Pro Asn Gln Asn Gly Arg Gly
355 360 365
Leu Pro Asp Leu Val Pro Asp Pro Asn Tyr Val Gln Ala Ser Thr Tyr
370 375 380
Val Gln Arg Ala His Leu Tyr Ser Leu Arg Cys Ala Ala Glu Glu Lys
385 390 395 400
Cys Leu Ala Ser Thr Ala Tyr Ala Pro Glu Ala Thr Asp Tyr Asp Val
405 410 415
Arg Val Leu Leu Arg Phe Pro Gln Arg Val Lys Asn Gln Gly Thr Ala
420 425 430
Asp Phe Leu Pro Asn Arg Pro Arg His Thr Trp Glu Trp His Ser Cys
435 440 445
His Gln His Tyr His Ser Met Asp Glu Phe Ser His Tyr Asp Leu Leu
450 455 460
Asp Ala Ala Thr Gly Lys Lys Val Ala Glu Gly His Lys Ala Ser Phe
465 470 475 480
Cys Leu Glu Asp Ser Thr Cys Asp Phe Gly Asn Leu Lys Arg Tyr Ala
485 490 495
Cys Thr Ser His Thr Gln Gly Leu Ser Pro Gly Cys Tyr Asp Thr Tyr
500 505 510
Asn Ala Asp Ile Asp Cys Gln Trp Ile Asp Ile Thr Asp Val Gln Pro
515 520 525
Gly Asn Tyr Ile Leu Lys Val His Val Asn Pro Lys Tyr Ile Val Leu
530 535 540
Glu Ser Asp Phe Thr Asn Asn Val Val Arg Cys Asn Ile His Tyr Thr

545 550 555 560
Gly Arg Tyr Val Ser Ala Thr Asn Cys Lys Ile Val Gln Ser
565 570

<210>86
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>86
gacccctggt ctatgtcaaa aatcccatgg aatccacaag aaagccacta cgactactaa 60
gtgagtttta ctaggttgca ggaatacaag attgatatat agaagtacat tgtatttcta 120
ttagaaattt aaattttaaa atgatacttt ttacagtagc atctgaaata tgaaatactt 180
atggataaac ttgacaaaat atatgaatga cctagacact gaaaactaca agacactgct 240
gagagaaatt ttaaaagacc tacataaaca gagaaatata ttgtgttcac aggtcagagr 300
actcaataat gtcatcaatt ctcccaaact ggcttacaga ttcaatacag tctccaccaa 360
aatcacagct gcctttatta tagaaatgga caaattgact aaaatcctta tggaaatgca 420
tttctaaagt taaagcattt ccttttatag ttaaggatcc cgggacacag cccagctttg 480
cctgttccct tctgcttcct gccacattgc atgctgagtg ttgcagtttc tgaatgagtg 540
taggttggga gaacatgatg acaatcagag gggcagaaag cttgctctga tgagtggca 599

<210>87
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>87
gagcatccag acagaatgtg gaaaagattc acgtgtcggg gccagccaga gtgacccggg 60
gtgggacggg ggtgtgaggg ctgggctagg gagctcagag aggttcagga gctctgacaa 120
gagcccacct gtgttcattt cctgaggctg ccttagcaag taccacaaac tgggtggctt 180
ccgacaacag aaacctgtct tctcgcagtt ctggagccag aagcccaaaa tcaaggtgtt 240
ggctccttcc aaaggctcta gggtagaacc cttccttacc tcccagcttg tgtggctccy 300
ggtgttcctc agctggtggc tgcctcactc cattccctgt ccccatggtg gtgagacctt 360
ctgctttctg tgtgttataa gaacacatgt cattggattt ggggtccacc tggaaagtct 420
tacggatctc gtccggagat ccttgactta gtcacatcta caaagactct tttcccccac 480
atggttacat tcacaggtcc taggggttag gacatggata tgtctttttg gaggccacca 540
tgcggccagc aataccaact aatcatattc taataatgag gacaaaacac cgcctcact 599

<210>88
<211>599
<212>DNA

<213>Homo sapiens
<400>88
tcaatgccct cccaggacct ggcccaacct aagccaaggg tccaggctct cccacccagc 60
ccctcctccc caaccccctc ttcgccacag agtaccagca gggcttccat gagatgatga 120
tgctcttcca gctgatggtg gagcacgacc acgagacctt ctggcttttc cagttcttcc 180
tgcagaaaac ggtgagggca aggcctgagc tcagggacgc cctccccaa cccccacta 240
ctccccaaac aactctttga ggatgggcag gcattggcca ccccagccat tccttccags 300
cttctgggtc tcagaggagc ctgggagggt gacgctaaac ccagtggttc aaagtagtgg 360
tggtggggag gcactgaagt ggagaagggg gatggagcaa agctctgggt ccacctctca 420
acaaaccttg aaagagcatg gctggccagg cccagggaag gtgccctctc ctggcatttt 480
cttccccaag cacggttctc ctccctcctc gctgcttctt cctcaatggc tccctgtggc 540
ctccagaata aaatccaata accttagcca gtcattcagg gctgttccct tcacataac 599

<210>89
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>89
cagggacgcc cctccccaac cccccactac tccccaaaca actctttgag gatgggcagg 60
cattggccac cccagccatt ccttccaggc ttctgggtct cagaggagcc tgggagggtg 120
acgctaaacc cagtggttca aagtagtggt ggtggggagg cactgaagtg gagaaggggg 180
atggagcaaa gctctgggtc cacctctcaa caaaccttga aagagcatgg ctggccaggc 240
ccagggaagg tgccctctcc tggcattttc ttccccaagc acggttctcc tccctcctcr 300
ctgcttcttc ctcaatggct ccctgtggcc tccagaataa aatccaataa ccttagccag 360
tcattcaggg ctgttccctt cacataacct gaattccagg cacaccaggg gactcaatag 420
tccccagggg ctccctcact gtccaagttg aggggttttg aaggtgcagc tccctggaac 480
acctccctgg aaagcctttc ctcatgatct gcgagaggct gcccagaacc ctccctcatc 540
cctccctcca ccccaccatc cctgcacatg tgcttgctgc ccttcccttg tcccagttg 599
<210>90
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>90
caggtttgca ggcggaggcc ttccctgcag aaagtcagca ggtggagaga tgcatccggc 60
agcggttctc tgcagttccc tcctgagtgc tcttcagcag gctccaagct tgctcctcca 120
gggcctgggg ttgtccagta tattttttct tttcctcatt catccactca atcaacatgt 180
aggaagtccc ctctgagttc taggcactag acacacaaac cacataagca atgcagttca 240
cagtccctgc cctttgggag tgtaccagga tttgaaagtt gcatccctgc atctgttcty 300
agatgttctg caaataaagc tggccctacc ctagttaatc caacatttaa aagtgttgta 360

tcccaacagc tccttttcag acaaaaagca cagatcatac ttgggccatc atctcagtga 420
atgttgggca cgtggggctc cagagcaggg gatcagacag gccctcgatc agtcacctag 480
acagggatgc atagggaatg actttgagcc ttggatttgg ggagaccagg tgttgaatcc 540
tggctcagct cctcattact gcattccctc gggcaggatc caacctctct gaccccaaa 599

<210>91
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>91
atttggggag accaggtgtt gaatcctggc tcagctcctc attactgcat tccctcgggc 60
aggatccaac ctctctgacc ccaaatgccc catgcggggc ccacctggca taggctctag 120
ctctagggaa acatccaatc ttctgataag gggattaga tgatgttttc ttggattacc 180
agctgcctct tctttcccct ctgtgtctct ctagcagtgt gtctctgttc tccctctctc 240
tgtcacctct ctgtctgtct gtctgcctct ttaccacctt ctctggtgag cagttgaggy 300
gcagcccccc tgactagact ccctttctcc ctgtttctct tcttcctcag gtgcacgtga 360
acccaaagta tattgttttg gagtctgact tcaccaacaa cgtggtgaga tgcaacattc 420
actacacagg tcgctacgtt tctgcaacaa actgcaaaat tgtccagtaa gagtttgccc 480
accacccttc ctggctccgt ccctttcctg cctggggagc aggcaaggcc acctgagata 540
cctaagatac ctgcacttta ggtcaccttg atggccgaac gcagctgcag cagggcccca 599

<210>92
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>92
tgtgggctct gtaatctcca tgactttatc caccccttccc ctcagggtct tacgggacat 60
cgctatcttt caatctctcc aagacttatt tagccagagt ctttaccaca ctcctacctg 120
agtttatcca gcttctcttg catgcctccg gtgacaggct gctcactatc cacagggtca 180
cttcttatcc taccaggct ggtcaaaacc tgtgtctctt taggtcagca gtgcctggtg 240
ccagaggtcc tatcagtaga cccaaagctg ggtgaacaaa acaaaggctg ggcaactcay 300
tgtcacctgg gcatgtgacc agcctttgct ctccactctg gctaattctt ttgtctgggg 360
gccacatcgc ctgcctgccc tccctccttc tgtgcgattt tcttcttctt ctctctttcc 420
tcccccccact tccttgtatc taaggattgc atgagtcact tcactttgag ctgccagatg 480
tcggatgcag ttgggcttgg agtggaagcc aatttttttcc ctttactcaa aaagagcttg 540
gggctgatga aagcccccaa cactgtcatc ctggattttt caggacggta ggatggctg 599

<210>93
<211>599

<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>93
acccccctagc ttaggatcca tgcaatcctg aaagacacaa tcccaaatgt ttaaatcctg 60
aaagctgaat tctgggaaag ggattagtgc agtttgggtt atagcagcat agttgcatca 120
tattaattgc atcctgttaa gcggaactat tatcttctta ttatatttgt tggtttaaga 180
agatgcatgt gggagccagg ttgacaaggg gtagacttgg ggagttaatt ttaggtgtca 240
atttgaccag attaaggaaa acctagaaac ctggtaaagc attgttttgg gtgtgtctgy 300
ggggtgtttc cagaggagat tagtgtgtga gttcagtgga ctaggtggaa aagatctgcc 360
ctcagtgtta gcaggcacca tcctcttgcc caggggccca aagagaacac atacagaggg 420
tggactccgc tctctgagag ctgggacagg cttttcttct gctgccttgg acatcagaac 480
tccaggccca ccagcctttg actccaggcc caccaagatt gacaccagcg gcctcccaag 540
tcctgaggct ttctgccttg gactgagagt taccccatct gcttccctgg ttctgaggt 599

<210>94
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>94
accagattaa ggaaaaccta gaaacctggt aaagcattgt tttgggtgtg tctgtggggt 60
gtttccagag gagattagtg tgtgagttca gtggactagg tggaaaagat ctgccctcag 120
tgttagcagg caccatcctc ttgcccaggg gcccaaagag aacacataca gagggtggac 180
tccgctctct gagagctggg acaggctttt cttctgctgc cttggacatc agaactccag 240
gcccaccagc ctttgactcc aggcccacca agattgacac cagcggcctc ccaagtccts 300
aggctttctg ccttggactg agagttaccc catctgcttc cctggttctg aggtctttgg 360
acataggctg agccatgcta ctgacatccc agggtcttta gcttgtagac agactgccaa 420
gggacttatc agccaccata gttttgtgag ccaattcccc tagtaaatca cctctcatat 480
gtctatatac atatcctatt ggttctgtct ctctggagaa ccctgattaa tataaatttg 540
gtcttgggga agctgaatat tatttcttct tactgtattc cttacaacac aacagaaga 599

<210>95
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>95
gccatcattg cctgtgttgt tgtgtaaagg tgtcaatgaa gtgttctgtc atgtttttat 60
atgtttccca aataatccat tttaaaaatg taagtaaata ttttttaaag cattaaattt 120
ttttcagagt tatattttca gggttttcat ctttcaagaa tgtgaatgtg gggattttag 180
actttaggga ttttgatatt ttaggatttt gacatccagg attatggcat ttgggatgtg 240

tctttcagga ctatggcccg gaccatttag gaaggggtct tttcccagct ttctcagtts 300
ctgggtaaac tggcttcctg acctaaacgg gtcctaggtc catctcatct ctttaaattc 360
aaactgctct caaatacaaa ctcagtggtc ctctctggcc tcttcccaca gatgtttctc 420
aaacccattc atctaaggct gagcacacag cctacttagc ttccccgagc aaagcctcta 480
gtctagacaa ggccacagtt aatacaggag tcacccctat gagacatact tctttataat 540
ctttctcagt gtgttaggac tttttcagat gcaaataaca gaaacctgat ccaaattag 599

<210>96
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>96
ggatggcaga actgggagat actcttagca gtcagtccac acatcccccc acctacagcc 60
ccatggctaa taagccatgt gtttcttcca ttttatccca tttaatcccg atccccagca 120
gagcctaatg aggcagatgt tggtgcccat tatgcaatga taatgagggg gcaaggactc 180
cctgggatac cactgacaat gacttccctt agagggtact aaggcagcta tgggaagatg 240
cttttgagga tcaggtgggg agtgtgcagg gaggcccagt ctcaggaaga cggggcagty 300
cctcagtgcc tgtgttggtc cctaggactc ctggggaggg ctgcaccact caccaaagca 360
acactgagag ccacagaatg ctaatcagac tcagacatca ggatctcaga caataactgc 420
gatactgaaa atacacaaaa taaccaggca gcctttgtaa ttaacttccg ctcccttcca 480
gcagtcattt ggagttaatg gtttcttaat tcagtgctca tttggtgact ttaatttcca 540
attaattttg ccgattttcc tccgaggtgc tcatggtgtg atagaaaatt cctatatgg 599

<210>97
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>97
cagtccacac atccccccac ctacagcccc atggctaata agccatgtgt ttcttccatt 60
ttatcccatt taatcccgat ccccagcaga gcctaatgag gcagatgttg gtgcccatta 120
tgcaatgata atgagggggc aaggactccc tgggatacca ctgacaatga cttcccttag 180
agggtactaa ggcagctatg ggaagatgct tttgaggatc aggtggggag tgtgcaggga 240
ggcccagtct caggaagacg gggcagtccc tcagtgcctg tgttggtccc taggactccy 300
ggggagggct gcaccactca ccaaagcaac actgagagcc acagaatgct aatcagactc 360
agacatcagg atctcagaca ataactgcga tactgaaaat acacaaaata accaggcagc 420
ctttgtaatt aacttccgct cccttccagc agtcatttgg agttaatggt ttcttaattc 480
agtgctcatt tggtgacttt aatttccaat taattttgcc gattttcctc cgaggtgctc 540
atggtgtgat agaaaattcc tatatggtga aatccccacc acagggacct ggagtgggt 599

<210>98
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>98
caagctgcca ccagaagacc agactcctgc ctgagtgtca ggaatcagca tctcctgggt 60
tcaggaggtc cttggggagt tcaggggtcc atgagagact cctcccctaa gagggggctg 120
gtgagagctg ataaagtggt gcaggggttg aaggtacccc tgaatttttc tagctctgga 180
gagttttgag tcatagtgga tggggcagga gaggaagccc agctctcctg gaagcatcag 240
ggaaggggtc aggaccaagc acagtgccct cccttccatc aagcagaggc atttaagagr 300
tcttggtcca gatccccttt gctgggccaa tgccctcatt gcccagctgc tgcagatgtc 360
agctgctatc atctcacagc ctccccttc tctagagttg cctttggcca gtgagattca 420
cctcttctgg aaagttacat tacccatggc tcgggacatc ctgtacacaa ggactgagtg 480
gtatagacag aaggctgcat cccttctcct taatctccct ccctttttgcc tcaaggtgag 540
tctgccactg tgatgagcta gtgttccaga gtggtgcagc cagacccaga tgaggccac 599

<210>99
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>99
tggggagttc aggggtccat gagagactcc tcccctaaga gggggctggt gagagctgat 60
aaagtggtgc aggggttgaa ggtacccctg aatttttcta gctctggaga gttttgagtc 120
atagtggatg gggcaggaga ggaagcccag ctctcctgga agcatcaggg aaggggtcag 180
gaccaagcac agtgccctcc cttccatcaa gcagaggcat ttaagaggtc ttggtccaga 240
tcccctttgc tgggccaatg ccctcattgc ccagctgctg cagatgtcag ctgctatcak 300
ctcacagcct ccccttctc tagagttgcc tttggccagt gagattcacc tcttctggaa 360
agttacatta cccatggctc gggacatcct gtacacaagg actgagtggt atagacagaa 420
ggctgcatcc cttctcctta atctccctcc cttttgcctc aaggtgagtc tgccactgtg 480
atgagctagt gttccagagt ggtgcagcca gacccagatg aggccacatc cttgcttaag 540
tccttccctc cctttctgct gccagaactc cctcagtaaa tcccatgcac ctgaatctc 599

<210>100
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>100
ttgaattaca tcatccatgc ctttagggaa gttgctggag gtcagtggtt ccatcttggg 60
cagcataatg gttaagggca cagagtctgg aactagagtc cccgggttca agttcctgtt 120

ctgcacttac agtctatgct gcccctggga aaattcctta atcttttgct gtctgttttc 180
ttatttcaaa atagggacac taacaatgct tagcttgtag ggttgctatg aggatgacat 240
ggatttcttt gagtaaagga cttagaacag cctctggcac actgcaagag gaggacaagm 300
gtttaatata taaactattg gtgtcatttg ggttccccag aagctaagcc caagacagag 360
attcaggtgc atgggattta ctgagggagt tctggcagca gaaagggagg gaaggactta 420
agcaaggatg tggcctcatc tgggtctggc tgcaccactc tggaacacta gctcatcaca 480
gtggcagact caccttgagg caaaagggag ggagattaag gagaagggat gcagccttct 540
gtctatacca ctcagtcctt gtgtacagga tgtcccgagc catgggtaat gtaactttc 599

<210>101
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>101
aaaatcaaaa aatacaaaat tagctggcca tggtggcagg cacctataat cccaactact 60
caagaggctg aggcaggaga attgcttgaa ccctgggggc ggaggttgca gtgagctgag 120
attgcaccac ttcattccag cctgggcgac agagtgagac tctgtctcaa aaaaagagtg 180
cttggttatc atggggccag agctccagga ttccagaccc ccctgttcct cagtccttct 240
gaaaaaggac ctggagaaaa gctctccctc acactttagt ggctcaggct cttgaattay 300
atcatccatg cctttaggga agttgctgga ggtcagtggt tccatcttgg gcagcataat 360
ggttaagggc acagagtctg gaactagagt ccccgggttc aagttcctgt tctgcactta 420
cagtctatgc tgcccctggg aaaattcctt aatcttttgc tgtctgtttt cttatttcaa 480
aatagggaca ctaacaatgc ttagcttgta gggttgctat gaggatgaca tggatttctt 540
tgagtaaagg acttagaaca gcctctggca cactgcaaga ggaggacaag agtttaata 599

<210>102
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>102
attcagtctg caatctcatt ttctctgtgc cacatcattt aacctattca caggattcag 60
ggattagaat atggacattt ggccggggaa tggggggtat tattctacct ctcacaccga 120
gtaaaaggga ctgtagtgct cccacatcta cacacggggc tcaggctccc atttgggagc 180
tggagcttgg tgttctcatt ttcgtttgcc gccttgggca ggtccttttc ctcctggacc 240
ccagcatccc cttctgtatt taaacaagtg ggctagatga ctgctgtatt cattagtgtr 300
aagttgagct ctgaaccata gagacccagc aagaactcag ttgctttaaa aaagacagtc 360
tgatacatca atccaagatg aacattctgg gtgtacaaag gctgtgctcc atgtggtcat 420
tcagggatgg aggtgatttt catctcatcc ctctgttgta actcagggac ttgctactca 480
aagtgtggtc cctggaccga cagcatcagc atcaccttgg agcacactag aaatggaaat 540

tcttagctct cacccacaga gatattgaat cagagattct tgggctgggg cccagccat 599

<210>103
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>103
gggcctggga agtggctggc caccctccag gcctctcttc aaggatttgc tatgagagcc 60
aggcaaagta tgtgaccctc tctgggcctc tgtttcctct agtttctttt cagtttcatg 120
tttcagagtt ggagagaatg gtactgcagg aagccttggg cagtctcagt gcccagggta 180
ggaaggaaga gggcacaggt acccgaggaa gaaactgggc tcaggacagg cgcttggaaa 240
ccacccaccc atggagggag gtgggtggtg ctcacatgtg cttggtgttg tgaggacacr 300
tccacgccca cacacactca caggctgcca gcgcccagcc tcagacccct gggtgtgtgg 360
ccaggaggaa tgaagtcagt ctcggagaat ccgccttggg ctcccacacc aggcctgggg 420
gtctgatctc aagcacaagg cttggccttc cctgggctgg gattttccac ggtctggcct 480
agcagggtgg ggagggagga accaatgatg ggagagacta ctgctccctc tctggcctct 540
ttgtgagccc taaactagcc tgcaatcccc tccccagcaa aaaacacact cccacccca 599

<210>104
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>104
cattcaacag atatttgagt gctagattct gggcactggt tgtgacaggg tgagatggga 60
cagtgagtgt gaaagacttt ggaagcagag tctctcccca gtgtggggtt agggtgtagc 120
ctggtcatgg tcattgcaga ttccagaacg tttgtgtaac aaacactcat atggtgcata 180
ctaagtgccg gacactgttc ttggagtttt gcagttagaa tcacttaatc cctgtgacaa 240
ccctgggatt gttatcccca ttttgcagat gaggaaactg tggccctgag aagttaagcr 300
acttgccctg gaggcagaat cacagatcag catccctcct tccttccccg aagttgtctc 360
agattgttcc ttcagaaaga aaaagagtct tcaggcttag aaagctgtgt cggatcagac 420
aagctgtgga aacggagggt tctgggccct cctcctgcct ccctgtttct cctttgagag 480
tcatcagtgt ctgaacaaac aagtggagtc ctaagcagcc tcattccagg cagacttcct 540
gtctcctctc ttatcagcca cttgcaaggc accttctctc tcccctgctc tcaaactgg 599

<210>105
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>105

gatcagacaa gctgtggaaa cggagggttc tgggccctcc tcctgcctcc ctgtttctcc 60
tttgagagtc atcagtgtct gaacaaacaa gtggagtcct aagcagcctc attccaggca 120
gacttcctgt ctcctctctt atcagccact tgcaaggcac cttctctctc ccctgctctc 180
aaactggacc atccctgcaa gaagagacag ctcctgtttt caataataag aataagaata 240
tctgatattt attgaacata cactatgcta agcattttat ttttctcatt taattcccay 300
aacagccttg tgagataaat agtattatca gctctatttt atagatgagg aaactgaggc 360
tcggagaaat taaccaactc acccaaggtc tcagggttaa tgagtggcca agcttagacc 420
taggctgact gtccaatcca gtgggccctg gcctcactct gttccgtctc ttagggacgg 480
gtgttttata ttctgtgtca cctgtctctg tgttcactgt tcccctgagg tgtaaacacc 540
tgaaaaaaac caaatttggg tttttgcctc aagtttgcgg gccccacaga gttgctggg 599

<210>106
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>106
gctgatccag tgggagaaca acgggcaggt gtacagcttg ctcaactcgg gctcagagta 60
cgtgccggcc ggacctcagc gctccgagag tagctcccgg gtgctgctgg ccggcgcgcc 120
ccaggcccag cagcggcgca gccacgggag cccccggcgt cggcaggcgc cgtccctgcc 180
cctgccgggg cgcgtgggct cggacaccgt gcgcggccag gcgcggcacc cattcggctt 240
tggccaggtg cccgacaact ggcgcgaggt ggccgtcggg gacagcacgg gcatggcccк 300
ggcccgcacc tccgtctccc agcaacggca cgggggctcc gcctcctcgg tctcggcttc 360
ggccttcgcc agcacctacc gccagcagcc ctcctacccg cagcagttcc cctacccgca 420
ggcgcccttc gtcagccagt acgagaacta cgaccccgcg tcgcggacct acgaccaggg 480
tttcgtgtac taccggcccg cgggcggcgg cgtgggcgcg ggggcggcgg ccgtggcctc 540
ggcgggggtc atctacccct accagccccg ggcgcgctac gaggagtacg gcggcggcg 599

<210>107
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>107
ggtagaagcc ctgaggcggg tactcgggca gctcttcgcc gccgccgtac tcctcgtagc 60
gcgcccgggg ctggtagggg tagatgaccc ccgccgaggc cacggccgcc gcccccgcgc 120
ccacgccgcc gcccgcgggc cggtagtaca cgaaaccctg gtcgtaggtc cgcgacgcgg 180
ggtcgtagtt ctcgtactgg ctgacgaagg gcgcctgcgg gtaggggaac tgctgcgggt 240
aggagggctg ctggcggtag gtgctggcga aggccgaagc cgagaccgag gaggcggagy 300
ccccgtgccg ttgctgggag acggaggtgc gggcccgggc catgcccgtg ctgtccccga 360
cggccacctc gcgccagttg tcgggcacct ggccaaagcc gaatgggtgc cgcgcctggc 420

cgcgcacggt gtccgagccc acgcgccccg gcaggggcag ggacggcgcc tgccgacgcc 480
gggggctccc gtggctgcgc cgctgctggg cctggggcgc gccggccagc agcacccggg 540
agctactctc ggagcgctga ggtccggccg gcacgtactc tgagcccgag ttgagcaag 599

<210>108
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>108
cacagatcat acttgggcca tcatctcagt gaatgttggg cacgtggggc tccagagcag 60
gggatcagac aggccctcga tcagtcacct agacagggat gcatagggaa tgactttgag 120
ccttggattt ggggagacca ggtgttgaat cctggctcag ctcctcatta ctgcattccc 180
tcgggcagga tccaacctct ctgaccccaa atgccccatg cggggcccac ctggcatagg 240
ctctagctct agggaaacat ccaatcttct gataaggggg attagatgat gttttcttgg 300
wttaccagct gcctcttctt tcccctctgt gtctctctag cagtgtgtct ctgttctccc 360
tctctctgtc acctctctgt ctgtctgtct gcctctttac caccttctct ggtgagcagt 420
tgaggtgcag ccccccctgac tagactccct ttctccctgt ttctcttctt cctcaggtgc 480
acgtgaaccc aaagtatatt gttttggagt ctgacttcac caacaacgtg gtgagatgca 540
acattcacta cacaggtcgc tacgtttctg caacaaactg caaaattgtc cagtaagagt 600
t 601

<210>109
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>109
agagtacgtg ccggccggac ctcagcgctc cgagagtagc tcccgggtgc tgctggccgg 60
cgcgccccag gcccagcagc ggcgcagcca cgggagcccc cggcgtcggc aggcgccgtc 120
cctgcccctg ccggggcgcg tgggctcgga caccgtgcgc ggccaggcgc ggcacccatt 180
cggctttggc caggtgcccg acaactggcg cgaggtggcc gtcggggaca gcacgggcat 240
ggcccgggcc cgcacctccg tctcccagca acggcacggg ggctccgcct cctcggtctc 300
gscttcggcc ttcgccagca cctaccgcca gcagccctcc tacccgcagc agttccccta 360
cccgcaggcg cccttcgtca gccagtacga gaactacgac cccgcgtcgc ggacctacga 420
ccagggtttc gtgtactacc ggcccgcggg cggcggcgtg ggcgcggggg cggcggccgt 480
ggcctcggcg ggggtcatct acccctacca gccccgggcg cgctacgagg agtacggcgg 540
cggcgaagag ctgcccgagt acccgcctca gggcttctac ccggcccccg agaggcccta 600
cgt 603

<210>110

<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>110
gcagaggggt caccatggct ctggcccgag gcagccggca gctgggggcc ctggtgtggg 60
gcgcctgcct gtgcgtgctg gtgcacgggc agcaggcgca gcccgggcag ggctcggacc 120
ccgcccgctg gcggcagctg atccagtggg agaacaacgg gcaggtgtac agcttgctca 180
actcgggctc agagtacgtg ccggccggac ctcagcgctc cgagagtagc tcccgggtgc 240
tgctggccgg cgcgccccag gcccagcagc ggcgcagcca cgggagcccc cggcgtcggc 300
asgcgccgtc cctgcccctg ccggggcgcg tgggctcgga caccgtgcgc ggccaggcgc 360
ggcacccatt cggctttggc caggtgcccg acaactggcg cgaggtggcc gtcggggaca 420
gcacgggcat ggcccgggcc cgcacctccg tctcccagca acggcacggg ggctccgcct 480
cctcggtctc ggcttcggcc ttcgccagca cctaccgcca gcagccctcc tacccgcagc 540
agttccccta cccgcaggcg cccttcgtca gccagtacga gaactacgac cccgcgtcgc 600
gga 603

<210>111
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>111
gaggggtcac catggctctg gcccgaggca gccggcagct gggggccctg gtgtggggcg 60
cctgcctgtg cgtgctggtg cacgggcagc aggcgcagcc cgggcagggc tcggaccccg 120
cccgctggcg gcagctgatc cagtgggaga acaacgggca ggtgtacagc ttgctcaact 180
cgggctcaga gtacgtgccg gccggacctc agcgctccga gagtagctcc cgggtgctgc 240
tggccggcgc gccccaggcc cagcagcggc gcagccacgg gagcccccgg cgtcggcagg 300
crccgtccct gcccctgccg gggcgcgtgg gctcggacac cgtgcgcggc caggcgcggc 360
acccattcgg ctttggccag gtgcccgaca actggcgcga ggtggccgtc ggggacagca 420
cgggcatggc ccgggcccgc acctccgtct cccagcaacg gcacgggggc tccgcctcct 480
cggtctcggc ttcggccttc gccagcacct accgccagca gccctcctac ccgcagcagt 540
tcccctaccc gcaggcgccc ttcgtcagcc agtacgagaa ctacgacccc gcgtcgcgga 600
cct 603

<210>112
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>112
ctcagagtac gtgccggccg gacctcagcg ctccgagagt agctcccggg tgctgctggc 60

cggcgcgccc caggcccagc agcggcgcag ccacgggagc ccccggcgtc ggcaggcgcc 120
gtccctgccc ctgccggggc gcgtgggctc ggacaccgtg cgcggccagg cgcggcaccc 180
attcggcttt ggccaggtgc ccgacaactg gcgcgaggtg gccgtcgggg acagcacggg 240
catggcccgg gcccgcacct ccgtctccca gcaacggcac gggggctccg cctcctcggt 300
ckcggcttcg gccttcgcca gcacctaccg ccagcagccc tcctacccgc agcagttccc 360
ctacccgcag gcgcccttcg tcagccagta cgagaactac gaccccgcgt cgcggaccta 420
cgaccagggt ttcgtgtact accggcccgc gggcggcggc gtgggcgcgg gggcggcggc 480
cgtggcctcg gcgggggtca tctaccccta ccagccccgg gcgcgctacg aggagtacgg 540
cggcggcgaa gagctgcccg agtacccgcc tcagggcttc tacccggccc ccgagaggcc 600
cta 603

<210>113
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>113
aggcctaccc tgaccccggt cccgaggcgg cgcaggccca tggcggagac ccacgcctgg 60
gctggtaccc gccctacgcc aacccgccgc ccgaggcgta cgggccgccg cgcgcgctgg 120
agccgcccta cctgccggtg cgcagctccg acacgccccc gccgggtggg gagcggaacg 180
gcgcgcagca gggccgcctc agcgtgggca gcgtgtaccg gcccaaccag aacggccgcg 240
gtgagtacgg ccccggcgcc cctccggccg cgcgtacccc tggccactgg aaactgctcc 300
gkgcccccg ggcccctcct tagaacttcc tggaggcctc cccggagctg ctaagcacgg 360
agcagcgccc cctcccgact tcccccgacc cagccaacag cacccccctg gcatctcacc 420
tcccagctta acccgcaccc aggcatcatc agtgccaggg gttggccagg caggtgtggg 480
ctctgatcct ggctttggtg gagggactag ccgagctttg ggaggaggct cgccttctgc 540
acttggcttg ggtcatctga ggacaaaagg aaggagcccc tcatccacct tctccctcat 600
ttc 603

<210>114
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>114
cacactccag gccagaagcc cagggctctc ttggtggttt acaaagaatg ctgactgcag 60
ggatgagagg aacggagggt gtctgggggc tgctgtccag aggcctgggg agtaaggact 120
cgagggagtg cctctgtcag gaaattacat ggttcactca ttcctgcctc caggtctttg 180
ttcatgctgt tttccctgcc gtggacaccc tttcccgctc tctgattctc taaatcctgc 240
cccatctccc agatcttgtt catgtccaag cttttccagg aagtcttagc agctcccaca 300
cygcagagct cgagatgtaa gctcttgctg cctgacttcc ctgaccccac acctgggccc 360

aggacctaac acccaaggag aatggcaaag ggttttgggg tatgagagga tgtttggggt 420
gtgaggaggt ctctgggcat tagcagtggc caacctgatg ctctcaatgt catgctcttc 480
ctccctcccc ccttctctcc cactgcccac tccaggtctc cctgacttgg tcccagaccc 540
caactatgtg caagcatcca cttatgtgca gagagcccac ctgtactccc tgcgctgtgc 600
tgc 603

<210>115
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>115
agaaggtggc cgagggccac aaggccagtt tctgcctgga ggacagcacc tgtgacttcg 60
gcaacctcaa gcgctatgca tgcacctctc atacccaggt tgggctggag agatggggtt 120
tggggcatgg gaggataagg agttggggag gcaaagagcg aggcccgctg aggcccggca 180
agtgccaagg cttctggcca ctcagctctg ctcacagtga aggtcttctc accagtcctc 240
aggctgccac actgccctgc agggactgtt ccctccctgc cccagcccct ttcccatgtt 300
aytccaggtg atctgctcgt ggagagaagg aaacatcgca acagtctgga gagcaacacg 360
tcctattggc ctgttcaccc acccatatcc ctctttccat cagccaccct aaatatccac 420
aaactgtcca tctgtcctgt ctctttttat ccattctgcc atccatctcg tccctcccac 480
ctggctatta gatatctgtc tttcctctgg tccatctagc cagtggcttt aggaaggtgt 540
ggacccaccc tgagcagttg ccctgggcca gggtcagggg agaaacccag gggaaggtgg 600
gcc 603

<210>116
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>116
aaagtatatt gttttggagt ctgacttcac caacaacgtg gtgagatgca acattcacta 60
cacaggtcgc tacgtttctg caacaaactg caaaattgtc cagtaagagt ttgcccacca 120
cccttcctgg ctccgtccct ttcctgcctg gggagcaggc aaggccacct gagataccta 180
agatacctgc actttaggtc accttgatgg ccgaacgcag ctgcagcagg gcccatcaaa 240
aagagccttg tccgtgccaa ccccaagctg agtgtttacg gtggggctca ggccgtaggg 300
trttgatctg ggctgcatcc ctgtggctcc ctgagatgtc ccaagtgaaa accagcagaa 360
ggcagagtca tttgatgcaa ggccatgagc tctgcagtcc cagttccaca gcttcctcgc 420
tatgtgacat tgggttactt ccctgagcta ctttcctcaa ctataaaata ggtatttcca 480
cataggctgg caatgaggat ctacaggcct gatgtctgca tgttcacagt ggcacacagt 540
gaacagcagc tgtgatcatt agtgtccttt tcaagtggac tggattaaac agtcacagat 600
tag 603

<210>117
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>117
gacagtagca gctctgctaa tggcctagaa aacaatctgg gactagggca tggggagggg 60
aatgtgctga gactgtgccc tgggtgggtg ggagtccatc aaacccctcc ttttggagct 120
gggctgaggg ggtcggaact ttctcttgag ggaaatgtag gcccatgcct gccctgccac 180
gagggatctg ggctgtggga gggacgccct ggctgaggag gccacggggg cctactttgc 240
agcccctcat tgacccactg tctttccttc ctcagatcct gatctccggg agggacagat 300
grccaatctc tccccttcca aagcaggccc tgctccccgg gcagcctccc gccgaggggc 360
ccagccccca acccacaggc acggaggggc atccctccct gccggcctca gggagcgaac 420
gtggatgaaa accacaggga ttccggacgc cagaccccat tttatacttc acttttctct 480
acagtgttgt tttgttgttg ttggttttta ttttttatac tttggccata ccacagagct 540
agattgccca ggtctgggct gaataaaaca aggtttttct actctgtggc tctgcatgcg 600
gcc 603

<210>118
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>118
attccggacg ccagacccca ttttatactt cacttttctc tacagtgttg ttttgttgtt 60
gttggttttt atttttata ctttggccat accacagagc tagattgccc aggtctgggc 120
tgaataaaac aaggtttttc tactctgtgg ctctgcatgc ggcctgctgg ctggctggcc 180
agccacagct agtttgggcc tgggggatgt ccttaggcat catccttccc ctcgccaaat 240
gtggaaaggg cagccaccac ccggtcagga ccacagtgac catgagggcg ctgagcccat 300
crtggaagcc tgtggggttg agcccttggc caagcctgtc gcatgggaat gggaccacat 360
ccgactaggg gagggccctg cagcggggtg ggcggcacca gcctgctctc cctgctcagc 420
ccctgctcct atctgggctc gtgtgcccac tgctgcccct tctcagcctt cagcctcaca 480
ctcccaccgg tcccccctcct ggccctctca ctctcacacc gttcactctc caccagccac 540
ccactccctt acaattgcag gctcccgaac tcaagtctcc tgaaggccag gtgctgtgct 600
agg 603

<210>119
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens

<400>119

tctcaaacta tgggcctcaa gtgatcctcc tgcctcgacc tccaaaaagc tctgtaatta 60
caggcatgag ccaaagtgcc tggccccgc aatagggctg tttttcagtg gcccttcaga 120
gattgctatg tgctcctgca cctaggggct gaccccagct gagtcacctg caggtatcag 180
ggacactgcc atgcttggta ccgctttaga aagatgctgt tggcagctgg cggccacatg 240
gtggaggcca gaaaggaggg gacagccagg atttcacggg gtcagaagac agaggaagag 300
gsctgagcct ccgccacagt tcgaggagac agaggagaag atcttcaggg acaaggagtg 360
gggctgcaga accagtggcc aagggctggg ggtggggctg agggggccca tgctgggttc 420
tggtgtcact gtgccccaac ccccctcat ctcccccgcc gtccctgcag cacagcctat 480
gcccctgagg ccaccgacta cgatgtgcgg gtgctactgc gcttccccca gcgcgtgaag 540
aaccagggca cagcagactt cctccccaac cggccacggc acacctggga gtggcacagc 600
tgc 603

<210>120
<211>603
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>120

gaatctccca aagcactctc aggagccatc tggcctaatc ttccattggt aagccgtggc 60
acctggatca gatagagtaa gggactaagc cacacagcaa caggaccagg ccaggtctcc 120
ggaaccccct tctgttgttc aatgcttact ggcttctctg cctcacagtg acccctgtcc 180
catatcaaag acagccccca gtttcatttt atccatgtgt acactcaagt tattcccagg 240
ctatgcagag ccaagagatg taggacagaa accatacgtg atgtctggga agttgatctc 300
tyccaggatc tcacaagtgc ttttcagctc agggatacac cccactcttc agactgggaa 360
agtaagcccc tgaggtgtgc cacgagggaa aaggtgcagc tccagtgcct ctcttcgcag 420
gcccaagagc tgcggtgcac ctgggacctg gaattagaga gtggtccctg ttcagcatct 480
ccccgaggag gcccaccaac aaagagggtg tgtctttttt tttttttct tcctattgag 540
ggtgtgggat aatggtggaa ggaacatgca aagagggtgt gtcttaatta gcactggctt 600
tag 603

<210>121
<211>601
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>121

ctgagcccat cgtggaagcc tgtggggttg agcccttggc caagcctgtc gcatgggaat 60
gggaccacat ccgactaggg gagggccctg cagcggggtg ggcggcacca gcctgctctc 120
cctgctcagc ccctgctcct atctgggctc gtgtgcccac tgctgcccct tctcagcctt 180
cagcctcaca ctcccaccgg tccccctcct ggccctctca ctctcacacc gttcactctc 240

caccagccac ccactccctt acaattgcag gctcccgaac tcaagtctcc tgaaggccag 300
[-/g]tgctgtgct agggcacacg caggagcatc gtagcttctg ccctcaggga gcgcataacc 360
acagggaacg gggagcacgc gttgcccagt gaggcagcac ctaggggttc tggggagcct 420
tcacatggga gagagcctcc ttccaggcag ggaggggaga agaggattct tggcagagag 480
acagcattga gcagagatca tgaggtgggg ctgcaggccg acagggtgtg agtgggagat 540
ggagggaggc cccgcagccc tgcagccccc gtcccctgcc ctggctgtgg catcccagag 600
g 601

<210>122
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>122

cagtggcgta atctcagctc actgcaagct ccgcctcctg ggttcacgcc attctccttc 60
ctcagcctcc caagtagctg ggactacagg cgcccgccac cgcgcccggc tagtttttgc 120
atttttagta gagacggggt ttcaccttgt tagccaggat ggtctcggtc tcctgacctc 180
gtgatccgcc cacctcagcc tcccaaagtg ctgggattac aggcgtgagc caccgcgccc 240
ggcggttcaa ggcatttaag gagcaccatt taaccattgc ctatcagtgg gcatgtcagy 300
ggcaccctaa ctgagtgttg ctgtttccaa acaatgtggc atgaatgcat ctaaagggca 360
ggttatcaat ggaaaagcag accaccacct gggattcact ggtataaaat aaatgtctca 420
tgcaaatcaa aatgatatgc atttccaaac gtatgtaaat gcataaaaaa ggtcttgaaa 480
ggccacagca tggactgatg acaggggtcc tctcttgggg aggactaggg ttgtaataag 540
tatggagaag cattggagga aagtgtggtt tgtctgtgtg gtttcaattt tttttttca 599

<210>123
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>123

gctcactgca agctccgcct cctgggttca cgccattctc cttcctcagc ctcccaagta 60
gctgggacta caggcgcccg ccaccgcgcc cggctagttt ttgcattttt agtagagacg 120
gggtttcacc ttgttagcca ggatggtctc ggtctcctga cctcgtgatc cgcccacctc 180
agcctcccaa agtgctggga ttacaggcgt gagccaccgc gcccggcggt tcaaggcatt 240
taaggagcac catttaacca ttgcctatca gtgggcatgt cagtggcacc ctaactgagy 300
gttgctgttt ccaaacaatg tggcatgaat gcatctaaag ggcaggttat caatggaaaa 360
gcagaccacc acctgggatt cactggtata aaataaatgt ctcatgcaaa tcaaaatgat 420
atgcatttcc aaacgtatgt aaatgcataa aaaaggtctt gaaaggccac agcatggact 480
gatgacaggg gtcctctctt ggggaggact agggttgtaa taagtatgga gaagcattgg 540
aggaaagtgt ggtttgtctg tgtggtttca attttttttt tcagcaagta tgttttcag 599

<210>124
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>124
ccgcgcccgg ctagtttttg catttttagt agagacgggg tttcaccttg ttagccagga 60
tggtctcggt ctcctgacct cgtgatccgc ccacctcagc ctcccaaagt gctgggatta 120
caggcgtgag ccaccgcgcc cggcggttca aggcatttaa ggagcaccat ttaaccattg 180
cctatcagtg ggcatgtcag tggcacccta actgagtgtt gctgtttcca aacaatgtgg 240
catgaatgca tctaaagggc aggttatcaa tggaaaagca gaccaccacc tgggattcay 300
tggtataaaa taaatgtctc atgcaaatca aaatgatatg catttccaaa cgtatgtaaa 360
tgcataaaaa aggtcttgaa aggccacagc atggactgat gacaggggtc ctctcttggg 420
gaggactagg gttgtaataa gtatggagaa gcattggagg aaagtgtggt ttgtctgtgt 480
ggtttcaatt tttttttca gcaagtatgt tttcaggtac gtcttaggta cattttaaaa 540
acttccatac atctccctgt tcttcatgtt gctggaggtg cagcccagga tggctgagt 599

<210>125
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>125
agcaccattt aaccattgcc tatcagtggg catgtcagtg gcaccctaac tgagtgttgc 60
tgtttccaaa caatgtggca tgaatgcatc taaagggcag gttatcaatg gaaaagcaga 120
ccaccacctg ggattcactg gtataaaata aatgtctcat gcaaatcaaa atgatatgca 180
tttccaaacg tatgtaaatg cataaaaaag gtcttgaaag gccacagcat ggactgatga 240
caggggtcct ctcttgggga ggactagggt tgtaataagt atggagaagc attggaggar 300
agtgtggttt gtctgtgtgg tttcaatttt ttttttcagc aagtatgttt tcaggtacgt 360
cttaggtaca ttttaaaaac ttccatacat ctccctgttc ttcatgttgc tggaggtgca 420
gcccaggatg gctgagtggg gtggatggct ctgttggtta ggacatttca taacaggctc 480
tttggttatg agatagtcta aatgaaagag gcttgaaacc aaagagggct agcttactct 540
gaaaaggaca ccagttttgt gctggcaacc aggcagagag agtctccaag accctggaa 599

<210>126
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>126
taatatccag gatggcagaa attctacagt gggttgtttc ctgctcagaa ttgccctata 60
gtccccttag taatccctaa actcttagaa aaagtctgct gcatggaaaa ccttatttga 120

gtggagcttt aggaaacaaa ggagaatgtg aaatgattaa gggcaggtga caaaactcaa 180
agggagcaga aattcgaggt gatgtaacca aggcattgtg aaacccctgg gggtccctcg 240
gaaatcctgg gatgggcagt agcttttccg tggtacatgg gatggaggct tcagcatgtw 300
taatcggcca gttgaagaga gggactccaa aagactgaag atcctgaggc tatgtgagtt 360
aatgtaagta aaaacatgcc aattgattta aaaaaaatca gaaacctata aagaagtaaa 420
aagtgctagc atagcgtttc catccatttg gtgtaataca ttcactcatt aaatactaaa 480
ctcacgcact gccccctcca actttcccct ctgcaattgc atcttatggt ctagctttta 540
aagtaatgca gtacatggag tcagaagccc ggagatccat aaaccatcca gacatctaa 599

<210>127
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>127
gccttgccgt gaatggccaa acatatgctg ttattatcag gaaattctgt attcctcccg 60
taagcatcct ctcccccatc aaaagcttta tttgcctagg aatcaccatg tgctacaagt 120
ctttttggtt agttttgctt agggagttgg acattccagt cagcttgaat actatagtag 180
ttaggctata gacaaacaaa ccaaaataca tggtgattat aaaatgaaaa tttcagacac 240
ttatttctct taaacataaa agtttagatg ttaacaatag ttggcaaggt acatccctcm 300
atgtgtggct tccacctctg ggtccaaggc gtaggaccca tttgttactc tttcctaacc 360
agaaacgaaa agaaaagggg ctgggaaaag ggacccaatt ctttttagct aagaccccaa 420
agtggaacac atcctacaac ttctgctcac atctcgttgg acaaaaacat agtcacaaga 480
acatatctac ctatgagaaa ggctgggaga tgtagtctcc agctggacta atgtgccctg 540
ctaacagctg gtggtgcatt tctgttacag aaagtaagaa agagggaagg gatacaggg 599

<210>128
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>128
acgtggcgta tttatttaga ctgcatcaca ttacactctc gcagttcaca gacatttcca 60
ggaggttgtt gctccaccac ttcattcaaa actaggttca cggttttcat gttttcctct 120
ctacatctct cctactaatt tcccttttaa tgttcgaaca tgattctgat gaagtctttc 180
agttaaaaat tgtgagatta aacttgtact ctctaactcc gaagtgaaag agattttagg 240
ttcaatatta ggaataaaat tctactatca ggactgttgt ttttgttttt catcagtagm 300
atgggctgcc ttggaagtta tgaagttacc catggctacc gctatacaaa agtggctttt 360
gactagcagc tttgcctcgc cactgcttcc tttctcccat ccagtccttg aggtctgcaa 420
gctgtttcag tatacatcgc agtgaagagt gtaacaaaca gattagctac ctgacttgca 480
atttttggc tttggaattt ttggttcagg attttatact gtcctagcta aatgaattga 540

caaaacagca aggtataact tacaatgaag aagtttatca accttccccc gcaggatta 599

<210>129

<211>599

<212>DNA

<213>Homo sapiens<400>129

ttttttgct tgggcaaatg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tttgtatgtg tatgtgtgtg 60
tcccctttga gaatctgcaa ccatagatct ttacttgaca taggcttgct atttgaattt 120
atactccttg atggtccaga aacccaaggt aagaaattaa tgtaaaattt atccctggct 180
aagtgatacc catggaatgc tcagcaaatg tgcatgaaaa aataaaaaaa attatatgac 240
tttaaacacc caataaaagg agaaatgatt tttgataaag ccaaatgatg ttacataatk 300
cagccattaa aatgatgctt agaaccggga gcttggggga gagagataaa gagaagttgt 360
ttaatacttg cagagattcc gttctgcaag atggaaaagt tctggagatc tgttccacag 420
gaatgtgaat atacttaaca ctactgaagt ggatactcaa taatggctaa gatggtgaat 480
ttagtgttat gtgttttttt accgcacagg aaaaaagaga aacaaagagt tcttaatggt 540
gaggagaaat gcttatggta gaatgctaga gagaaggggg acacaaaatt gtatagacc 599

<210>130

<211>599

<212>DNA

<213>Homo sapiens

<400>130

ccaaagtggt tgtagatggg gtaaatctct tccttgtgct ggaacccgtg cattgccctc 60
cacaccccac ccctcctttc cccttacagc tctagaggtc acttgggcca ttcctctcca 120
caccgccaag caaatttcca ctaattaaaa ctggaattta accactctag cagccttctg 180
tcctgtccat acagtctcca gggctcaaca atggggtcta cccactacca gatgtggtcg 240
tctccagcgt ggaggagaga aaccattctt aatgggcagc ttgttaacat ccccaggacr 300
tgactggttc ggatagaccc acttccagca aagtgcagct gcctgtgagg ctctgctcca 360
gccccaccct cctgtcctgc ctctgcgatg acatatgggg caggtactat ccctctctgg 420
accttgcgaa ctgaccctgg gagcagccac aagaatgccg ccctgaaccc ttgttcctga 480
gctcaggaca tttcctatgc ccaatatgac agggaggcag agagcccttg agagagaagg 540
aaacaagacg gtggtggtgc atattctggc aggccctggg gaaggggctt cacacatat 599

<210>131

<211>599

<212>DNA

<213>Homo sapiens

<400>131

atggggaaac gagggaatct gatactgatg catttagcta aaccttgctt ttagggcaca 60

ccactgggcc ttcagaatat gcaagcctat ggggcaaaga tacaagaaaa attcacttac 120
tgacatcttg ctatgtccca ttcagtactt gaaaaatggc aattactcag tgaatgagtt 180
atccatgtgg ctggcactac agtggattga tgaaatagca acaagggcta tttgatttga 240
agattccctt attaaaaagc atgaaatcat ccctcagccc tgcaatgatg ctctaaatty 300
aaaagcaaac aaagcaacaa gaaaccaaaa ccagaaaaaa aaaaaaaacc accaaaacaa 360
aactgggtga gtgcttcgca aagtccagca gaggcctgct gcctcaaagc accagagggt 420
caaagtggcc tgtgcctgcc ttcactgccc cacgacccag aatgaaactt cctccctttc 480
aggaagcctt tgggagtctt gaccctccaa ctctgaatct ggagagggag ttaggtccca 540
tggacaaggg tgggccaagc aaaggcaaga cgtgtgttta ttcaatgtac attcactga 599

<210>132
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>132
gggttcgggg caggccaatg gaggagtcag gttgcatcag aattccagct agctcccgtg 60
taacatgtta caggaaggtg cagctccagc atcccacccc tctgccctgt gggagaaaga 120
aaagggcact gcaaatgcat tgcaggaggg acgtttaacc cgcttgcaag atccaattat 180
cttcaagggc ttagcatatc tatgttactt accaatgtgc taattgtgtg ctgttcttat 240
ctattcataa gagtgggtcc ctatcatgat ggtctactgg ataactgttg ctgagctats 300
ataaagctat tctcccagta tcagactaga caggataccc tggcttcctc ccccacagtt 360
aaagaggatg gagtggctct gagtggggct ctggggactc aaaagtccct tgcagaaggt 420
gctcttatct tttccatttt gcaccaatgt gcacctctac tttaacaagg gctctctcca 480
ccatctccta tatggttccc ccagccacct ttgtgaagtt ccaccagtat ctcatgtcct 540
tcattcccac ttctaggtga cccagctcta ttccatttca agtgaaattc catgtgaaa 599

<210>133
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>133
ggcccctcaa ccattgccca ggccaggagt ggggaaacca cttggctgag gcctccagaa 60
gagctggagg aatcaggaca tctggattcc agacttagct ttgacattgt tctgtgtgtc 120
ttttggaaga tcacagaacc tctctggacc tcaacctcat tcacctccaa gtgggtatga 180
caatcccaga ccaccaagtg agtatgacaa tcccagccaa ccttatgaga gcttcatgaa 240
ggacagtgag aagggcagca aaaggactct gcaaagcact ggggatgaaa atgacaccay 300
ctcccatctc tgagcaccta ccatgcacca tgctttcgag tgctcacctc cacccatgag 360
atcattatct cctgtgtcta cagatgagga gtcttgggca ctagtccctg gaaagctgag 420
aatctccccc tgcggccccc tgcaaaactg cacaccatca tgaagtgctg ctgtgactgc 480

tgggcttggg caggcggcag ggatagggcc ctaccctcca atctggctac ttcttcttgt 540
gcttctccca ggatgatgcc ttcctgcccc aaaggaacct cagagaaact cctatctcc 599

<210>134
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>134
tggccaagtt actcaacgtc tctgtgccta agttcatcat caaaggagaa ttctagtaat 60
acctacttga tagggctgtt gtgaggattt aatggcttaa tgcgctttgg acagcatatg 120
gaacaaggca gactaccaac atctacaatg caccgttggg ggctaacatg tgatcatgcc 180
cccgcaccag gcctaagagc agtgggaatt agttctgcac caaaggaatg accctctgat 240
gtgggtccag tgactgtggc agaatttcca gtgcctgtgg cagaataatg ggacatgccr 300
ggcctttcaa aacctagcac atggacagta cctattttgc ccaaagttag ggctgtctcc 360
agaaagaaca gaaccagaag aagttctaaa aaccaactgg ctatgaggcc cacaggcaaa 420
tctggcccaa cctattaggt gagacaggtc acaccacttg atgaatgaca tagtgaggat 480
gtgaaaggga agccatgtgc ccaagggtat gcagcttctc tgtgggggc ctgggtcagt 540
tcacaatccc cactgctctt ccctggtgcc tcgtttcctg ggccaatggt gagggcagg 599

<210>135
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>135
cacccctgag ctgaatctca aaggaggagt aggagtgact gtcagtgtgg ggggttgggg 60
atcagcattc caggcaggga ggagggtggg agcacaggct cagaagcaga aatgggagga 120
ggggagttta agttaactgg ggccttttag ataccatttt gactgcagac cacagagaga 180
ctcagagacc atggttagga gcttagattt tatcccgggg cggagggagc tttgatattg 240
ggaggaacct gggcctgctt gccttctcag gaaacccctc tggggcattg tgagtgggtk 300
tgaggaggtg ccaccgagat agagcagtta ggaggctatt tcaccgttgg ccagaagaca 360
gtggagtcta tgaatctatg ctcatgagag aggctggggc ttgagagtaa cattttgttt 420
gttttttttt ttgaaccatc attagagggg tgagatgaac agggacgctg cgtagaagta 480
acaaaagcag tagttctggg ctggaacctc agaaaagagt ccatgagtga gagggaggag 540
tgattagaaa gataggagaa gaaccagaaa gtggagagtt atgtaggccc agtaggagg 599
<210>136
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>136

catcatttgt tactacaagg gccctaaaag gtagtgcctc ctagactgga gaagggacct 60
ttgagagccc ctagtgaagt ctctatgcag aactcagggt cccctgacgg atatccactc 120
acctctccca agatggggag atcaccctgc gcatatgctc tgtccaagtc cagtctgtac 180
gacgctgggg tcagggatga atgggacagt ctatgcccct gaagctctaa gcctgacagg 240
gagacagacc tcagacgggg agcacacacc atagcagaat ggagcctgga cagtgtggar 300
gtgccacccc caaccataag agccagcccc catcccctga tcctgagctg cctccatata 360
aacttttggg ggatgagggg gaagactaat tctggagacc cagggtctat ccggcctggc 420
tgcctgcccc agccctggga aagagcctgg cccatctctg agcagatgag ccagcctggg 480
ccaggtacaa caaacactgt ttgctggtct tccccgggtg ttgaccacta gccctggcta 540
ctgttccagc agcagggcct gcctccagac tatttaggga ggttctggaa aaacagcaa 599

<210>137
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>137
ggatgggaag ggacttgcca gcacccctgc tcccctggcc agcataggag tggctgctgc 60
aggaacggag ggcccagaga ggggccttgg gcccagcaaa atagctccaa ggccacacag 120
gtcaaagccc tgggttacct tgttccccca cgcagcagca gggctggcga agcaggagga 180
gaaggcaggg caggactggt gccctccaaa cctcagccag caccccaggc ccaggcctgc 240
ctctgctggt cccaacatta gccacatggg ttgtaactca agctacacag catcctgggy 300
catctctcct cttttgggga cagttgtgtg acgtcctgtt cctgaccatg tgtcaagcca 360
cctgaaggca gcggtgctgt cccaccccaa cgtggtattc ccctctgctc ccctgccctt 420
ggcgggagga ccatgcccag agaatgaggg ttgggaggac tcaagtggtc tgggcagctg 480
ccgggaggag gcatgtgaaa gacagaagga ctttggaaag ggaggcagac tcaggggagg 540
gatcccagga gaagggagat gcaccctgag cagaaggaaa gatgaggcca tggaaatgc 599

<210>138
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>138
ggtctgggca gctgccggga ggaggcatgt gaaagacaga aggactttgg aaagggaggc 60
agactcaggg gagggatccc aggagaaggg agatgcaccc tgagcagaag gaaagatgag 120
gccatggaaa tgcctggtgt ttgtggaggc caggtggcct tcatcctagg ggagggagca 180
ggaaggactc ctgtgcaggg ccttgagtga tcagccatga gaagaggatt tgtcttcagg 240
gtagagaagg atcaccctgg ggccttcctg agctggtggg gacactccct gcacattcgy 300
tcccgccact ctctagggct gccagctggc ctcccttcct ggtgctgcca tcactcctcc 360
tctctcctga ggactccgat actgggctca ggctccagct cctttctacg ggtgagtga 420

aaccaaatgg gcgggtttgc tggcaagggg caggaggcac cagggcacgg tagggtggag 480
aggaggccag ttccaaaggc tggggtctgg gctccaacca cactctgcat tcactgcctc 540
ctccctgagt aaaccaggca ctctcctggg cctcaggctc ctcctgacaa ccagcagga 599

<210>139
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>139
ggcgggtttg ctggcaaggg gcaggaggca ccagggcacg gtagggtgga gaggaggcca 60
gttccaaagg ctggggtctg ggctccaacc acactctgca ttcactgcct cctccctgag 120
taaaccaggc actctcctgg gcctcaggct cctcctgaca accagcagga tgccagcttc 180
ttttgggact gcaccagcgt ggggctgtgg cacagggccg ggtgtgagca gctggtctgc 240
cctgcagctg ctgcagagag cagctcccgt cctgggggca ggggccatgt ggtctgtaty 300
tctcagtgtg tctccacctc tgcttctctg tccattttcc tctgtatctc ttggtagctg 360
ctgctgcttc tttcttatct tcctcctgga ccctggaaat ccctgtaatt ctgctgtcaa 420
tctcttcttc cctttttag tttcttttcc ccactatctc cctcatctcc gaacacccac 480
acccagccag ctccacatgt gctgcacttt tcttggaagc agctctcacg gctgtcccct 540
gtcaaggctg ccaccctggt tcagatgccc agtggcctct gtcttaaatt gctacagaa 599

<210>140
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>140
ttgccagaat atactaggcg tactgaacct tttcaccaaa gaaacactaa aatatttaca 60
ttcgacaatt atcatctgtg gtcatggtga tgttagcccc tagttttgag gtaatggcct 120
cccccagctt cagaacatgc tctaagcctg tttggaacat atctcaggct agggacagct 180
tgagactaag tcagcccagg caatacagtg atgcttctca tctgtttggt cagtgctgag 240
tggagacaga gtggatcaga cgatcctagg agaccccttc ctcatactgc tctggttctr 300
tccctgaagt gatttctgaa gatgttggcc atcaggcata aaaactcaaa ttgggccagg 360
aacagtggct taatgcttgt aatcccagca ctttgggagg ccaaggcagc caatctcttg 420
agcccaggag ttcgagacca gcctggcaac atggcaaaac cctgtctcta caaacaatac 480
aaaatttaac tgggtgtggt agggaatgcc tgtaatccca ggggaagtgg tgtatgtaag 540
ggtggaagtg tagatagggg tagccaggca gggatgggct tgggagagga gacaagcaa 599

<210>141
<211>599
<212>DNA

<213>Homo sapiens
<400>141
tttagcccct gatctgccac aactctcatc tctttctttc ttactattag aaagattgcc 60
ttttctttct aaatgatgca gagaaagagt ccagactggt gtcaatctca ccctgttggc 120
cttggttacc tatccagtat ccatgccccc taccaatcgt ttctcccatt ccacggatcc 180
tggattgggc tcagggacaa ctgcctcctc cggaaggtga agggcttccc cgggatggtc 240
acaacagtcc tatgtccctt gctaattgtt ttagaaaggg atctttgaat aatcctggcy 300
aatgagatgt gagagaaagt ctgctgggag gcatgaataa tgatctcaca ttgattttta 360
aacattgcag gaagagagct ggtctccctc agaatagagt gcagctgatg gaggagcagc 420
agagccaaag cagcccacct tgtgccctgg atcccgcccc acctctgggt ttcttgtcct 480
gtgagatgat aaagctcctt cttgtttggg ctggatgacc tacagccaga ggcatgcgct 540
ctgataatca ccagtccatg aggaaaaggc caggggaccc tctgggcacc ccctcctca 599

<210>142
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>142
accccctagc ttaggatcca tgcaatcctg aaagacacaa tcccaaatgt ttaaatcctg 60
aaagctgaat tctgggaaag ggattagtgc agtttgggtt atagcagcat agttgcatca 120
tattaattgc atcctgttaa gcggaactat tatcttctta ttatatttgt tggtttaaga 180
agatgcatgt gggagccagg ttgacaaggg gtagacttgg ggagttaatt ttaggtgtca 240
atttgaccag attaaggaaa acctagaaac ctggtaaagc attgttttgg gtgtgtctgy 300
ggggtgtttc cagaggagat tagtgtgtga gttcagtgga ctaggtggaa aagatctgcc 360
ctcagtgtta gcaggcacca tcctcttgcc caggggccca aagagaacac atacagaggg 420
tggactccgc tctctgagag ctgggacagg cttttcttct gctgccttgg acatcagaac 480
tccaggccca ccagcctttg actccaggcc caccaagatt gacaccagcg gcctcccaag 540
tcctgaggct ttctgccttg gactgagagt taccccatct gcttccctgg ttctgaggt 599

<210>143
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>143
accagattaa ggaaaaccta gaaacctggt aaagcattgt tttgggtgtg tctgtggggt 60
gtttccagag gagattagtg tgtgagttca gtggactagg tggaaaagat ctgccctcag 120
tgttagcagg caccatcctc ttgcccaggg gcccaaagag aacacataca gagggtggac 180
tccgctctct gagagctggg acaggctttt cttctgctgc cttggacatc agaactccag 240
gcccaccagc ctttgactcc aggcccacca agattgacac cagcggcctc ccaagtccts 300

aggctttctg ccttggactg agagttaccc catctgcttc cctggttctg aggtctttgg 360
acataggctg agccatgcta ctgacatccc agggtcttta gcttgtagac agactgccaa 420
gggacttatc agccaccata gttttgtgag ccaattcccc tagtaaatca cctctcatat 480
gtctatatac atatcctatt ggttctgtct ctctggagaa ccctgattaa tataaatttg 540
gtcttgggga agctgaatat tatttcttct tactgtattc cttacaacac aacagaaga 599

<210>144
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>144
gccatcattg cctgtgttgt tgtgtaaagg tgtcaatgaa gtgttctgtc atgtttttat 60
atgtttccca aataatccat tttaaaaatg taagtaaata ttttttaaag cattaaattt 120
ttttcagagt tatattttca gggttttcat ctttcaagaa tgtgaatgtg gggattttag 180
actttaggga ttttgatatt ttaggatttt gacatccagg attatggcat ttgggatgtg 240
tctttcagga ctatggcccg gaccatttag gaaggggtct tttcccagct ttctcagtts 300
ctgggtaaac tggcttcctg acctaaacgg gtcctaggtc catctcatct ctttaaattc 360
aaactgctct caaatacaaa ctcagtggtc ctctctggcc tcttcccaca gatgtttctc 420
aaacccattc atctaaggct gagcacacag cctacttagc ttccccgagc aaagcctcta 480
gtctagacaa ggccacagtt aatacaggag tcacccctat gagacatact tctttataat 540
ctttctcagt gtgttaggac tttttcagat gcaaataaca gaaacctgat ccaaattag 599

<210>145
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>145
ctctcacaga gctgccctga tcccacagtg agctgcaagc cctccccagg tgcttttacc 60
caggaaggcc tccctgactc ccagcctgcc ttgatctcca tgctctgacc ccttcagccc 120
tgccttgctg catctccctg ctccctgggc cacacccctg tctgtccact ctaacaggag 180
catcctgaga acaaagccct gtttcttcct gaaaataggc acttacattc aagctggaag 240
acctggaggt aaaggacagt ggctgaggat gctgctgcag gtggcatttg ctggtaaacy 300
ataaaggcaa gttaggggct caggaaccca gagccaagtg caggagcaga aattaggaat 360
cctgggatgg agactcagcc ttgactctgt ctcactgtgc gaccttaggc aagtgttttt 420
acctcacctg cagagcctta ctttccttat ctataaaata agaatattca ttcatacaag 480
ttcaaccatg gggatgattt ttggggtggg gccttaaaaa tgtaaggaat tctgattcag 540
ctttcaaatt aggaatagac agagggagcg aagcctgcac acctggttgg atttcccat 599

<210>146

<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>146
ttaattttga aataagtgta gacttcaaga agttgcacaa atagtacaaa gagtcctcaa 60
gtacccatca ccaatcttcc cctagtgaca tgtgggaatg tggggatagc tgcagcacaa 120
tattaaaacc aggagattga ctttgcataa tatgattaac taatctatag atcttacttt 180
gctgttacca gtttttgca ggcactcttt tttgtatgtg tatatgtata gttctagaag 240
tttatcacat ccatattgcc accactacaa tcaaggcata gaatgactga tcaccacatr 300
ggagttccct ctagagcaca ttttttgtt tgtttgtttt ttgaaacagg gtcttgctct 360
gctgcccagg ctggagtgca gtagcacagt cacaacttgc ttcagcctca accttctgga 420
ctcaagcgat cctcccacct cagcctccca agtagctggg actagagact accaccatgc 480
ccagttaatg tttgtatttt ttgtagagac agagttttgc catgtttccc aggctggtct 540
cgaactcttg ggctcaagca atccacctgc ctcggcctct caaagtgctg gaattacag 599

<210>147
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>147
aagggaaagt ggcaaagata ctcaagagct cacaggtacc tagcacacat tgcccatggg 60
cacacatatc actctgcaaa ctatacacga aacccctgaa attcaggagt acacaagccc 120
ccacaaaatg taggaccaca tgcttcaata ttcactttcc aacatattca gatccacaga 180
aacacaaata gccccgcgta atgtgcatac aaacacatct atatcatgct gcaacatgcc 240
cacacttaca cgtttccccc aaaacagcat gaaatcaatc tgggcacctc acttctatgs 300
aaaacttgct ctctgaagtg tgaacatttg tgcacacaca caaatacacc taccctgtag 360
gtccaaatgc ctgggcagca tgccaggaat ggcacccctg ggccttgcca gtcatggcag 420
caattcacag atgattccct tctccctgga gagatcccaa gctgggggcc accgaggggg 480
ctgggcagtg ggcaaagggc tgaccctggg gacttattag gggtcagggt tcatgagggc 540
agagcaggag accccagggg cctggagtga tggaagagac agacgaagct ggggctggg 599

<210>148
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>148
ccaaccccac tgttatatct gttccaggtg gggaggaaac agggtccacc cgctgctgca 60
caagaggggt gtgtgcagac cgtcaccttg tgtctgctgt agcaggagac ccctggccat 120
gcgggactga acccatgatt gcagctgatc ttactctgtc tcttctctgt gtgagtaaag 180

tgttgttcca tctagtgcct gtgtgagtcg tgtctttcgt ggcgacacct ataaaccatg 240
gagtgggctg acatcctggt tctgctgctc ctggtggcgg gcattgttgt gctgtttgcy 300
gtcctctaca cagtgcgaat cttctctacc ctgcccgagt ctcggcatct ccacatgtgc 360
catgaggatg gtaatgcttt acagaactga aggtaattga agcatggccc tggagcgcag 420
gaggcaccca atgtgtggta gttattatta tcttcagcat cgccagtatt attactaatg 480
cctaggactt gtccacaaaa atcactatga aaatttactt ctgtgaacta gactcacatc 540
aaaatgctgc ctgcttccat gaggcttgta gtgacatcca tgtacaagtt caaagaccc 599

<210>149
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>149
ctgaagcaga agaatcgctt gaacctggga ggcggagatt gcagtgagcc aagatcatgg 60
cactgcactc cagcctgggt gacagagcaa ggctccttct caaataaata gataaataaa 120
taaatgaagg caaagcagca ttgttaacta aaaataagag cctacaggct ccaaattggg 180
ataatttcta ctaactgtat atttgatgga aatggattga gaaacacatt tttaataact 240
catgtatgcc ctgtcatctg aaccaaaata ggacacatgg gccaagaagt tacaaatcty 300
ggtgtgggcc taaccctggg aagcagggtc tgccctgatg tgttccccac ctgcatagac 360
actgccactc atcagagcaa gctttctgcc cctctgattg tcatcatgtt ctcccaacct 420
acactcattc agaaactgca acactcagca tgcaatgtgg caggaagcag aagggaacag 480
gcaaagctgg gctgtgtccc gggatcctta actataaaag gaaatgcttt aactttagaa 540
atgcatttcc ataaggattt tagtcaattt gtccatttct ataataaagg cagctgtga 599

<210>150
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>150
tatagtacat agagaaaatg ctagatatac aattctgtat tctgcttttt tctgttaaca 60
tttgtatttt ttctgattat tattcattcc ttgtaaacaa cacttatatg cctcaaaata 120
ttccattaag cacataaacc acagtttact taactacccc cttattgcag aacatttaga 180
gtgcttgcat ttttcatgtt ggtgagtaat gtgcatgaaa attattgtgc atacaggatt 240
ttttctatat attttcagta atgtcctcaa gatagatttc cgaagtaagt caggctgtgs 300
gctttgatac atattgcaaa gtccagaaca tattatttaa aatcacactt aaaagccgaa 360
gccttctaac ataaggcaga actggttgct gcttttgcca ggtgaagaga aaaccaccca 420
ttgacaagac agaatgggac agcttctttg atgagagtgg ccacttggcc aaatcacggg 480
acttcatttg tgttaacatc ctggaaaggg tgggtcccca agctaccctt ggccttgccc 540
tggaactggg agcatggatg ggcagggggc aggtgtggcg ttggatgaag cccttttgg 599

<210>151
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>151
aattctgtat tctgcttttt tctgttaaca tttgtatttt ttctgattat tattcattcc 60
ttgtaaacaa cacttatatg cctcaaaata ttccattaag cacataaacc acagtttact 120
taactacccc cttattgcag aacatttaga gtgcttgcat ttttcatgtt ggtgagtaat 180
gtgcatgaaa attattgtgc atacaggatt ttttctatat attttcagta atgtcctcaa 240
gatagatttc cgaagtaagt caggctgtgc gctttgatac atattgcaaa gtccagaacr 300
tattatttaa aatcacactt aaaagccgaa gccttctaac ataaggcaga actggttgct 360
gcttttgcca ggtgaagaga aaaccaccca ttgacaagac agaatgggac agcttctttg 420
atgagagtgg ccacttggcc aaatcacggg acttcatttg tgttaacatc ctggaaaggg 480
tgggtcccca agctaccctt ggccttgccc tggaactggg agcatggatg ggcagggggc 540
aggtgtggcg ttggatgaag cccttttggt aggcatcgat agagcccatg acctccacc 599

<210>152
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>152
acagctggca tgcttggctg tctgtgtgca gtggccagac cccacactca ttcgttcaca 60
cacacttcaa cactccatgt ctggctctcc cttggcaagt gtgggctcca ggccaatagt 120
gcgagccgaa tgcctgccag gctgagtggg caaacaagcc cagtaggccc gagcaaaact 180
caggcaaagg cgtcactgtc cacacaggtt tcaagctgga aaggaatacc tcaagaattc 240
catgacaata acacaataat gtcagtgatg atggcggtga tggtgatggt gatgtcggcr 300
acgtcagtga tggtggtagt aatgtcagtg atggtggtga agctaattat atggcggtgt 360
tggtggcaga ggtgtgatgt catttatgat ggtggaggtg gtagtgatgg tgacatcagt 420
ggcagaggtg atatagaatc tggtggtggt aatgatgtca tcactggtgg tggtgatgat 480
agtgctgact tttcattctg ccaacaaaaa ctgactgtct ctaatggtac tccttaaata 540
gtgccagagg aaaagatgag attcaaggaa gggactgaag gggattgcag tggggaggg 599

<210>153
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>153
ctgccaggct gagtgggcaa acaagcccag taggcccgag caaaactcag gcaaaggcgt 60

cactgtccac acaggtttca agctggaaag gaatacctca agaattccat gacaataaca 120
caataatgtc agtgatgatg gcggtgatgg tgatggtgat gtcggcgacg tcagtgatgg 180
tggtagtaat gtcagtgatg gtggtgaagc taattatatg gcggtgttgg tggcagaggt 240
gtgatgtcat ttatgatggt ggaggtggta gtgatggtga catcagtggc agaggtgatw 300
tagaatctgg tggtggtaat gatgtcatca ctggtggtgg tgatgatagt gctgactttt 360
cattctgcca acaaaaactg actgtctcta atggtactcc ttaaatagtg ccagaggaaa 420
agatgagatt caaggaaggg actgaagggg attgcagtgg ggagggctct gatattgatg 480
atggtgttgg tggtgagggc aatcatggtg gagatgaaaa cagtgactaa ttcattctga 540
aaaaactagt gcccagcaca cttccaatga gcaaggccta gacataatat ctttaaatg 599

<210>154
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>154
aggccagccc aggcaatatg gtgggaccca gtctctaaat aaataaatta aaaaaaaata 60
aaattaaaaa aagtttaaaa cactcatctt taaagtagga gtacagagaa aagcaaacac 120
acaccccccac acacaaaccc acatgcacac acatatactt ggaaatacac agagcctttg 180
aaaagactct gcatgaggca agaagagaac gtggccctaa aagggcagag aaaagtaatt 240
cctttgaaaa gatttatcac ataaacataa ataacttgca gaccacatct gttctgtack 300
caattcattt aattaaagtg cgcactctaa gaaatgagag ttgaaaaata agatggaaag 360
aatgaaatga gaaggctgct gactgagagg caggtggaaa tcaaaaacaa accagaggag 420
agaaggaaag actgcaaaga aactaaaaat gcagtagaat tttaatttcc atcaagatgg 480
taaagaacag aattggaact acagaaaatg gaatctgtaa atgtgaagga cagataggag 540
aagttctctg agactgcaga ggaaaagcac aacaggataa aaaacagaga gacaacatg 599

<210>155
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>155
gcagaccaca tctgttctgt acgcaattca tttaattaaa gtgcgcactc taagaaatga 60
gagttgaaaa ataagatgga aagaatgaaa tgagaaggct gctgactgag aggcaggtgg 120
aaatcaaaaa caaaccagag gagagaagga aagactgcaa agaaactaaa aatgcagtag 180
aattttaatt tccatcaaga tggtaaagaa cagaattgga actacagaaa atggaatctg 240
taaatgtgaa ggacagatag gagaagttct ctgagactgc agaggaaaag cacaacaggw 300
taaaaaacag agagacaaca tgataggtat ccgggcttac agaagacact aaacaaatga 360
aataaaagca agaatcacag gagaaagatg tccctgagct gatgagaagc ctgggcttat 420
acatttaaaa gattcctcct taagtcaaat taataaaaat aaatgaacac ttagaaatgc 480

catgtagaat tttcaaattg caagggtaaa gaaagaattc tatcagcacc catgcagaga 540
gaaatatgga gaaatatctg caacattcat ttttgttgtt gttgttgctg agaccgggt 599

<210>156
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>156
ctctgagact gcagaggaaa agcacaacag gataaaaaac agagagacaa catgataggt 60
atccgggctt acagaagaca ctaaacaaat gaaataaaag caagaatcac aggagaaaga 120
tgtccctgag ctgatgagaa gcctgggctt atacatttaa aagattcctc cttaagtcaa 180
attaataaaa ataaatgaac acttagaaat gccatgtaga attttcaaat tgcaagggta 240
aagaaagaat tctatcagca cccatgcaga gagaaatatg gagaaatatc tgcaacatty 300
atttttgttg ttgttgttgc tgagaccggg tctcactttg tggcccaggc tggagtgcag 360
tggtgcgatc acagctcact gcagcctcaa cctcctgggc tcaagtgatc ctcctgcctc 420
agcctcccaa gtagcttggg actacagcca tgtatcacta tgcccaggta atttttttga 480
tttttgtaga tatgggggtc tcaccatgtt gcctaggctg gtcttgaaat cctgggctca 540
ggtgatcttc acaccttggt ctcccgaagt actggggtta caggtgtgag ccacgacac 599

<210>157
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>157
gagtgcagtg gtgcgatcac agctcactgc agcctcaacc tcctgggctc aagtgatcct 60
cctgcctcag cctcccaagt agcttgggac tacagccatg tatcactatg cccaggtaat 120
ttttttgatt tttgtagata tgggggtctc accatgttgc ctaggctggt cttgaaatcc 180
tgggctcagg tgatcttcac accttggtct cccgaagtac tggggttaca ggtgtgagcc 240
acgacaccca gcccaacatt tcttaaagtg tataattgga agagagagtc catggaatty 300
tgttaactat ttgtactgag gaaaaaagtt tctgtcataa aataagcttg ggaaatgctg 360
aattaaacaa aacaagataa aaccctatgc tgaggctttc tcagggcttt taacgtattc 420
atgcatgtta ttaaactggc aatattagca agcccagttt tccaaactta tttgactatg 480
aaatcctttg ccatagacta tgtggtaaga ctggtgttca atagaacaca ctttgggaac 540
cactctttta cagaattttg agagatcagt tgtgacctta cattttaaca atttgcctg 599

<210>158
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens

<400>158

tcctggtgta gatgagaaaa caggcctagg gaggtggcac agaagggtac agccgagctt 60
gaattcaaac tgaacctgtg ctctctgcat cacagtgaga tgacccagga ggatatcatg 120
ttcagcctgc gggcagggtg gggcagggca tgagcatgga cccctctgcc agctttgcct 180
ctgtggtcct cacctcccac atctgcatcc agaggaagaa ttatgcttgc atttgctgag 240
tgcgttatac atcatctcct ttaattccca ggtcctagcc aggtactgtt atttgtcccr 300
tgttacagat gtggtgacga gctcacttgc tgacttttag tagtggaacc aggatttgag 360
tctgtgtgac tctctatcct gagttcttaa caaccatgca tttaaaaaaa aaatttatat 420
attattgctt atcttgtaca cctcatttat tcactcattc atttggtcat tcattcattc 480
aacagatatt tgagtgctag attctgggca ctggttgtga cagggtgaga tgggacagtg 540
agtgtgaaag actttggaag cagagtctct ccccagtgtg gggttagggt gtagcctgg 599

<210>159
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>159

cagctttgcc tctgtggtcc tcacctccca catctgcatc cagaggaaga attatgcttg 60
catttgctga gtgcgttata catcatctcc tttaattccc aggtcctagc caggtactgt 120
tatttgtccc gtgttacaga tgtggtgacg agctcacttg ctgactttta gtagtggaac 180
caggatttga gtctgtgtga ctctctatcc tgagttctta acaaccatgc atttaaaaaa 240
aaaatttata tattattgct tatcttgtac acctcattta ttcactcatt catttggtcr 300
ttcattcatt caacagatat ttgagtgcta gattctgggc actggttgtg acagggtgag 360
atgggacagt gagtgtgaaa gactttggaa gcagagtctc tccccagtgt ggggttaggg 420
tgtagcctgg tcatggtcat tgcagattcc agaacgtttg tgtaacaaac actcatatgg 480
tgcatactaa gtgccggaca ctgttcttgg agttttgcag ttagaatcac ttaatccctg 540
tgacaaccct gggattgtta tccccatttt gcagatgagg aaactgtggc cctgagaag 599

<210>160
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>160

ctgagtacag gcaaaagata ataccactca cccctgccct catgggctct tgcctggctg 60
cagaaggcag atatcatctc gtgaggaaat agggcagata tcatctcatg aggaaatagt 120
catttaacaa atatttattg agcgacttac tgtatgctgg gcaccgttct agagctgggt 180
attcattcgt gaaaagaaag agacaaaatt cttgcccttg tggatcttct attttcatgt 240
ataaacataa taaatatgta aaaaaaatag aaggtactaa gtgctgtgga aaaatagagw 300
taggtaagga agatcgggag tgtaggagag ggacaggttg caaaggtggt caggcctcat 360

gaaggtgaca cttgagcaaa gacttgaggc atatgagtga gccatgcagc tgtctgcagg 420
aagagcattc cagataggaa gacagccagt gcaaggccct gaggcaggag ttccctgggg 480
ttttcaggtg tgctccagtg tggttagaac agagtagagt ggaaatggag gtataacagg 540
ggacaggtca gagaggtaat ggggtccggg ccatggggag cttgtcggcc attgtaagg 599

<210>161
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>161
tggagtaagc aaaaagacct catttgactg ggtgcggtgg ttcacgcctg caatcccagg 60
actttgggag gctgaggcag gaggatcact tgagcccagg agatcaaggc tgcagttagc 120
catgttcacg ccactgcatt cctgcctgga caacagagca agaccctgtc tcaaagaaaa 180
aagaaaaggt ggaggtggcg tggggagctg gatatgtacc ttcaccaggt ccaggatctt 240
cctttaaaat gcatactttt tgaggtgagg gctgatcaca cagtctgata ataactggay 300
ttcacccaac attggccact ctgcttggag ggcctgttgt accctacaag ccaaaaattg 360
cagaccagcc tccttactcc tacactgatc gtgtccacta gcccccaact caatcaaccc 420
ttctttatcc ccttccaaca tcacataatc ccccagcccc aagccctgca gaggggccaa 480
gagcccaagc ctgcaggcct ggctgctgac gaaatgtccc ctgggagagc tgcccagaga 540
aggagccatt gttccttcct ggaaaaacat accagctatg ggagggggtc tgctattcc 599

<210>162
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>162
tctagcccat cccttcctgc ccaccctgac tcctgccagc ctgcatccac ctggctctgc 60
ccatgaacct tcagggacac actccaggcc agaagcccag ggctctcttg gtggtttaca 120
aagaatgctg actgcaggga tgagaggaac ggagggtgtc tgggggctgc tgtccagagg 180
cctggggagt aaggactcga gggagtgcct ctgtcaggaa attacatggt tcactcattc 240
ctgcctccag gtctttgttc atgctgtttt ccctgccgtg gacacccttt cccgctctcy 300
gattctctaa atcctgcccc atctcccaga tcttgttcat gtccaagctt ttccaggaag 360
tcttagcagc tcccacaccg cagagctcga gatgtaagct cttgctgcct gacttccctg 420
accccacacc tgggcccagg acctaacacc caaggagaat ggcaaagggt tttggggtat 480
gagaggatgt ttggggtgtg aggaggtctc tgggcattag cagtggccaa cctgatgctc 540
tcaatgtcat gctcttcctc cctccccct tctctcccac tgcccactcc aggtctccc 599

<210>163
<211>599

<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>163
agcctgcgcg gccctcccag ctccccgggg gcctgtgggc agcaggggga gccaaagccc 60
ttccttccaa gagctcttta cataagtgct tggaaaggcc gggccttatt agagtgtctc 120
agtctctgtg accctgaccg caggcaggca gctgggccag cgtgcacagg aagctggaca 180
gagcgttccc agaaaggcca cgggactgac gcctgtgggt ttccatcgtg tttctggagg 240
aaaaaggagg cttaaaaaaa aaaaagtact gagttagaaa aaacaagaaa gtatttccar 300
acagtagcag ctctgctaat ggcctagaaa acaatctggg actagggcat ggggaggggа 360
atgtgctgag actgtgccct gggtgggtgg gagtccatca aacccctcct tttggagctg 420
ggctgagggg gtcggaactt tctcttgagg gaaatgtagg cccatgcctg ccctgccacg 480
agggatctgg gctgtgggag ggacgccctg gctgaggagg ccacgggggc ctactttgca 540
gcccctcatt gacccactgt ctttccttcc tcagatcctg atctccggga gggacagat 599

<210>164
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>164
aacaaaaaaa ccataggtgc catcttcact cctgacccag cacctccttc tgggctgcac 60
agaccaagag ggtctctgct ggtacactgg gcactggtgt gcaggaatcc acctgggctg 120
taagggcctc aagtcacctg cccagcatcc ctccctgtcc tcttcttgct cagccccagg 180
gctggggagc tcactgcttc tcgagacatt tgctgttaga aacaccttga ggtgaaacag 240
acccccaccc cctgccccgc agccttccct tgggctggtc ctcggggtct actaagtaam 300
tgactctggt ggatgtgact ggacagcagg aaggacagag acagcagagg cgacacctgg 360
cagggggcac agctgtggcc ctgactctgt ccttcagtgg gcctcagtct ccctatctgt 420
cctgaggggg ctgagtgtct tgctagtcct tacctggcag agaagaaggg gcaggggaag 480
agaagagagg gaggggagga aatgggaggt agaaggaggc tgggtaggga gtgataggca 540
aagtccagcc tgggggaagg tgggcaagca gcagggggac tgcctcagaa ggggagcag 599

<210>165
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>165
ctgtcctgag ggggctgagt gtcttgctag tccttacctg gcagagaaga aggggcaggg 60
gaagagaaga gagggagggg aggaaatggg aggtagaagg aggctgggta gggagtgata 120
ggcaaagtcc agcctggggg aaggtgggca agcagcaggg ggactgcctc agaaggggag 180
cagggagcca gcagaggcac tgctagggct gcagcctggt gagggctggg gcgttatctg 240

gcttggagga tgccacagag agaggcctga agtgggggta ctggacctca aaccagggcy 300
ggcctgaaac ccttggaagg gcctgctaat agagacagag gtgccctggg cccttggcag 360
ggcggggtgg gctctgaaag ccagcccaga cctgacccct ctgcggccta ccatcttggc 420
cacagccttg accttctccc tccccctgca cctcagatgc ccacaccccc tgtgcattac 480
actgtgcgct cccacccagg gcagcagccc cctgcaggga gggcccaggc taaaatccca 540
cccattctgt ttcctctcct tccactagaa tcccacctgt tttgagaagt tggcagggc 599

<210>166
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>166
agtccttacc tggcagagaa gaaggggcag gggaagagaa gagagggagg ggaggaaatg 60
ggaggtagaa ggaggctggg tagggagtga taggcaaagt ccagcctggg ggaaggtggg 120
caagcagcag ggggactgcc tcagaagggg agcagggagc cagcagaggc actgctaggg 180
ctgcagcctg gtgagggctg gggcgttatc tggcttggag gatgccacag agagaggcct 240
gaagtggggg tactggacct caaaccaggg ctggcctgaa acccttggaa gggcctgctr 300
atagagacag aggtgccctg ggcccttggc agggcggggt gggctctgaa agccagccca 360
gacctgaccc ctctgcggcc taccatcttg gccacagcct tgaccttctc cctccccctg 420
cacctcagat gcccacaccc cctgtgcatt acactgtgcg ctcccaccca gggcagcagc 480
cccctgcagg gagggcccag gctaaaatcc cacccattct gtttcctctc cttccactag 540
aatcccacct gttttgagaa gttggcaggg cctgtgttag ggaagcacct gataaccaa 599

<210>167
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>167
tctggtttaa attttcattt ccctagtgac taacaatgtt gagcatgtgt tcatgtggtt 60
gtttgccagg atatctcttc tttgatgaaa tttctgttca gatcctttgc ccatttttaa 120
ttggcttgtt tgtctcatta ttgagttgga agaattcttt atctattctg gatacaagtt 180
attcatcagt gatatgtttt gcaaatattt tttcccaatc tgtcgtttgt cttctcattt 240
tttactagta ccttctaaag agcggaagtt tttaattttg ataagagcca atttatcggk 300
tttttttcct tttatgggct gtgtttttttg tcctatctaa atcttaactt aaacaatgtc 360
acaaagattt tctgtaagca ctgcaataaa tggtatccca tgagttttta ggactaagtt 420
ctaatttttg attttgccca aatttctatc taagggatct agggagtcat gccctacaaa 480
tcctaaattc tcatcagatg ggttttattt atatattgtg acttactttt caatctgact 540
ctggtataac attacgagac aaggaaaaaa tatttaaccc caaaatatat ttccctgcc 599

<210>168
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>168
gaggtgggat gatcactgga gcccccccag aaaagaatgg gaatgatgtt cccttgtggt 60
ttttctatat cctaagagga aataaaacac tcttctcttt cacttttaac atatgcaaat 120
gagtgactct aaatgccttc tagggcaatg tctcatggct tacagtgcct cgtggttttt 180
ctcatttctt tcatgattgc agctgtattt gctaccactt gtgcagctga catttaccaa 240
gcccttactg tgttccagca tgctttcatt tagaaccatc cctgactcct cttttctcty 300
aaacccacgt tcaatttgtc agataatcct gttggcccca tgttcaaaat ataaccagtt 360
cctttcaaaa ataaaaatgg acttatcata aaacccggca attgcactgt catgcatttt 420
tcccagagaa atgaaaactt attttcatgg tggaacttgt acacaaatgt tcatagaagc 480
tttatttata atagccctaa accagaaaat actcacaaac tatggtatat tcataccaca 540
ggatactatt ctgctgtaga aggaatgaac tattggtaca agcaacaact tggatgaac 599

<210>169
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>169
cagctgctgt caggctgttt ctgtgggtcc tgtctctcca gtcaggaagc cagcagggca 60
gggcaggcct ggctctcctc ctggaatcac accgtgcacc cagctcagcg ctgggcactc 120
agctggggac cgggatggac aaagccttgt ccagagaacc actgtagggg agacgtgcat 180
ggcagccgga ctcagcctcc tgcagcctcc attcatgggc tcttggctgg gcctgaaatt 240
tgttagggcc tcaactctct gtggtgcaga tgaacacctc ctcctccaag aggcccctcr 300
ggcttggtgc caggcttggg actgggctct ggaaagtcag ccaaggctgc tacttcaagg 360
ccctgaggac agcctccagc ttcatggcca tagccaggtc gcccttcacc ttcagccgtc 420
cactcatgta ggcccccagg ggccgcagct ctctgcatag cagggcccgc aggtctgcct 480
cggccatctc caccaccaca tcagggatgc catcaggcac cccgtgtccc actcttcctc 540
gtcctgtggg gcaaaagaaa accgagtgtc agtaggggaa tggaggaacg tgaaggaga 599

<210>170
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>170
attgagaaat gaaggcccag agaggcaaag aaacctgttc aaggtcacat ggcatttgtt 60
tctgtggcag ttttagaact aggatataag gccatttaag gacccccttg cagaccacac 120

caaacccaga ggttttctag agagggactg ttgcctaggg ctacacaaag ggcaaggcct 180
ccttgggctt ccaccttccc ccagctttca cgtgcgatgc tgaactatag ctccatggtt 240
catccttttc ccactgtacc accccttatg gaaaatgagg cctgaattcc tattatgcay 300
taccagctgg gctaagttgg gtgttttcat ttctaattta ttctaaccca aagagaagat 360
aatttggcaa agacatctgc gtgtacctta aagccagtgt ccagatccca ggacttagga 420
gtttgggact tgcttctacc ccctactggc tcccagtatg actttagaca agcccaagcc 480
ttagtttcct cccctgacca atgtgaatga atggttcttg cctagcccat tacacaaagg 540
ggtaataata tttagggaaa ggggacagag gataggcaaa tttattcatc aatgccaaa 599

<210>171
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>171
aagagctatc ttttctgttt caagtgtccc ccgtacccca ccacctacaa ccctaaatcc 60
ctggtgaatt tccactgctt ttgcaggtcc cagctgtggg ctctcctttc cagaatgtct 120
ccgtttgcag gcttgctctt ccattacatc tacggctctt agaaagcagg ggctgcgtgt 180
ggctcatctt tgtacgccca gctcccggca ggacgtggca cgaagcagtg ccagtgtgaa 240
cggatgaatg gatcaaagcc gggagcaggg ctgccccccct gcagctctgc cctacctcty 300
ccgctttacc gtaagtcagc ggtaggtctg cagctctccg cctctacctc ctccccgctc 360
tgggcgtgtc tttaaaaccc acagtcggcc tctctgcccc ctagaaccgc ccccagcttc 420
tgtctcactt cctctccaga ggcgggccct gagccggcac ctcccctttc ggacagctca 480
agggactcag ccaactggct cacgcctccc cttcagcttc tcttcacgca ctccaagatc 540
taaaccgaga atcgaaacta agctggggtc catggagcct gcacccgccc gatctccga 599

<210>172
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>172
tcaggtaatc cacccacctg ggcctcccaa agtgcttgga ttacaggcag aagccaccat 60
gcccagcccc atatcgtttg tttttaatga aatgcttcta ttttacatgg tagtaactga 120
gtctctgcaa tgaaagatca agatggttgg cttccatcct tctagttttg gttccatgtc 180
aataggactg taaggttcac cactggtctt tttactttaa catcactttt cccaagtttt 240
gtattttgat tgagctctta attggataga tattatcaaa aagcaatttt ttttttccar 300
gaaggacttt tttgttctga attccttgag tctcttggtg ttgagaatgt ctttgggtta 360
ctctgatact tgaataatat ctcggctggg tataatattc ttaggtcaca atcactttca 420
caattttgta gacactgctg cattatcttc cagcatcaaa tgttcattag gacagctctg 480
gggtcaaact gacttgcttt ttctgtcttt atgcctaaag atattttttta ttcttgaaat 540

ttattaattt aaccaagctg tcttggtgtt taacattttg tatcaaatta ttctggaac 599

<210>173
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>173
cctcaggact gctgacccta tatctaacca tacatctgac aaccatagtt tctcatggct 60
ggaaggcact aatatgccat ctaatgctgg aattccctct gcagcagccc tgatctgtgg 120
ccgactgtct accccacatc taaccccac tgaacctggc tcatggccca tcaagagcaa 180
ctttggcatt taggagccta gagtcagagc cagctagcca gccaaccctt ctttaatgtc 240
ttcctttact tcctctcact gaaatttcca gtccagccac ttgctgtccc tcactcagay 300
gctctccctg cacacacagg gacagcagga ctcacaacct gcctgacctg ctgggcccca 360
ccaccacccc ttcagacctc aaacccatct caccaggtca acgtcaatag ggtccctggg 420
agtgctggca gcctctgggc tggctttctt ggatacagct gcatctgtag aacacaaaga 480
aggtcacagg caggtcaagg acatgctggt aagggacatc ctgacctggg acagtgatag 540
agaggaggtc cctgttgctt ttccaggata cctattttcc agggcatccc aaagcactg 599

<210>174
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>174
tcaaccatcc tgccaatgcc caggaacatc ctgcccagct gcaaaggggc atcagcccac 60
cccaccggat acgaggggct gtgcgatccc gcagccgctc cctccggggc tcctcccatt 120
tatcccagtg gctcaacaac ttttttgccc tccccttctc ctccatggct tcccagcttg 180
acatgtcttc cgtggtgggg gcaggggaaa gcagagccca gactcttgga gcaggtgttc 240
cccctgggga ctctgtcaga ggctccatgg aggcctctca agtccaagtg cctctggaas 300
cctctccaat tacattccca ccaccctgtg ccccagaaag gccccccatc agcccagtcc 360
caggcgcccg tcaagcaggc ctctgagagt gctacccttc tcttgtaacc ttgcagccaa 420
cacccctgcc cggcccctga gctgcctcct ccagcccatg ctcttacagg ccctgcacag 480
agtagcactc attaattctt ggttaaggaa tgaatcaacg aatgaatggc tatgcatgga 540
cctctgggca gggagacctg ggtcttctct ggctgagagg ggaaggctaa ggcatggct 599

<210>175
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>175

gagagccaga ggaccgctgc ttttgtgtat gtagctttaa gacacaggtt ttaaaaattg 60
ttataggagt cccaaacttt agaaaatata tattttaaaa ccccaacaaa ttaggtcccc 120
cctatgcatt tctcacccaa cttctgggcc ctttccagac ccctggtgcc cccagagtac 180
acccagcacc accactgcaa attcctactc cccagcttgg agggggtggg gtgatattcc 240
caaggtgatc ccggctccca cctaacccat cctccccagc tctgcagctt atatccagcy 300
ttgcagtgag gaaagttgca gaatactggt ctgctacatt actactttcc aagtgtatca 360
gggcatttag gaacccctcc cttgagcttc acctgtgtcc tagggattca gtgagagact 420
gtttgtgcaa gaaggagcga gaggcagcag ggcatagtca tggggtggag cagtgagtcc 480
cccaggcctg gttgtggagt acctggggtg aggactttgc ttaaaaactg ccagagtggg 540
tcagcagtgc gcctgccctg ggcccctgc tttaggatcc aaagtggaaa agataggtg 599

<210>176
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>176
gcagtgagga aagttgcaga atactggtct gctacattac tactttccaa gtgtatcagg 60
gcatttagga acccctccct tgagcttcac ctgtgtccta gggattcagt gagagactgt 120
ttgtgcaaga aggagcgaga ggcagcaggg catagtcatg gggtggagca gtgagtcccc 180
caggcctggt tgtggagtac ctggggtgag gactttgctt aaaaactgcc agagtgggtc 240
agcagtgcgc ctgccctggg cccctgctt taggatccaa agtggaaaag ataggtgtty 300
tcacccactc ttgtgacaga ttactggctc cggtgccttg gtggcagcag caacaggagg 360
gggccaaggt gaggggcag cctgtggcag aagtggcagt ggtgacggcg gaggaaggga 420
ggcctgtggg gaatggctga tccaggggag gggccgtggc actggtgagt gtgcatctga 480
gaaaatgaaa cggaggtgct ggccaagagg ctggagctag gcagaagggc agcagaggcc 540
acaggctggc cgagtttatg gtccagttca ctcataacat gtgcagtatt cctggggtc 599

<210>177
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>177
acagaggcac taaggcctag aaaaaggaag cctcataatt tggtgaccta ggcagatcac 60
tctatgtccc cccatgcatg tgcatgttgt gtgtgtgtgc gcgcgcacac acacacacac 120
acacatgcac gcacgcagtc ccaccagctg tccaaagctc cttccataac cctatcttct 180
caacagcctc tctctcccag gacacccaca ggcttaacca agtcccacca ggagtgcccc 240
gagtttcctc ccagctattc cagcaggctg ctggggggaa tacagtgtcg ggaccaagay 300
agactctgcc cctcttggtg ggatggctac agcccacaac cacagctgac cacagcagcc 360
cccgactgcc tctctcctct cagagcctgt ttccgggttc agaccttctt cctccatctc 420

tctttctggg tctttctccc ttgcttcctt tctctacctc cagaaaggag gctgtgattc 480
tctgtttttc cctctctttc ctggtgtctc tctcatttct ctgtttctct ccagttttct 540
gtctctgctg ggcttgtccc tctcgctcca tcttctcatc aggatctttt tttttgcct 599

<210>178
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>178
tatcttctca acagcctctc tctcccagga cacccacagg cttaaccaag tcccaccagg 60
agtgccccga gtttcctccc agctattcca gcaggctgct ggggggaata cagtgtcggg 120
accaagatag actctgcccc tcttggtggg atggctacag cccacaacca cagctgacca 180
cagcagcccc cgactgcctc tctcctctca gagcctgttt ccgggttcag accttcttcc 240
tccatctctc tttctgggtc tttctccctt gcttcctttc tctacctcca gaaaggaggy 300
tgtgattctc tgtttttccc tctctttcct ggtgtctctc tcatttctct gtttctctcc 360
agttttctgt ctctgctggg cttgtccctc tcgctccatc ttctcatcag gatctttttt 420
tttgccttcc aggaaaagct gacgtggtgc ccctggtcag tgggagtgag gccttctggg 480
gtgggggagt cctggttgag cagccacagc tggggtgcgg ctggcgccct ggctaggggc 540
agcaggagca ggagcagagc gagaggcagc ggaatgggag gagagagggc tggacctct 599

<210>179
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>179
caggcaccct gtctggggca gggagggcac aggcctgcac atcgaaggtg gggtgggacc 60
aggctgcccc tcgccccagc atccaagtcc tcccttgggc gcccgtggcc ctgcagactc 120
tcagggctaa ggtcctctgt tgctttttgg ttccacctta gaagaggctc cgcttgacta 180
agagtagctt gaaggtaagc cagtggggag gagggctcca gggccagcgg cgggagcggg 240
aggcctgttg gacatagggg ctggttccct cttggtccat ccctgctggt ctgaggtgcr 300
tgggacaatc cctagcttgg agccgtccag gggcatctg cttcttccac aacccacaac 360
tgaggcccca gaaatcccag ctgcgtttgg gctgagcctc tggcctcacc caagtcagct 420
gagaggtcct ggcgggggtt tatttaggca gctgcctggc taagtttgaa cagaacaggc 480
cacgggtgtg attccacaga aaaggcctgg tgtctgctgc ggtcatggcc ggaggagcgg 540
gagagggcgg gtggagtgga tgggggtggt gtgcactgca caaggggcct cgtctgggc 599

<210>180
<211>599
<212>DNA

<213>Homo sapiens

<400>180

tacacgctgc tgcacaaccc aaccctgcag gtcttccgca agacggccct gttgggtgcc 60
aatggtgccc agccctgagg gcagggaagg tcaacccacc tgcccatctg tgctgaggca 120
tgttcctgcc taccatcctc ctccctcccc ggctctcctc ccagcatcac accagccatg 180
cagccagcag gtcctccgga tcactgtggt tgggtggagg tctgtctgca ctgggagcct 240
caggagggct ctgctccacc cacttggcta tgggagagcc agcaggggtt ctggagaaar 300
aaactggtgg gttagggcct tggtccagga gccagttgag ccagggcagc cacatccagg 360
cgtctcccta ccctggctct gccatcagcc ttgaagggcc tcgatgaagc cttctctgga 420
accactccag cccagctcca cctcagcctt ggccttcacg ctgtggaagc agccaaggca 480
cttcctcacc ccctcagcgc cacggacctc tctggggagt ggccggaaag ctcccgggcc 540
tctggcctgc agggcagccc aagtcatgac tcagaccagg tcccacactg agctgccca 599

<210>181

<211>599

<212>DNA

<213>Homo sapiens

<400>181

gttttcccag gggttggggc tcaccatggc taagaagtcc ccttactccc agaaacacac 60
gggccaatgc cactgggacc ctggcctctc agttctttgc cactgcccac ccagccaagc 120
tcccttccca gccactgaag gacaatagaa cccactggcc atgaggacaa gcttctttct 180
ttccctccat tcactctgga acctcatcac caccagaggg caggcgaggg aggactgaga 240
gcctcattgg ctgggtggga tatcgaagcg gcaagggcat agcccagtgg gagaggctgy 300
gctcctgaga cacagagggc agggttaggg aggtgagggc agggtggtct gtgcgatgtg 360
gcattgccct gggggtggga gcctggagga ggcaatggca ctggtgggtc cccttctcca 420
cctgtcacca ccccagggtg gccccagctt cccaaacccc attttggact ctggcatata 480
tctcccttcc acctgctccc cagcagggcc tggcagctgc tgtttgtacc cctaagctca 540
gctctgttgg gggtggggag accctgcact cagagagttc ccggtgggag gcaggcctt 599

<210>182

<211>599

<212>DNA

<213>Homo sapiens

<400>182

ccataggcct cctcccctgt gtccacacct ggggtttccc cctgagttgg tatcacagga 60
cgtgatgtgg ccccggggag agaacattag tgtggctgcc ctcacatggc caggatgggt 120
gaggatcaag tcataaccac ccttccaggg agctgctaag acttagggcc atggcttggg 180
gctcctggtg ctcactggcc ttgtggggga cccactgact ttcaagtgta gatgtggatg 240
tgggaccagg gttgctatgg ggcagtgggc tcagctctgg gctctgggat ccacaggagr 300

tgaacaacta ccggcgggcc atgcagaaga tggcagagga catcctgtct ctgcggagac 360
aggccagcat cctggaagga gagaaccgca tactgaggag ccgcctggcc cagcaggagg 420
aggaagaggg gcagggcaaa gccagtgagg cccagaacac gggtgaggat gtgcaggcca 480
ccaagggcac ccgggcttct gcctgggccc aggctccagg ttgtgcaata gggtggctgg 540
gagcttctcc cagatgtgca tgctgctgga ctctggcaaa taggagcccc tcgcccaca 599

<210>183
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>183
aatatatatg ttggggaaat aaatgaatca agatctgaat aatgagcagg cattgtatga 60
ccttcattgt ttctttcttg aatattaaga cactatcaca aaaaggacaa ctctacaaat 120
atatataaaa ttcataaaat tcctattata tcccagcagc tggggcaaag aaaaaaaaag 180
aaaaaaattc cagtataatc ccaacagttt ttttttcccc aaccacccca gatacatcag 240
acagatggta tacatctctt cgtgactcaa tctgctgaac gatgcaactg tcacagtaty 300
caacaggttt ctttttaatt ggattaaatt atctgatgat ttatttggaa agaataaagt 360
acttgtaaat agccaataaa tgtagaaaga agtacagtaa gggtgcactt ggcttactag 420
atctcagaag acactataaa gataccacaa tagcatcaat ataatattgg cctgggcata 480
gacaaataaa ccagtggaat agaaaagaga atccaggaat agatatctgt ttttaagaac 540
ataaaatgtg aacagtgcaa ttttaattca gtgggatatg gatggattat ataataaat 599

<210>184
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>184
ttatgaaact tttgggcaag tttccaacct cttaggtctg tttcctttct gtcaccagcg 60
ggtccattga agtgttcttg tgctgggctc tccaactctg actttgtgca actctgtgtg 120
gagcctctgt ggtgtggatg gatgtcagca accattgtgg aagttcaggt ggtagctcaa 180
gggttggagt aagccgtagt gctgccaagt cagattctgc agagaaaagg agctaggact 240
tacttacctc tgtggctctc ggacttggac ttggctgggc cagttcatgc cttggtatcr 300
gggtgtcctc atcaccaaca atgtatttta gtttttctgc cacctttggt aggaacatct 360
atttctggga agtcttcttg atcattgcat ggagtgattc tgtgcttagt ggaaaggtgg 420
gaccgctgcc ctctcttcct cccctgctct gcccgctttc tacagcttaa tcagagaagt 480
gtcctttagc tcttttccaa gccactgagt ttgaattgat ctccgctgct agcaagaggt 540
gggaaggctc tttctggttc ctgctaaagt tacctgacag cggaaggtgt gcatctgat 599

<210>185

<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>185
tcctgtgact ggtccaccca cctggtgtga tgtgagggcc acagagtcat ttgccaccaa 60
aacttcccat ttcaccctct gcctagaacc ccgttagtac cccgtagtta ggactctgat 120
gtttcaggcc tgctccttcc ttccctccct ccctcctttt cccctttcct ttctccttca 180
tacccttgca ggcagtctga gcatacagga aatgttaaaa ggtagttaag agagcccctc 240
caacttcccc aaaccccttc agcaggaggg aagaggcaga gatggttgcc tgtcccaccm 300
cctttcaccc tcaggggctc tggttccaca atgcagattt cagggaaacc ctgcccaagg 360
agcctgcagt cccctgctcc taccttctac ccacccggac agctcaggcc cagttgccag 420
caggaagagg gtgccaagag aacaagtgac tttcccaagg ccagctggtc cccaggaagg 480
aactggggag ggtgaccagg gtttgcagca tggaggatct cctcttccct caacagccag 540
atggttcctc ctcagacacc ggaggcccca ggcaggcgct aaggacacct gggacatgc 599

<210>186
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>186
ttgctcggca ctgcgctgtg gctcgtgtcc ccgtccttca ctctctcact tgctcggcac 60
tgcgctgtgg ctcgtgtgtc tgcctctcat cccttgtgct gccttcacat cccacagatg 120
agggaatctc gctgggaagc tgacaccctg gacaaagagg gactgtcgga atctgttcgt 180
agctgtgagt cctgccctgg ggtcgatcct ccatccaagg aggggtgagg gctgggggcc 240
ctgggttctg cctcccttac caaagacctg agactgaccc tcccccattg tccccctcay 300
ccccgtagct tgcacccttc agtgacccta gaagaatgat tggacagatg tgagccatct 360
ggagcagagg ggcactaacc caggctgacg ccaagaatga agtggcccac tgcagccctg 420
gcgagcaggc ttcttggatg gacagtgctg agacccccat atcccagagt ccccagcctc 480
cctcaggtta ctctgcaccc cacagatggt ttgatggctg tgctgtatac tggaggggag 540
ggcaggactc tgggagaaca gcacttcttt catgagacct ttgttactcg gtggttact 599

<210>187
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>187
tccttcctgc ctgggctggg aataagcctc tcacaggttc tggtggacag atctgttccc 60
caggtcactc cagtggtctc caggcttcca gagaaggctg gttgcctcaa gctcttctct 120
gcctcataaa cggatccaga gaaggctggt tgccttaagc tcttccctgc ctcgtgttcc 180

tgagaaacgg attaatagcc ctttatcccc ctgcaccctc ctgcagggga tggcactttg 240
agccctctgg agccctcccc ttgctgagcc ttactctctt cagactttct gaatgtacar 300
tgccgttggt tgggatttgg ggactggaag ggaccaagga cactgacccc aagctgtcct 360
gcctagcgtc cagcgtcttc taggagggtg gggtctgcct gtcctggtgt ggttggtttg 420
gccctgtttg ctgtgactac cccccccct ccccgaaccg agggacggct gcctttgtct 480
ctgcctcaga tgccacctgc cccgcccatg ctccccatca gcagcatcca gactttcagg 540
aagggcaggg ccagccagtc cagaaccgca tccctcagca gggactgata agccatctc 599

<210>188
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>188
aatcacttga acctgggagg cggggagatt gcagtgagtc gagatcactc cattgcactc 60
cagcctgggc aacagagtga gactccgtct caaaaaaaaa aaaaaatcag ccaggtctcg 120
tcgtgggtac ctgtggtccc agctacactg gaggctgagg caggagaact gcctgagccc 180
aggaggtcga ggctgcagtg agccatgatt gcgctactgc accctggcct gggtgacaga 240
gacagacccc atctccaaaa aaaaaaaaaa cagtaagtga gcaaggtaca ctcaggccty 300
gcttcctgcc accggctgca atgtgtggaa cccttcagaa aagcaagtct gagtcacctg 360
gccgggcatt caaggccttc caggacctgg caccaatcct ctaaaggaat ctaccctcaa 420
aatgggacac ttactatctc ctcgcacctc tgtgtagtct ctccatacac aaaccattcc 480
atgccaagca ctgggctagg gaaaccaaga aagaaccttg attcctgcct ttgagaagca 540
aatagtacag agaatcacac agaagccagg gcaagaggtg atggcacatg atcagcact 599

<210>189
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>189
cccccacctg aagttgggtg gtctcttact cggtgtggct gtgtctgcgg cttttatagg 60
ctcagaatgg cagagtacat gctgattggt ttgtgagtat gcaaaaaagg ctaaaacaaa 120
ggcatcactc aaaggtgggc acaacagtgt aagaaaccaa ttagggaagg gtaggtatat 180
gtaaaatagg tgaggggtgg ggatcaatca gaggaaagtg caccaaagtg gaagagaggt 240
tctcactcca gtccgtggat ttacccagga cttgtagctt ggctttcagg ctttaaacts 300
tctttggttt gaaggttggt tttcaccggg gacctgtccc tgtctgccta ggatttgtct 360
gcctcctgcc actctcataa caataaaagt tagctgcagc caggtgcggt ggcttacacc 420
tgtaatccca gcactttggg aggctgaggc cagtggactc cttgggctca ggaatttgag 480
accagctggg ctacatggca aaaccccgtc tctataaaaa atacaaaaat tagccaagtg 540
tggtggtgtg tgcctgcagt gccagctact gaggaggcta aggtgggaag atcacttga 599

<210>190
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>190
gttatttgtc tgacaaccat ccttacgatg gtaatcctgt gagtgcctga tggacatcta 60
tctttgtgtt tttctcaaac catggaaggt tgagaggaat atacagtatc tgggggctga 120
cttactctac tagctaggag catcacagca gagagatagg acagagacca gagtcatgcc 180
agcttggggt cttgggaaga gaggcagatg gttactctgt tctggaatgg gactctgcag 240
ctctatgcag tggccaacat tctgagcact ttgtgcaaat gcttgtagag ctcaagaacr 300
tctccatcca gaaccccttc cccatctgca gagaccatgt ccaggccttt cttgtgtctg 360
cagaggtgaa gtgcacatgt ggaaagggat caaatgtagc acagtgtaaa gaaagacagc 420
aacacaggta gagggaccca gtgtgtgctg ggaggtggct gtggaaggta agtatagacc 480
tacatctctg ttggggaggt ggtcagggca gaatggcctg ggtgtttagc agcttctagg 540
ggtgagggtg gcaggacccc aaaaccaagg ccctctgcat cgttgttgta ataatcagc 599

<210>191
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>191
agcaaaagaa acaggcccca gaagttaaag aaccttgtga aggtgacaca tctagaggca 60
gtgcttgcgc tgatccatct gacgccaaac cccaccttct ttccaacacc aattggtgcc 120
tgtgacattg gacaggacct gaccctctct aggcctcagt ttccacattt aaaaatagag 180
ccaatgtcac tactcattgt acagtgaggc aaataggcgt tgaaaaggag ggtgaaagtg 240
cactctgagt ctgtgtgtgg taggctatgt gtcagggctc ttgacttctc tagcccccar 300
gggatgtgct tgtgactggc tggaaagaaa ctccagatcc ttgtagaact cccaaatctc 360
atgaggctgt cccttgacta acttactggc ttcaataggg taggtcaaca gtgtgcaacc 420
tccgagctcc cagggccacg cagaccgttg ggtggcacta tgccttgggc aagagaggtg 480
aaaaggaaga atttagggct gaagttttca aaaatcaaaa gcacaaagga atccttacca 540
ttttggtaga ttccccccac tccccatgat gttagactgt ttttgcctcc agaaacagc 599

<210>192
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>192
ccaggaggcg gaggttgcag ggagccgaga tcgtgccact gcactccagc ctgggcaaca 60

gagtgagact ccgtctcaaa acaaacaaac aaacaaacaa acaaacaaaa actatctctg 120
ctttcttgaa gtgtggattt agccaaggag ccaaaaaaca aaaaaacata gcagtggaaa 180
tttactagtt atagggatag tcttagatat atatttatgt gtgaatatat attatctgta 240
tagataacta ggtattaatg tcacataaga tggtgtgacc acacacacac acaaacacay 300
gtgcagagag agggaattca gccacgtggt gtaggttggt taattacttg agataaatga 360
gaagcaggca ggtctgtgct gagctgtgtc atcagtgaag atcacacttg gaggtgacat 420
tgaagctgat tcctcaaaga accacgaagg aggcacgtgg agacccagac agggaacatc 480
agaggctcca gaaagagcag gtcccagaaa agtctcagcc tgttcttcag aaaggaatga 540
ccactttgtc tgtggggtat agtgggaggc agaggaggag atggagctga gattcaggg 599

<210>193
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>193
gaactgtgtt aattctctgg aaaccatctg acatgaaaat cagcttcatt aatatgtttg 60
ggtgccctag cttgtaaatt agctgaaggc tagaagtcat ttatatagaa ttttcttgtt 120
gacaccctag gcttagggga ctggttgtct gtggggatag atcaaattgt gtacctttcc 180
aaaacaggtt ttaatgatgt ttaaaagtgg tcactgagat agtcttgagg atgtgctatg 240
cagtagccaa gccctcttac ggtgtgttcc tctcttagtg cccctttcct ttcctacctr 300
ttcttccctt gcagtggtgt attagccttg gacattaaaa catttgcttt gtaaatttgg 360
aggcattctg attaaacagc tgagtaaaac aaatcctgct tgtcttagaa gcgccataat 420
actagaacca gctgctggat aaagaggttc tagatctggg tgacttctag tatagccagt 480
ccagactgca gtattaggga aattgaatta atattagctt gaaatttaga tgtcttctct 540
cctagagcca tgtaagggat tgttattaaa atcagttttg gtgaagttct aatactagt 599

<210>194
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>194
aacttggact ttaataaaag ggaaatgagt ttgaactgaa attaggtatt tgtttcatgt 60
gtttgcatta ataagcagaa aattaagtgc tgtattggtt tcatggtttt gctgccctct 120
tacatgctga gagaactgtg ttaattctct ggaaaccatc tgacatgaaa atcagcttca 180
ttaatatgtt tgggtgccct agcttgtaaa ttagctgaag gctagaagtc atttatatag 240
aattttcttg ttgacaccct aggcttaggg gactggttgt ctgtggggat agatcaaaty 300
gtgtaccttt ccaaaacagg ttttaatgat gtttaaaagt ggtcactgag atagtcttga 360
ggatgtgcta tgcagtagcc aagccctctt acggtgtgtt cctctcttag tgcccctttc 420
ctttcctacc tgttcttccc ttgcagtggt gtattagcct tggacattaa aacatttgct 480

ttgtaaattt ggaggcattc tgattaaaca gctgagtaaa acaaatcctg cttgtcttag 540
aagcgccata atactagaac cagctgctgg ataaagaggt tctagatctg ggtgacttc 599

<210>195
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>195
caaaaaaccc aaaccatcac ccaaagggga agggaaccaa atgactgctt tgtgtaaatt 60
cttttttttt tttctgagac agagtctcac tctgttgccc aggctggagt gcagtggcgc 120
gatctcggct cactgcaagc tctgcctccc gggttcacgc cattctcctg cctcagcctc 180
ccgagtagct gtgactacag gcgcccgcca ccacgtccgg ctaatttttt tgtattttta 240
gtagagacgg ggtttcacca tgttagccag aatggtcttg atctcctgac ctcgtgatcy 300
gcccaccctg gcctcctaaa gtgctgggat tacaggcgtg agccaccgcg cccgtgctat 360
gtaaattgtt tgaaatgtac aaaactgtta ccttttgctc atctagcctt attgctatag 420
cagtggtttt caattaaggg tgacttcatc cctcaggaga cactgggtaa tgcctagaaa 480
catttttggt tgtcatgata cgaatgtgtg catactggct cctagcaggt agaggccaaa 540
ggtgatgcta aacaccctac agtgtaaagg acagtcccct acaacaaaga attatctgg 599

<210>196
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>196
ctggatagct ataatgtgaa agaaccataa cttcaatgta cacaaatagt acttgatata 60
ttttgttcaa tgcattaaat tttgagttga ctatatatgt tgtggcagca aaaatattga 120
acaggtcaaa tgaaatacat cgtatacatt gatacagaaa gatatatttt aaattaagca 180
aataaaatca agtagaacaa aaagtattac ataggcatgt ttatactttt ctccctaatg 240
tataatactc gcttgaaatt attaacagtg gttccctctg attttaaatt aacagtgatw 300
atcatgggac gtaaaaacta ctttatatac ttccatattg tttgaatttt tacacataac 360
cagagtatta attcctaagt aaaaatgtcc caggtgggca tagtggggca cacacctgta 420
gtgccagcta ctcagaggct gaggcaggaa gattacccga gcccaggagt tcaaggtcgt 480
agggtgctaa caatatgaca gaacctgata agatagccat tgcattccag cctgggcaac 540
acagcgacac cccacttcta aaaactaaga ataggccagg cgcagtggct cacgcctgt 599
<210>197
<211>599
<212>DNA
<213>Homo sapiens
<400>197

ttgaagagat ggggtttcac aatgttggcc aggctggtct caaactcctg acctcaggtg 60
atccacctgc ctcggccttc caaagtgctg ggattgatta caggcatgag ccaccatgcc 120
aagccagagt ttccaaataa ggtatcaggg attaggactt caacatgtct tggtgggggg 180
gcacgaaatt caattcatag cacctataat attcaggtgt cagaaacaac actggaatcc 240
tcaagctgaa tatacaaacc caattgccat ggtgacccta gcttctccaa aggcaggggy 300
acccaagggc tcagatggga tgagaagctg tggaagagat aggggcagct ttggccattg 360
gttggatggt taagaattgt aatgtgacat cagaacagtt cagaaacctg gctcagaaag 420
tcttttgttg gtttgaaaga gtggagtgat catggctcac tgcagactgg acctcccaga 480
ctcaagcaat cctcccacct cagtctcctg agtaactgaa ctgcaggcac acaccaccac 540
atccaactat ttaatttttt tttttttttt tttttttttt ttttgtagag atggtatct 599
44

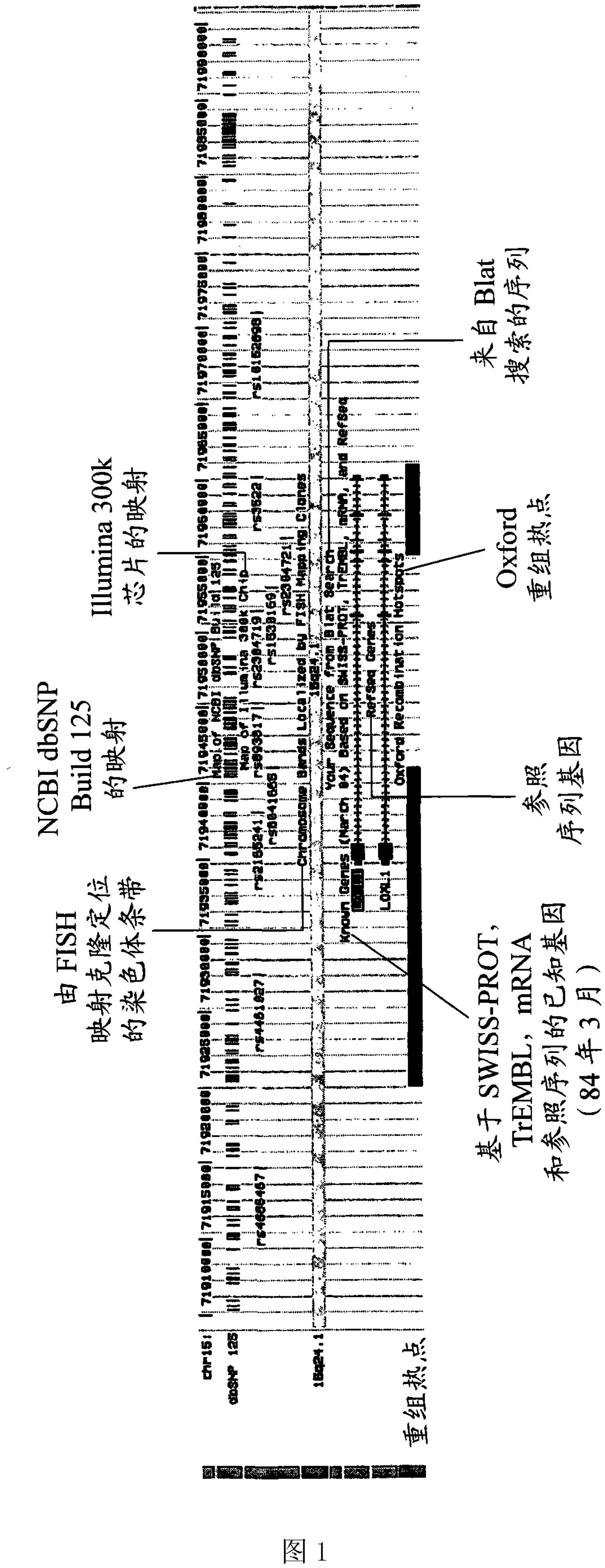
NCBI dbSNP Build 125 的映射
Illumina 300k 芯片的映射
来自 Blat 搜索的序列
Oxford 重组热点
参照序列基因
由 FISH 映射克隆定位的染色体条带
基于 SWISS-PROT，TrEMBL，mRNA 和参照序列的已知基因（84 年 3 月）
重组热点
chr15:
dbSNP 125
15q24.1

图 1

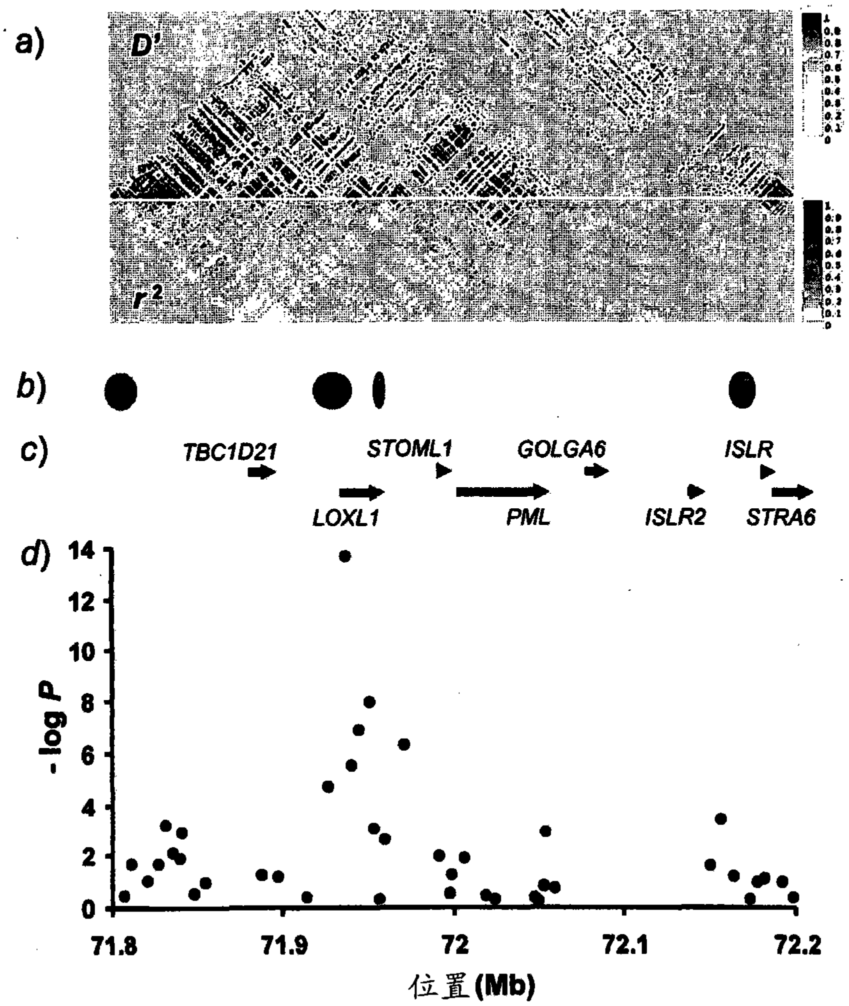
a)
D'
r2
b)
c)
TBC1D21
STOML1
GOLGA6
ISLR
LOXL1
PML
ISLR2
STRA6
d)
- log P
14
12
10
8
6
4
2
0
71.8
71.9
72
72.1
72.2
位置(Mb)

图 2

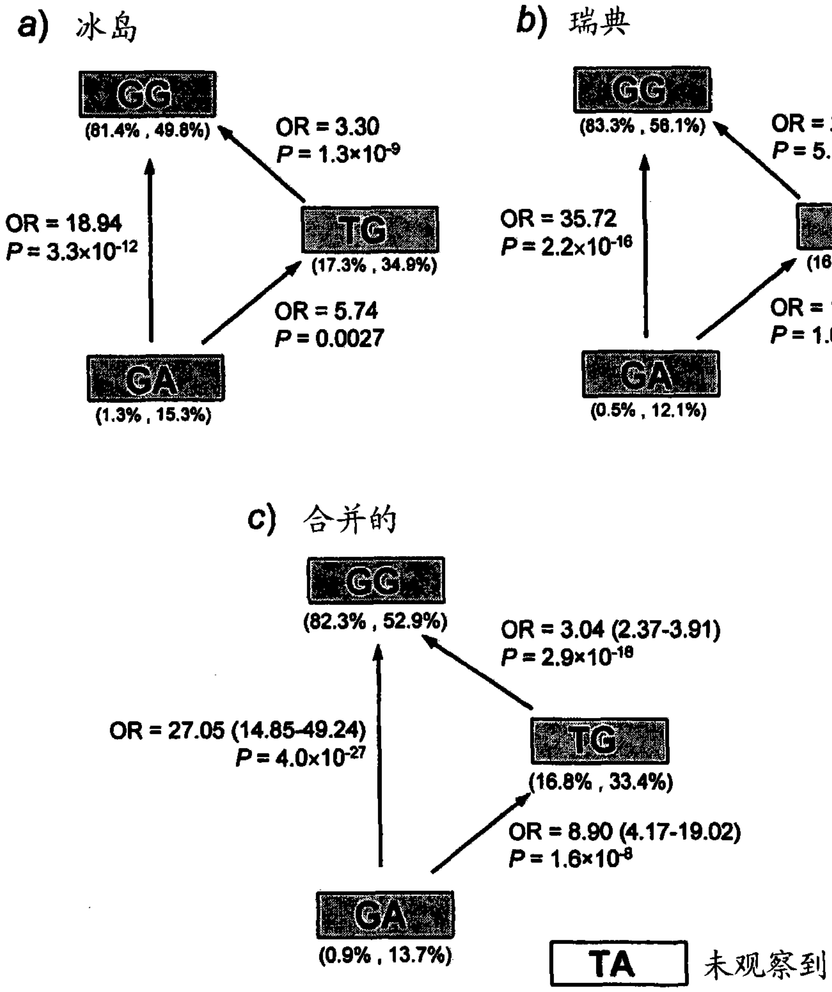
a) 冰岛
GG
(81.4% , 49.8%)
OR = 3.30
P = 1.3×10-9
OR = 18.94
P = 3.3×10-12
TG
(17.3% , 34.9%)
OR = 5.74
P = 0.0027
GA
(1.3% , 15.3%)
b) 瑞典
GG
(83.3% , 56.1%)
OR = 2.89
P = 5.9×10-10
OR = 35.72
P = 2.2×10-16
TG
(16.2% , 31.8%)
OR = 12.36
P = 1.6×10-6
GA
(0.5% , 12.1%)
c) 合并的
GG
(82.3% , 52.9%)
OR = 3.04 (2.37-3.91)
P = 2.9×10-18
OR = 27.05 (14.85-49.24)
P = 4.0×10-27
TG
(16.8% , 33.4%)
OR = 8.90 (4.17-19.02)
P = 1.6×10-8
GA
(0.9% , 13.7%)
TA
未观察到

图 3

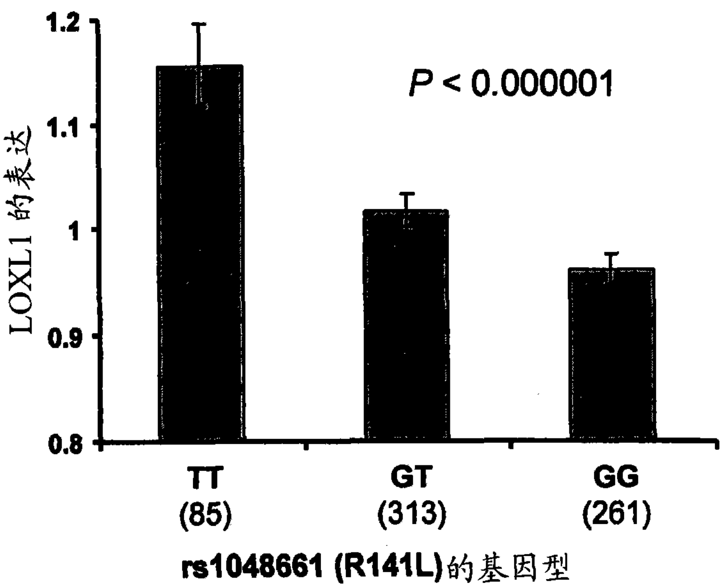
1.2
1.1
1
0.9
0.8
LOXL1 的表达
P < 0.000001
TT
(85)
GT
(313)
GG
(261)
rs1048661 (R141L)的基因型

图 4

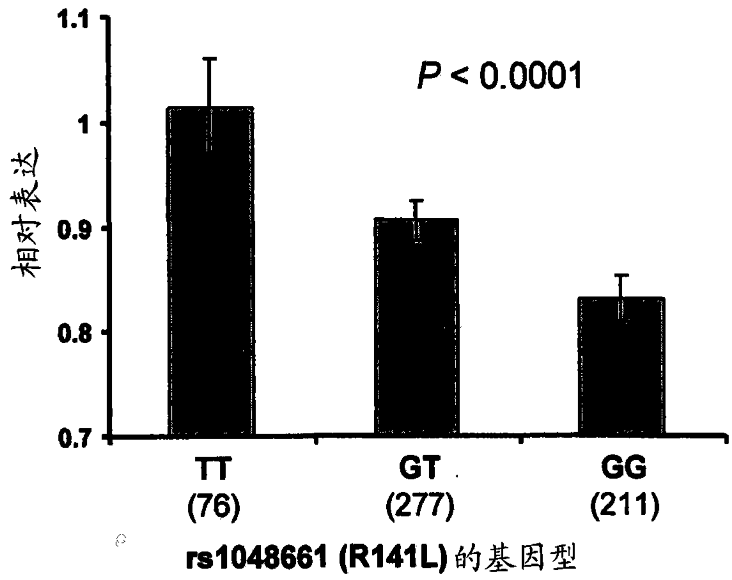
1.1
1
0.9
0.8
0.7
相对表达
P < 0.0001
TT
(76)
GT
(277)
GG
(211)
rs1048661 (R141L)的基因型

图 5

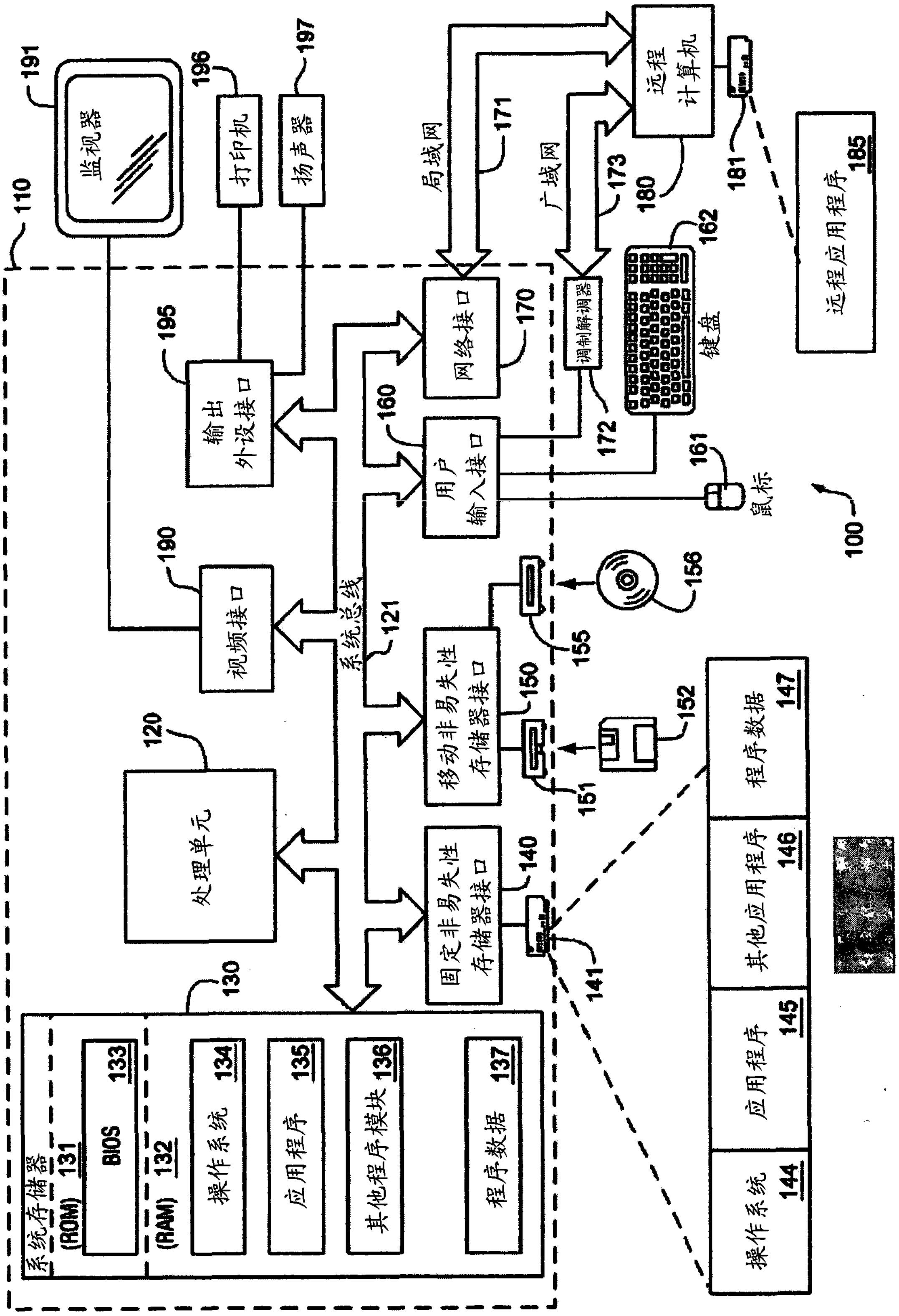
监视器
191
打印机
196
扬声器
197
110
输出外设接口
195
视频接口
190
处理单元
120
系统总线
121
网络接口
170
用户输入接口
160
移动非易失性存储器接口
150
固定非易失性存储器接口
140
系统存储器
(ROM) 131
BIOS 133
(RAM) 132
操作系统 134
应用程序 135
其他程序模块 136
程序数据 137
130
局域网
171
广域网
173
调制解调器
172
远程计算机
180
181
远程应用程序 185
键盘
162
鼠标
161
100
156
155
152
151
141
操作系统 144
应用程序 145
其他应用程序 146
程序数据 147

图 6