(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113906139 A
(43)申请公布日 2022.01.07

(21)申请号 202080039696.2

(22)申请日 2020.04.02

(30)优先权数据
62/828,864 2019.04.03 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.11.26

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/026379 2020.04.02

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/206115 EN 2020.10.08

(71)申请人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州
申请人 哥本哈根罗氏创新中心

(72)发明人 B·R·安德森 R.E.奥尔森
I·M·麦克唐纳 S·E·默瑟
P·哈格多恩 M·L·詹森

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴

(51)Int.Cl.
C12N 15/113(2010.01)
A61K 31/713(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 9/04(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 9/12(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 9/06(2006.01)
A61P 7/02(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61P 3/00(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书4页 说明书30页
序列表82页 附图44页

(54)发明名称

ANGPTL2反义寡核苷酸及其用途

(57)摘要

本公开文本涉及反义寡核苷酸,其靶向细胞中的ANGPTL2mRNA,从而导致降低的ANGPTL2蛋白的表达。ANGPTL2蛋白表达的降低对于某些医学障碍如与异常ANGPTL2表达和/或活性相关的那些,例如心血管相关疾病或障碍的治疗是有益的。

CN 113906139 A

1.一种反义寡核苷酸(ASO),其包含与血管生成素样2(ANGPTL2)转录物内的核酸序列互补的长度为10至30个核苷酸的连续核苷酸序列。

2.根据权利要求1所述的ASO,其与所述ANGPTL2转录物内的核酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或约100%互补。

3.根据权利要求1或2所述的ASO,其中所述ANGPTL2转录物选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199和SEQ ID NO:207。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的ASO,其中所述ASO能够降低正在表达所述ANGPTL2蛋白的人细胞(例如,SK-N-AS细胞)中的ANGPTL2蛋白表达。

5.根据权利要求4所述的ASO,其中与没有暴露于所述ASO的人细胞中的ANGPTL2蛋白表达相比,所述ANGPTL2蛋白表达降低至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或约100%。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的ASO,其能够降低正在表达所述ANGPTL2转录物的人细胞(例如,SK-N-AS细胞)中的ANGPTL2转录物(例如,mRNA)表达。

7.根据权利要求6所述的ASO,其中与没有暴露于所述ASO的人细胞中的ANGPTL2转录物表达相比,所述ANGPTL2转录物表达降低至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或约100%。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的ASO,其中所述ASO是gapmer。

9.根据权利要求8所述的ASO,其中所述ASO包含一种或多种核苷类似物。

10.根据权利要求9所述的ASO,其中所述一种或多种核苷类似物包括2'-O-烷基-RNA;2'-O-甲基RNA(2'-OMe);2'-烷氧基-RNA;2'-O-甲氧基乙基-RNA(2'-MOE);2'-氨基-DNA;2'-氟-RNA;2'-氟-DNA;阿拉伯核酸(ANA);2'-氟-ANA;二环核苷类似物(LNA);或其组合。

11.根据权利要求9或10所述的ASO,其中所述一种或多种核苷类似物是增强亲和力的2'糖修饰的核苷。

12.根据权利要求11所述的ASO,其中所述增强亲和力的2'糖修饰的核苷是LNA。

13.根据权利要求12所述的ASO,其中所述LNA选自约束乙基核苷(cEt)、2',4'-约束2'-O-甲氧基乙基(cMOE)、α-L-LNA、β-D-LNA、2'-O,4'-C-乙烯桥联核酸(ENA)、氨基-LNA、氧基-LNA、硫代-LNA及其任何组合。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的ASO,其中所述ASO包含一个或多个5'-甲基-胞嘧啶核碱基。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的ASO,其中所述ASO能够(i)降低SK-N-AS细胞中的ANGPTL2 mRNA水平;(ii)降低SK-N-AS细胞中的ANGPTL2蛋白水平;(iii)减轻、改善或治疗与异常ANGPTL2表达和/或活性相关的疾病或障碍的一种或多种症状;或者(iv)其任何组合。

16.根据权利要求15所述的ASO,其中与异常ANGPTL2表达和/或活性相关的所述疾病或障碍包括心血管疾病、肥胖症、代谢性疾病、2型糖尿病、癌症或其组合。

17.根据权利要求1至16中任一项所述的ASO,其中所述连续核苷酸序列与包含以下的核酸序列互补:(i)SEQ ID NO:1的核苷酸1-211;(ii)SEQ ID NO:1的核苷酸471-686;(iii)

SEQ ID NO:1的核苷酸1,069-1,376;(iv)SEQ ID NO:1的核苷酸1,666-8,673;(v)SEQ ID NO:1的核苷酸8,975-12,415;(vi)SEQ ID NO:1的核苷酸12,739-18,116;(vii)SEQ ID NO:1的核苷酸18,422-29,875;或者(viii)SEQ ID NO:1的核苷酸30,373-35,389。

18.根据权利要求1至17中任一项所述的ASO,其中所述连续核苷酸序列与包含以下的核酸序列互补:(i)SEQ ID NO:1的核苷酸37-161;(ii)SEQ ID NO:1的核苷酸521-636;(iii)SEQ ID NO:1的核苷酸1,119-1,326;(iv)SEQ ID NO:1的核苷酸1,716-8,623;(v)SEQ ID NO:1的核苷酸9,025-12,365;(vi)SEQ ID NO:1的核苷酸12,789-18,066;(vii)SEQ ID NO:1的核苷酸18,472-29,825;或者(viii)SEQ ID NO:1的核苷酸30,423-35,339。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的ASO,其中所述连续核苷酸序列与包含以下的核酸序列互补:(i)SEQ ID NO:1的核苷酸87-111;(ii)SEQ ID NO:1的核苷酸571-586;(iii)SEQ ID NO:1的核苷酸1,169-1,276;(iv)SEQ ID NO:1的核苷酸1,766-8,573;(v)SEQ ID NO:1的核苷酸9,075-12,315;(vi)SEQ ID NO:1的核苷酸12,839-18,016;(vii)SEQ ID NO:1的核苷酸18,522-29,775;或者(viii)SEQ ID NO:1的核苷酸30,473-35,289。

20.根据权利要求1至19中任一项所述的ASO,其中所述连续核苷酸序列与包含SEQ ID NO:1的核苷酸20,187-20,234的核酸互补。

21.根据权利要求1至20中任一项所述的ASO,其中所述连续核苷酸序列与包含SEQ ID NO:1的核苷酸20,202-20,219的核酸互补。

22.根据权利要求1至21中任一项所述的ASO,其中所述连续核苷酸序列包含具有一个或两个错配的SEQ ID NO:4至SEQ ID NO:193。

23.根据权利要求1至21中任一项所述的ASO,其中所述连续核苷酸序列包含选自图2中的序列(SEQ ID NO:4至SEQ ID NO:193)的核苷酸序列。

24.根据权利要求1至23中任一项所述的ASO,其中所述连续核苷酸序列包含SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:144或SEQ ID NO:146。

25.根据权利要求1至23中任一项所述的ASO,其中所述连续核苷酸序列包含SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:88或SEQ ID NO:120。

26.根据权利要求1至23中任一项所述的ASO,其中所述连续核苷酸序列包含SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122或其组合。

27.根据权利要求1至26中任一项所述的ASO,其具有选自图2中的设计的设计,其中大写字母是糖修饰的核苷并且小写字母是DNA。

28.根据权利要求1至27中任一项所述的ASO,其长度为15至20个核苷酸。

29.根据权利要求1至28中任一项所述的ASO,其中所述连续核苷酸序列包含一个或多个修饰的核苷间连接。

30.根据权利要求29所述的ASO,其中所述一个或多个修饰的核苷间连接是硫代磷酸酯

连接。

31.根据权利要求29或30所述的ASO,其中至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%的核苷间连接被修饰。

32.根据权利要求31所述的ASO,其中每个所述核苷间连接都是硫代磷酸酯连接。

33.一种缀合物,其包含根据权利要求1至32中任一项所述的ASO,其中所述ASO共价附接至至少一个非核苷酸或非多核苷酸部分。

34.根据权利要求33所述的缀合物,其中所述非核苷酸或非多核苷酸部分包括蛋白质、脂肪酸链、糖残基、糖蛋白、聚合物或其任何组合。

35.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至32中任一项所述的ASO或根据权利要求33或34所述的缀合物,以及药学上可接受的稀释剂、载体、盐或佐剂。

36.根据权利要求35所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的盐包括钠盐、钾盐、铵盐或其任何组合。

37.根据权利要求35或36所述的药物组合物,其还包含至少一种其他治疗剂。

38.根据权利要求37所述的药物组合物,其中所述其他治疗剂是ANGPTL2拮抗剂。

39.根据权利要求38所述的药物组合物,其中所述ANGPTL2拮抗剂是抗ANGPTL2抗体或其片段。

40.一种试剂盒,其包含根据权利要求1至32中任一项所述的ASO、根据权利要求33或34所述的缀合物或者根据权利要求35至39中任一项所述的药物组合物以及使用说明。

41.一种诊断试剂盒,其包含根据权利要求1至32中任一项所述的ASO、根据权利要求33或34所述的缀合物或者根据权利要求35至39中任一项所述的药物组合物以及使用说明。

42.一种抑制或降低细胞中的ANGPTL2蛋白表达的方法,其包括将根据权利要求1至32中任一项所述的ASO、根据权利要求33或34所述的缀合物或者根据权利要求35至39中任一项所述的药物组合物施用至表达ANGPTL2蛋白的细胞,其中所述细胞中的ANGPTL2蛋白表达在所述施用后被抑制或降低。

43.一种抑制或降低细胞中的ANGPTL2蛋白表达的体外方法,其包括使根据权利要求1至32中任一项所述的ASO、根据权利要求33或34所述的缀合物或者根据权利要求35至39中任一项所述的药物组合物与表达ANGPTL2蛋白的细胞接触,其中所述细胞中的ANGPTL2蛋白表达在所述接触后被抑制或降低。

44.根据权利要求42或43所述的方法,其中在所述施用后或在所述接触后,所述ASO抑制或降低所述细胞中ANGPTL2转录物(例如,mRNA)的表达。

45.根据权利要求44所述的方法,其中与没有暴露于所述ASO的细胞相比,在所述施用后,ANGPTL2转录物(例如,mRNA)的所述表达降低至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或约100%。

46.根据权利要求42至45中任一项所述的方法,其中与没有暴露于所述ASO的细胞相比,在所述施用后,ANGPTL2蛋白的所述表达降低至少约60%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或约100%。

47.根据权利要求42至46中任一项所述的方法,其中所述细胞是脑细胞,例如,成神经细胞(例如,SK-N-AS细胞)。

48.一种减轻、改善或治疗有需要的受试者的与异常ANGPTL2表达和/或活性相关的疾病或障碍的一种或多种症状的方法，其包括将有效量的根据权利要求1至32中任一项所述的ASO、根据权利要求33或34所述的缀合物或者根据权利要求35至39中任一项所述的药物组合物施用至所述受试者。

49.根据权利要求1至32中任一项所述的ASO、根据权利要求33或34所述的缀合物或者根据权利要求35至39中任一项所述的药物组合物用于制造药物的用途。

50.根据权利要求1至32中任一项所述的ASO、根据权利要求33或34所述的缀合物或者根据权利要求35至39中任一项所述的药物组合物用于制造用于治疗有需要的受试者的与异常ANGPTL2表达和/或活性相关的疾病或障碍的药物的用途。

51.根据权利要求1至32中任一项所述的ASO、根据权利要求33或34所述的缀合物或者根据权利要求35至39中任一项所述的药物组合物，其用于疗法中。

52.根据权利要求1至32中任一项所述的ASO、根据权利要求33或34所述的缀合物或者根据权利要求35至39中任一项所述的药物组合物，其用于有需要的受试者的与异常ANGPTL2表达和/或活性相关的疾病或障碍的疗法中。

53.根据权利要求15所述的ASO、根据权利要求48所述的方法、根据权利要求50所述的用途或者根据权利要求52所述的用于所述用途的ASO，其中与异常ANGPTL2表达和/或活性相关的所述疾病或障碍包括心血管疾病、肥胖症、代谢性疾病、2型糖尿病、癌症或其组合。

54.根据权利要求53所述的ASO、方法、用途或用于所述用途的ASO，其中所述心血管疾病或障碍包括动脉粥样硬化、冠心病、卒中、心力衰竭、高血压心脏病、风湿性心脏病、心肌病、心律失常、先天性心脏病、瓣膜性心脏病心炎、主动脉瘤、外周动脉病、血栓栓塞性疾病、静脉血栓形成或其任何组合。

55.根据权利要求54所述的ASO、方法、用途或用于所述用途的ASO，其中所述心血管疾病或障碍是心力衰竭。

56.根据权利要求55所述的ASO、方法、用途或用于所述用途的ASO，其中所述心力衰竭包括左侧心力衰竭、右侧心力衰竭、充血性心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)、射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)、中范围射血分数的心力衰竭(HFmrEF)、肥厚型心肌病(HCM)、高血压心脏病(HHD)或高血压肥厚型心肌病。

57.根据权利要求48和53至56中任一项所述的方法、根据权利要求50和53至56中任一项所述的用途或者根据权利要求52至56中任一项所述的用于所述用途的ASO，其中所述受试者是人。

58.根据权利要求48和53至57中任一项所述的方法、根据权利要求50和53至57中任一项所述的用途或者根据权利要求52至57中任一项所述的用于所述用途的ASO，其中所述ASO、所述缀合物或所述药物组合物是心内、口服、肠胃外、鞘内、脑室内、经肺、局部或心室内施用。

ANGPTL2反义寡核苷酸及其用途

相关申请的交叉引用

[0001] 本PCT申请要求2019年4月3日提交的美国临时申请号62/828,864的优先权益,所述申请通过引用以其整体并入本文。

对经由EFS-WEB电子提交的序列表的引用

[0002] 本申请中提交的电子提交的序列表(名称:3338.144PC01_Seqlisting_ST25.txt,大小:149,978字节;以及创建日期:2020年4月2日)的内容通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0003] 本公开文本涉及反义寡聚化合物(ASO),其靶向细胞中的血管生成素样2(ANGPTL2)转录物,从而导致降低的ANGPTL2蛋白的表达。ANGPTL2蛋白表达的降低对于多种医学障碍可能是有益的,所述医学障碍如与异常ANGPTL2表达和/或活性相关的那些(例如,心血管相关疾病或障碍)。

背景技术

[0004] 血管生成素样2(ANGPTL2)是一种属于血管生成素样家族的分泌蛋白,所述家族由总计八个成员(ANGPTL1-8)组成。ANGPTL2主要在心脏、脂肪组织、肺、肾和骨骼肌中表达,并且在许多生物过程中具有重要作用(例如,组织修复和血管发生)。Kim,I.等人,J Biol Chem 274(37):26523-8(1999)。已经在某些卒中患者中报道ANGPTL2的有益血管生成特性。Buga,A.M.等人,Front Aging Neurosci 6:44(2014)。还已经描述ANGPTL2在造血干细胞和祖细胞的存活和扩增中,在肠上皮再生的调节中,以及在有益的先天免疫应答的促进中具有关键作用。Broxmeyer,H.E.等人,Blood Cells Mol Dis 48(1):25-29(2012);Horiguchi,H.等人,EMBO J 36(4):409-424(2017);Yugami,M.等人,J Biol Chem 291(36):18843-52(2016)。

[0005] 尽管科学取得了进步,但心脏相关疾病仍然是世界范围内男性和女性二者的主要死因。美国心脏协会估计,截至2030年,近40%的美国人口将患有某种形式的心血管疾病,并且预计直接医疗成本将高达8180亿美元。Benjamin,E.J.等人,Circulation 135:e146-e603(2017)。因此,非常需要显著更稳健且节省成本的新治疗选择。

发明内容

[0006] 本文提供一种反义寡核苷酸(ASO),其包含与血管生成素样2(ANGPTL2)转录物内的核酸序列互补的长度为10至30个核苷酸的连续核苷酸序列。在一些实施方案中,所述ASO与ANGPTL2转录物内的核酸序列至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或约100%互补。在某些实施方案中,所述ANGPTL2转录物选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199和SEQ ID NO:207。

[0007] 在一些实施方案中,本文公开的ASO能够降低正在表达所述ANGPTL2蛋白的人细胞(例如,SK-N-AS细胞)中的ANGPTL2蛋白表达。在某些实施方案中,与没有暴露于所述ASO的

人细胞中的ANGPTL2蛋白表达相比，所述ANGPTL2蛋白表达降低至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％或约100％。

[0008] 在一些实施方案中，所述ASO能够降低正在表达所述ANGPTL2转录物的人细胞(例如，SK-N-AS细胞)中的ANGPTL2转录物(例如，mRNA)表达。在某些实施方案中，与没有暴露于所述ASO的人细胞中的ANGPTL2转录物表达相比，所述ANGPTL2转录物表达降低至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％或约100％。

[0009] 在一些实施方案中，所述ASO是gapmer。

[0010] 在一些实施方案中，所述ASO包含一种或多种核苷类似物。在某些实施方案中，所述一种或多种核苷类似物包括2'-O-烷基-RNA；2'-O-甲基RNA(2'-OMe)；2'-烷氧基-RNA；2'-O-甲氧基乙基-RNA(2'-MOE)；2'-氨基-DNA；2'-氟-RNA；2'-氟-DNA；阿拉伯核酸(ANA)；2'-氟-ANA；二环核苷类似物(LNA)；或其组合。在一些实施方案中，所述一种或多种核苷类似物是增强亲和力的2'糖修饰的核苷。在某些实施方案中，所述增强亲和力的2'糖修饰的核苷是LNA。在其他实施方案中，所述LNA选自约束乙基核苷(cEt)、2',4'-约束2'-O-甲氧基乙基(cMOE)、α-L-LNA、β-D-LNA、2'-O,4'-C-乙烯桥联核酸(ENA)、氨基-LNA、氧基-LNA、硫代-LNA及其任何组合。

[0011] 在一些实施方案中，所述ASO包含一个或多个5'-甲基-胞嘧啶核碱基。

[0012] 在一些实施方案中，所述ASO能够(i)降低SK-N-AS细胞中的ANGPTL2 mRNA水平；(ii)降低SK-N-AS细胞中的ANGPTL2蛋白水平；(iii)减轻、改善或治疗与异常ANGPTL2表达和/或活性相关的疾病或障碍的一种或多种症状；或者(iv)其任何组合。在某些实施方案中，与异常ANGPTL2表达和/或活性相关的所述疾病或障碍包括心血管疾病、肥胖症、代谢性疾病、2型糖尿病、癌症或其组合。

[0013] 在一些实施方案中，本文公开的ASO的所述连续核苷酸序列与包含以下的核酸序列互补：(i)SEQ ID NO:1的核苷酸1-211；(ii)SEQ ID NO:1的核苷酸471-686；(iii)SEQ ID NO:1的核苷酸1,069-1,376；(iv)SEQ ID NO:1的核苷酸1,666-8,673；(v)SEQ ID NO:1的核苷酸8,975-12,415；(vi)SEQ ID NO:1的核苷酸12,739-18,116；(vii)SEQ ID NO:1的核苷酸18,422-29,875；或者(viii)SEQ ID NO:1的核苷酸30,373-35,389。在某些实施方案中，所述ASO的所述连续核苷酸序列与包含以下的核酸序列互补：(i)SEQ ID NO:1的核苷酸37-161；(ii)SEQ ID NO:1的核苷酸521-636；(iii)SEQ ID NO:1的核苷酸1,119-1,326；(iv)SEQ ID NO:1的核苷酸1,716-8,623；(v)SEQ ID NO:1的核苷酸9,025-12,365；(vi)SEQ ID NO:1的核苷酸12,789-18,066；(vii)SEQ ID NO:1的核苷酸18,472-29,825；或者(viii)SEQ ID NO:1的核苷酸30,423-35,339。在其他实施方案中，所述ASO的所述连续核苷酸序列与包含以下的核酸序列互补：(i)SEQ ID NO:1的核苷酸87-111；(ii)SEQ ID NO:1的核苷酸571-586；(iii)SEQ ID NO:1的核苷酸1,169-1,276；(iv)SEQ ID NO:1的核苷酸1,766-8,573；(v)SEQ ID NO:1的核苷酸9,075-12,315；(vi)SEQ ID NO:1的核苷酸12,839-18,016；(vii)SEQ ID NO:1的核苷酸18,522-29,775；或者(viii)SEQ ID NO:1的核苷酸30,473-35,289。在某些实施方案中，所述连续核苷酸序列与包含SEQ ID NO:1的核苷酸20,187-20,234的核酸互补。在其他实施方案中，所述连续核苷酸序列与包含SEQ ID NO:1的核苷酸20,202-20,

219的核酸互补。

[0014] 在一些实施方案中，本文公开的ASO的所述连续核苷酸序列包含选自图2中的序列(SEQ ID NO:4至SEQ ID NO:193)的核苷酸序列。

[0015] 在一些实施方案中，ASO的所述连续核苷酸序列包含SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:144或SEQ ID NO:146。在某些实施方案中，所述连续核苷酸序列包含SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:88或SEQ ID NO:120。在其他实施方案中，所述连续核苷酸序列包含SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122或其组合。

[0016] 在一些实施方案中，本文公开的ASO具有选自图2中的设计的设计，其中大写字母是糖修饰的核苷，并且小写字母是DNA。在一些实施方案中，所述ASO的长度为15至20个核苷酸。

[0017] 在一些实施方案中，本文公开的ASO的所述连续核苷酸序列包含一个或多个修饰的核苷间连接。在某些实施方案中，所述一个或多个修饰的核苷间连接是硫代磷酸酯连接。在一些实施方案中，至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％或100％的核苷间连接被修饰。在某些实施方案中，每个所述核苷间连接都是硫代磷酸酯连接。

[0018] 本文还提供一种包含如本文所公开的ASO的缀合物，其中所述ASO共价附接至至少一个非核苷酸或非多核苷酸部分。在一些实施方案中，所述非核苷酸或非多核苷酸部分包括蛋白质、脂肪酸链、糖残基、糖蛋白、聚合物或其任何组合。

[0019] 本文还提供一种药物组合物，其包含如本文所公开的ASO或缀合物和药学上可接受的稀释剂、载体、盐或佐剂。在一些实施方案中，所述药学上可接受的盐包括钠盐、钾盐、铵盐或其任何组合。在一些实施方案中，所述药物组合物还包含至少一种其他治疗剂。在某些实施方案中，所述其他治疗剂是ANGPTL2拮抗剂。在一些实施方案中，所述ANGPTL2拮抗剂是抗ANGPTL2抗体或其片段。

[0020] 本公开文本还提供一种试剂盒，其包含如本文所公开的ASO、缀合物或药物组合物以及使用说明。还公开一种诊断试剂盒，其包含本公开文本的ASO、缀合物或药物组合物以及使用说明。

[0021] 本文提供一种抑制或降低细胞中的ANGPTL2蛋白表达的方法，其包括将如本文所公开的ASO、缀合物或药物组合物施用至表达ANGPTL2蛋白的细胞，其中所述细胞中的ANGPTL2蛋白表达在所述施用后被抑制或降低。在一些方面，本公开文本涉及一种抑制或降低细胞中的ANGPTL2蛋白表达的体外方法，其包括使如本文所公开的ASO、缀合物或药物组合物与表达ANGPTL2蛋白的细胞接触，其中所述细胞中的ANGPTL2蛋白表达在所述接触后被抑制或降低。

[0022] 在一些实施方案中，在所述施用后或在所述接触后，所述ASO抑制或降低所述细胞中的ANGPTL2转录物(例如，mRNA)的表达。在某些实施方案中，与没有暴露于所述ASO的细胞相比，在所述施用后，ANGPTL2转录物(例如，mRNA)的所述表达降低至少约20％、至少约

30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或约100％。在其他实施方案中，与没有暴露于所述ASO的细胞相比，在所述施用后，ANGPTL2蛋白的所述表达降低至少约60％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％或约100％。在一些实施方案中，所述细胞是脑细胞，例如，成神经细胞(例如，SK-N-AS细胞)。

[0023] 本文还提供一种减轻、改善或治疗有需要的受试者的与异常ANGPTL2表达和/或活性相关的疾病或障碍的一种或多种症状的方法，其包括将有效量的如本文所公开的ASO、缀合物或药物组合物施用至所述受试者。本公开文本还提供本文公开的ASO、缀合物或药物组合物用于制造药物的用途。在一些实施方案中，所述药物用于治疗有需要的受试者的与异常ANGPTL2表达和/或活性相关的疾病或障碍。在一些实施方案中，本公开文本的ASO、缀合物或药物组合物用于疗法中。在一些实施方案中，本文公开的ASO、缀合物或药物组合物用于有需要的受试者的与异常ANGPTL2表达和/或活性相关的疾病或障碍的疗法中。

[0024] 在一些实施方案中，与异常ANGPTL2表达和/或活性相关的所述疾病或障碍包括心血管疾病、肥胖症、代谢性疾病、2型糖尿病、癌症或其组合。在某些实施方案中，所述心血管疾病或障碍包括动脉粥样硬化、冠心病、卒中、心力衰竭、高血压心脏病、风湿性心脏病、心肌病、心律失常、先天性心脏病、瓣膜性心脏病心炎、主动脉瘤、外周动脉病、血栓栓塞性疾病、静脉血栓形成或其任何组合。在一些实施方案中，所述心血管疾病或障碍是心力衰竭。在某些实施方案中，所述心力衰竭包括左侧心力衰竭、右侧心力衰竭、充血性心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)、射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)、中范围射血分数的心力衰竭(HFmrEF)、肥厚型心肌病(HCM)、高血压心脏病(HHD)或高血压肥厚型心肌病。

[0025] 在一些实施方案中，所述受试者是人。在一些实施方案中，本公开文本的ASO、缀合物或药物组合物是心内、口服、肠胃外、鞘内、脑室内、经肺、局部或心室内施用。

附图说明

[0026] 图1A表示人ANGPTL2基因组序列(对应于具有登录号NC_000009.12的NCBI参考序列的残基127,087,349至127,122,765的反向互补体)。SEQ ID NO:1与ANGPTL2前体mRNA序列相同，不同的是SEQ ID NO:1中的核苷酸“t”在前体mRNA中被尿嘧啶“u”替代。图1B显示人ANGPTL2mRNA序列(登录号NM_012098.2)，不同的是SEQ ID NO:2中的核苷酸“t”在mRNA中被尿嘧啶“u”替代。图1C显示人CAMK2D蛋白序列(登录号NP_036230.1)(SEQ ID NO:3)。图1D显示可以通过选择性剪接生成的两种异构体。ANGPTL2亚型X1的序列(登录号XP_006717093.1，SEQ ID NO:194)与图1C中的规范序列的不同之处如下：274-274：P→L；以及275-493：缺失。ANGPTL2亚型2的序列(登录号Q9UKU9-2，SEQ ID NO:195)与图1C中的规范序列的不同之处如下：1-302：缺失。

[0027] 图2显示靶向ANGPTL2前体mRNA的示例性ASO。图2的每列显示针对仅ASO的序列指定的SEQ ID号、ANGPTL2前体mRNA序列上的靶标起始和结束位置、设计编号(DES号)、具有设计的ASO序列、ASO编号(ASO号)以及具有化学结构的ASO序列。对于ASO设计，大写字母指示核苷类似物并且小写字母指示DNA。

[0028] 图3显示在如实施例2中所述与各种ASO一起体外培养后，SK-N-AS细胞中ANGPTL2 mRNA表达的降低百分比。用25μM或5μM的ASO处理细胞。将ANGPTL2 mRNA表达(针对肌动蛋白

归一化)的降低显示为对照的百分比。

[0029] 图4显示各种ASO在体外降低SK-N-AS细胞中的ANGPTL2 mRNA表达方面的效力(IC50)。如实施例2中所述,将SK-N-AS细胞与10点滴定的所测试的不同ASO一起体外培养,并且将ASO的效力(IC50)显示为ANGPTL2表达与肌动蛋白表达的比率(M)。

[0030] 图5显示示例性ASO在降低小鼠的体内ANGPTL2 mRNA表达方面的功效。所述功效显示为与给予盐水的对照小鼠中的相应表达相比,ANGPTL2 mRNA表达(针对GAPDH归一化)的降低百分比。

具体实施方式

I.定义

[0031] 应注意,术语“一个/一种(a)”或“一个/一种(an)”实体是指一个/一种或多个/多种所述实体:例如,“一个核苷酸序列”应理解为代表一个或多个核苷酸序列。因此,术语“一个/一种(a)”(或“一个/一种(an)”)、“一个/一种或多个/多种”以及“至少一个/一种”在本文中可以互换使用。

[0032] 此外,本文使用的“和/或”被视为两个指定特征或组分中的每一个与或不与另一特征或组分一起的特定公开。因此,如在本文中的短语如“A和/或B”中使用的术语“和/或”意图包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独的)以及“B”(单独的)。同样,如在短语如“A、B和/或C”中使用的术语“和/或”意图包括以下方面中的每一个:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独的);B(单独的);以及C(单独的)。

[0033] 应理解,在本文中无论何处用语言“包含(comprising)”描述方面,也提供以“由……组成”和/或“基本上由……组成”的措辞描述的其他类似的方面。

[0034] 除非另外定义,否则本文中使用的所有技术术语和科学术语均具有与本公开相关领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。例如,Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology,Juo,Pei-Show,第2版,2002,CRC Press;The Dictionary of Cell and Molecular Biology,第3版,1999,Academic Press;以及Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology,修订版,2000,Oxford University Press为技术人员提供了本公开文本中所使用的许多术语的一般解释。

[0035] 单位、前缀和符号均以其国际单位制(SI)可接受的形式表示。数值范围包括限定所述范围的数字。除非另外指示,核苷酸序列从左至右按5’至3’方向书写。氨基酸序列从左至右按氨基至羧基方向书写。本文提供的标题不是对本公开文本的各个方面的限制,所述各个方面可以通过参考作为整体的说明书而获得。因此,通过以其整体参考说明书,更全面地定义以下紧接着定义的术语。

[0036] 术语“约”在本文中用于表示大约、大致、大概或在……左右。当术语“约”与数值范围一起使用时,它通过扩展所述数值的上下边界来修改该范围。通常,术语“约”可以将数值修饰为高于和低于所述值某个差值(例如,10%)上或下(更高或更低)。例如,如果声明“在施用ASO后ASO使细胞中ANGPTL2蛋白的表达降低至少约60%”,则表明ANGPTL2蛋白水平降低50%至70%的范围。

[0037] 术语“核酸”或“核苷酸”旨在涵盖多个核酸。在一些实施方案中,术语“核酸”或“核苷酸”是指体内或体外的靶序列,例如前体mRNA、mRNA或DNA。当所述术语是指靶序列中的核

酸或核苷酸时，所述核酸或核苷酸可以是细胞内的天然存在的序列。在其他实施方案中，“核酸”或“核苷酸”是指本公开文本的ASO中的序列。当所述术语是指ASO中的序列时，所述核酸或核苷酸不是天然存在的，即化学合成的、酶促产生的、重组产生的或其任何组合。在一个实施方案中，ASO中的核酸或核苷酸是合成或重组产生的，但是不是天然存在的序列或其片段。在另一个实施方案中，ASO中的核酸或核苷酸不是天然存在的，因为它们含有至少一个在自然界中非天然存在的核苷酸类似物。术语“核酸”或“核苷”是指存在于多核苷酸中的单核酸区段，例如DNA、RNA或其类似物。“核酸”或“核苷”包括天然存在的核酸或非天然存在的核酸。在一些实施方案中，术语“核苷酸”、“单元”和“单体”可互换使用。应理解，当提及核苷酸或单体的序列时，所提及的是碱基的序列，所述碱基如A、T、G、C或U及其类似物。

[0038] 如本文所用的术语“核苷酸”是指包含糖部分、碱基部分和共价连接基团(连接基团，如磷酸酯或硫代磷酸酯核苷酸间连接基团)的糖苷，并且涵盖天然存在的核苷酸(如DNA或RNA)和包含修饰的糖和/或碱基部分的非天然存在的核苷酸(其在本文中还被称为“核苷酸类似物”)。在本文中，单一核苷酸(单元)还可以被称为单体或核酸单元。在某些实施方案中，术语“核苷酸类似物”是指具有修饰的糖部分的核苷酸。具有修饰的糖部分的核苷酸(例如，LNA)的非限制性例子公开与本文中的其他地方。在其他实施方案中，术语“核苷酸类似物”是指具有修饰的核碱基部分的核苷酸。具有修饰的核碱基部分的核苷酸包括但不限于5-甲基-胞嘧啶、异胞嘧啶、假异胞嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-丙炔基尿嘧啶、6-氨基嘌呤、2-氨基嘌呤、肌苷、二氨基嘌呤和2-氯-6-氨基嘌呤。

[0039] 术语“核碱基”包括存在于核苷和核苷酸中的嘌呤(例如，腺嘌呤和鸟嘌呤)和嘧啶(例如，尿嘧啶、胸腺嘧啶和胞嘧啶)部分，其在核酸杂交中形成氢键。如本文所用，术语“核碱基”也涵盖修饰的核碱基，其可能与天然存在的核碱基不同，但是在核酸杂交期间发挥功能。在此情况下，“核碱基”是指天然存在的核碱基(如腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶、胸苷、尿嘧啶、黄嘌呤和次黄嘌呤)，以及非天然存在的变体。此类变体例如描述于以下文献中：Hirao等人，(2012)Accounts of Chemical Research第45卷第2055页和Bergstrom(2009)Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry增刊371.4.1。核碱基部分可以由每个相应的核碱基的字母代码表示，例如，A、T、G、C或U，其中每个字母可以任选地包括具有等效功能的修饰的核碱基。例如，在示例的寡核苷酸中，核碱基部分选自A、T、G、C和5-甲基嘧啶。

[0040] 如本文所用，术语“核苷”用于指代包含糖部分和碱基部分的糖苷，并且因此可以在提及核苷酸单元时使用，所述核苷酸单元通过ASO的核苷酸之间的核苷酸间连接共价连接。在生物技术的领域中，术语“核苷酸”经常用于指代核酸单体或单元。在ASO的情况下，术语“核苷酸”可以是指单独的碱基，即包含胞嘧啶(DNA和RNA)、鸟嘌呤(DNA和RNA)、腺嘌呤(DNA和RNA)、胸腺嘧啶(DNA)和尿嘧啶(RNA)的核碱基序列，其中糖骨架和核苷酸间连接的存在是不直接言明的。同样，特别是在其中核苷酸间连接基团中的一个或多个被修饰的寡核苷酸的情况下，术语“核苷酸”可以是指“核苷”。例如，即使在指明核苷之间连接的存在或性质时，也可以使用术语“核苷酸”。

[0041] 如本文所用术语“反义寡核苷酸”(ASO)定义为能够通过与靶核酸、特别是与靶核酸上的连续序列杂交来调节靶基因的表达的寡核苷酸。反义寡核苷酸基本上不是双链的，并且因此不是siRNA或shRNA。在某些实施方案中，本文公开的反义寡核苷酸是单链的。应理解，本文公开的单链寡核苷酸可以形成发夹结构或分子间双链体结构(同一寡核苷酸的两

个分子之间的双链体)，只要在寡核苷酸的全长中，内部或中间自互补性程度小于50％即可。本文公开的反义寡核苷酸是修饰的寡核苷酸。如本文所用，术语“反义寡核苷酸”可以指代反义寡核苷酸的完整序列，或者在一些实施方案中指代其连续核苷酸序列。

[0042] 如本文可互换使用的术语术语“iRNA”、“RNAi药剂”、“iRNA药剂”和“RNA干扰剂”是指含有本文的RNA核苷并且经由RNA诱导的沉默复合物(RISC)途径介导RNA转录物的靶向切割的药剂。iRNA通过称为RNA干扰(RNAi)的过程引导mRNA的序列特异性降解。iRNA调节(例如，抑制)细胞(例如，受试者(如哺乳动物受试者)体内的细胞)中靶核酸的表达。RNAi药剂包括单链RNAi药剂和双链siRNA，以及短发夹RNA(shRNA)。本公开文本的寡核苷酸或其连续核苷酸序列可以呈RNAi药剂的形式，或者形成RNAi药剂的部分，如siRNA或shRNA。在本公开文本的一些实施方案中，本公开文本的寡核苷酸或其连续核苷酸序列是RNAi药剂，如siRNA。

[0043] 术语siRNA是指小干扰核糖核酸RNAi药剂。siRNA是一类双链RNA分子并且在本领域中称为短干扰RNA或沉默RNA。siRNA通常包含有义链(也称为随从链)和反义链(也称为指导链)，其中每条链的长度为17-30个核苷酸，通常长度为19-25个核苷，其中所述反义链与靶核酸(合适地成熟mRNA序列)互补(如完全互补)，并且有义链与反义链互补，使得有义链和反义链形成双链体或双链体区域。siRNA链可以形成钝端双链体，或者有利地有义链和反义链3’端可以形成例如1、2或3个核苷的3’单链突出端。在一些实施方案中，有义链和反义链二者都具有2nt 3’单链突出端。因此，双链体区域的长度可以是例如17-25个核苷酸，如长度为21-23个核苷酸。

[0044] 一旦在细胞内将反义链掺入RISC复合物，其可以介导靶核酸的靶标降解或靶标抑制。除了RNA核苷外，siRNA通常包含修饰的核苷。，或者在一些实施方案中，siRNA链的所有核苷酸可以被修饰。修饰的非限制性例子可以包括2’糖修饰的核苷(如LNA，例如，参见WO 2004083430、WO 2007085485)、2’氟、2’-O-甲基或2’-O-甲氧基乙基。在一些实施方案中，siRNA的随从链可以是不连续的(例如，参见WO 2007107162)。已经报道在siRNA反义链的种子区域发生的热去稳定核苷酸的掺入可用于降低siRNA的脱靶活性(例如，参见WO18098328)。

[0045] 在一些实施方案中，dsRNA药剂(如本公开文本的siRNA)包含至少一种修饰的核苷酸。在一些实施方案中，有义链的基本上所有核苷酸都包含修饰；反义链的基本上所有核苷酸都包含修饰，或者有义链的基本上所有核苷酸和反义链的基本上所有核苷酸都包含修饰。在又其他实施方案中，有义链的所有核苷酸都包含修饰；反义链的所有核苷酸都包含修饰；或者有义链的所有核苷酸和反义链的所有核苷酸都包含修饰。

[0046] 在一些实施方案中，修饰的核苷酸可以独立地选自脱氧-核苷酸、3’末端脱氧-胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2’-O-甲基修饰的核苷酸、2’-氟修饰的核苷酸、2’-脱氧修饰的核苷酸、锁定核苷酸、未锁定核苷酸、构象受限的核苷酸、约束乙基核苷酸、碱性核苷酸、2’-氨基修饰的核苷酸、2’-O-烯丙基修饰的核苷酸、2’-C-烷基修饰的核苷酸、2’-羟基修饰的核苷酸、2’-甲氧基乙基修饰的核苷酸、2’-O-烷基修饰的核苷酸、吗啉代核苷酸、氨基磷酸酯、包含非天然碱基的核苷酸、未连接核苷酸、四氢吡喃修饰的核苷酸、1,5-脱水己糖醇修饰的核苷酸、环己烯基修饰的核苷酸、包含硫代磷酸酯基团的核苷酸、包含甲基膦酸酯基团的核苷酸、包含5’-磷酸酯的核苷酸、包含5’-磷酸酯模拟物的核苷酸、二醇修饰的核苷酸以及2-O-

(N-甲基乙酰胺)修饰的核苷酸及其组合。合适的siRNA在反义链的5'端包含5'-磷酸酯基团或5'-磷酸酯模拟物。在一些实施方案中,反义链的5'端是RNA核苷。

[0047] 在一个实施方案中,dsRNA药剂还包含至少一个硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷间连接。

[0048] 硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷间连接可以位于一条或两条链(例如,反义链;或有义链)的3'末端;或者硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷间连接可以位于一条或两条链(例如,反义链;或有义链)的5'末端;或者硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷间连接可以位于一条或两条链(例如,反义链;或有义链)的5'末端和3'末端两处。在一些实施方案中,其余核苷间连接是磷酸二酯连接。

[0049] dsRNA药剂还可以包含配体。在一些实施方案中,所述配体缀合至有义链的3'端。

[0050] 对于生物分布,例如,siRNA可以缀合至靶向配体,和/或被配制到脂质纳米颗粒中。

[0051] 本公开文本的其他方面涉及包含这些dsRNA(如适合于治疗用途的siRNA分子)的药物组合物,以及通过施用本公开文本的dsRNA分子(如siRNA)来抑制靶基因表达的方法,例如,其用于治疗如本文所公开的各种疾病状况。

[0052] 术语"修饰的寡核苷酸"描述包含一种或多种糖修饰的核苷和/或修饰的核苷间连接的寡核苷酸。术语"嵌合寡核苷酸"是在文献中用于描述包含糖修饰的核苷和非糖修饰的核苷二者的寡核苷酸的术语。在一些实施方案中,反义寡核苷酸是合成制备的寡核苷酸,并且可以呈分离或纯化的形式。

[0053] 术语"连续核苷酸序列"是指寡核苷酸中与靶核酸互补的区域。所述术语在本文中可与术语"连续核碱基序列"和术语"寡核苷酸基序序列"互换使用。在一些实施方案中,寡核苷酸的所有核苷酸构成连续核苷酸序列。在一些实施方案中,寡核苷酸包含连续核苷酸序列,如F-G-F'gapmer区域,并且可以任选地包含一种或多种其他核苷酸,例如核苷酸接头区域,其可用于将官能团附接至连续核苷酸序列。核苷酸接头区域可以与靶核酸互补或可以不互补。应理解,寡核苷酸的连续核苷酸序列不能长于所述寡核苷酸本身,并且寡核苷酸不能短于所述连续核苷酸序列。

[0054] 如本文所用术语"修饰的核苷"或"核苷修饰"是指如与等效DNA或RNA核苷相比,通过引入糖部分或(核)碱基部分的一种或多种修饰来修饰的核苷。在某些实施方案中,实施方案修饰的核苷包含修饰的糖部分。术语修饰的核苷在本文中也可以与术语"核苷类似物"或者修饰的"单元"或修饰的"单体"互换使用。具有未修饰DNA或RNA糖部分的核苷在本文中称为DNA或RNA核苷。在DNA或RNA核苷的碱基区域中具有修饰的核苷仍通称为DNA或RNA,条件是它们允许沃森-克里克碱基配对。

[0055] 术语"修饰的核苷间连接"如技术人员通常所理解,定义为除了磷酸二酯(PO)连接外的将两个核苷共价偶联在一起的连接。在某些实施方案中,修饰的核苷间连接是硫代磷酸酯连接。

[0056] 如本文所用术语"核苷酸长度"意指给定序列(如核苷序列、反义寡核苷酸或其连续核苷酸序列)中的核苷酸(单体)总数。例如,tacatattatattactcctc的序列(SEQ ID NO:158)具有20个核苷酸;因此所述序列的核苷酸长度为20。因此,术语"核苷酸长度"在本文中可与"核苷酸数量"互换使用。

[0057] 如本领域普通技术人员将理解的，寡核苷酸的5'末端核苷酸不包含5'核苷酸间连接基团，但是它可以包含5'末端基团。

[0058] 如本文所用，单独的或组合的术语“烷基”表示具有1至8个碳原子的直链或支链烷基，特别是具有1至6个碳原子的直链或支链烷基，并且更特别是具有1至4个碳原子的直链或支链烷基。直链和支链C1-C8烷基的例子是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、异构戊基、异构己基、异构庚基和异构辛基，特别是甲基、乙基、丙基、丁基和戊基。烷基的具体例子是甲基。烷基的另外例子是单、二或三氟甲基、乙基或丙基，如环丙基(cPr)，或者单、二或三氟环丙基。

[0059] 单独的或组合的术语“烷氧基”表示式烷基-O-的基团，其中术语“烷基”具有先前给定的意义，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基，仲丁氧基和叔丁氧基。特定地，“烷氧基”是甲氧基。

[0060] 单独的或组合的术语“保护基团”表示一种基团，其选择性地阻断多官能化合物中的反应性位点，使得化学反应可以选择性地在另一个非保护反应性位点处进行。保护基团可以被去除。示例性保护基团是氨基保护基团、羧基保护基团或羟基保护基团。

[0061] 如果本公开文本的起始材料或化合物中的一种含有在一个或多个反应步骤的反应条件下不稳定或具有反应性的一个或多个官能团，则可以应用本领域中熟知的方法在关键步骤之前引入适当的保护基团(如例如在以下文献中所述：“Protective Groups in Organic Chemistry”，T.W.Greene和P.G.M.Wuts，第3版，1999，Wiley，纽约)。可以使用文献中描述的标准方法在合成的后期去除此类保护基团。保护基团的例子是叔丁氧基羰基(Boc)、9-芴甲氧羰酰胺(Fmoc)、2-三甲基甲硅烷基乙基氨基甲酸酯(Teoc)、苄氧羰基(Cbz)和对甲氧基苄氧基羰基(Moz)。

[0062] 本文所述的化合物可以含有几个不对称中心，并且可以以下形式存在：光学纯的对映异构体、对映异构体的混合物(如例如外消旋体)、非对映异构体的混合物、非对映异构外消旋体或非对映异构外消旋体的混合物。

[0063] 如本文所用，术语“二环糖”是指包含4至7元环的修饰的糖部分，所述环包含连接4至7元环的两个原子以形成第二环，从而产生二环结构的桥。在一些实施方案中，所述桥连接核苷的核糖环的C2'和C4'(即，2'-4'桥)，如在LNA核苷中所观察到的。

[0064] 如本文所用，“编码区”或“编码序列”是由可翻译成氨基酸的密码子组成的多核苷酸的部分。虽然“终止密码子”(TAG、TGA或TAA)通常不翻译为氨基酸，但是它可以被认为是编码区的一部分，但是任何侧接序列，例如启动子、核糖体结合位点、转录终止子、内含子、非翻译区(“UTR”)等不是编码区的一部分。编码区的边界通常通过编码所得多肽的氨基末端的5'末端处的起始密码子和编码所得多肽的羧基末端的3'末端处的翻译终止密码子确定。

[0065] 如本文所用的术语“非编码区”意指不是编码区的核苷酸序列。非编码区的例子包括但不限于启动子、核糖体结合位点、转录终止子、内含子、非翻译区(“UTR”)、非编码外显子等。一些外显子可以是每个转录物的5'非翻译区(5'UTR)和3'非翻译区(3'UTR)的全部或一部分。非翻译区对于转录物的有效翻译和控制翻译速率和转录物的半衰期是重要的。

[0066] 当在核苷酸序列的情况下使用时，术语“区域”是指该序列的一部分。例如，短语“核苷酸序列内的区域”或“核苷酸序列的互补体内的区域”分别是指比所述核苷酸序列短

但是比位于特定核苷酸序列或核苷酸序列的互补体内的至少10个核苷酸长的序列。术语“子序列(sub-sequence)”或“子序列(subsequence)”还可以是指核苷酸序列的区域。

[0067] 在提及核苷酸序列时,术语“下游”意指位于参考核苷酸序列的3’的核酸或核苷酸序列。在某些实施方案中,下游核苷酸序列是指在转录起点后的序列。例如,基因的翻译起始密码子位于转录起始位点的下游。

[0068] 术语“上游”是指位于参考核苷酸序列的5’的核苷酸序列。

[0069] 如本文所用,术语“调节区”是指位于编码区的上游(5’非编码序列)、编码区内或编码区的下游(3’非编码序列)的核苷酸序列,并且其影响相关编码区的转录、RNA加工、稳定性或翻译。调节区可以包括启动子、翻译前导序列、内含子、聚腺苷酸化识别序列、RNA加工位点、效应子结合位点、UTR和茎环结构。如果预期编码区在真核细胞中表达,聚腺苷酸化信号和转录终止序列通常将位于编码序列的3’。

[0070] 如本文所用,术语“转录物”可以是指通过DNA的转录合成并且在加工之后变成信使RNA(mRNA)的初级转录物,即前体信使RNA(前体mRNA),以及加工的mRNA本身。术语“转录物”可以与“前体mRNA”和“mRNA”可互换使用。DNA链转录成初级转录物之后,以几种方式修饰新合成的初级转录物,以转化为其成熟的功能形式,从而产生不同的蛋白质和RNA(如mRNA、tRNA、rRNA、lncRNA、miRNA等)。因此,术语“转录物”可以包括外显子、内含子、5’UTR和3’UTR。

[0071] 如本文所用的术语“表达”是指多核苷酸产生基因产物(例如,RNA或多肽)的过程。其包括但不限于将多核苷酸转录为信使RNA(mRNA)以及将mRNA翻译为多肽。表达产生“基因产物”。如本文所用,基因产物可以是核酸(例如,通过基因转录产生的信使RNA)或从转录物翻译的多肽。本文所述的基因产物还包括具有转录后修饰(例如,聚腺苷酸化或剪接)的核酸,或者具有翻译后修饰(例如,甲基化、糖基化、脂质添加、与其他蛋白质亚基缔合或蛋白质水解切割)的多肽。

[0072] 如本文所用术语“同一性”是指核酸分子(例如,寡核苷酸)中的连续核苷酸序列中如下核苷酸的比例(以百分比表示):其在所述连续核苷酸序列中与参考序列(例如,序列基序)相同。因此通过以下方式来计算同一性百分比:计数两个序列之间(在本公开文本的化合物的连续核苷酸序列中和在参考序列中)相同的所比对核碱基(匹配)的数量,用该数量除以寡核苷酸中的核苷酸总数,并乘以100。因此,同一性百分比=(匹配x100)/所比对区域(例如连续核苷酸序列)的长度。在连续核苷酸序列的同一性百分比的计算中不允许插入和缺失。将理解,在确定同一性时,不顾及核碱基的化学修饰,只要保留核碱基形成沃森-克里克碱基配对的功能性能力即可(例如,出于计算同一性%的目的,认为5-甲基胞嘧啶与胞嘧啶相同)。

[0073] 与多核苷酸参考序列比对的单个多核苷酸靶序列内的不同区域可以各自具有其自身的序列同一性百分比。应注意,将序列同一性百分比值舍入至小数点后一位。例如,将80.11、80.12、80.13和80.14向下舍入至80.1,而将80.15、80.16、80.17、80.18和80.19向上舍入至80.2。还需注意,长度值将总是整数。

[0074] 如本文所用,术语“同源的”和“同源性”可与术语“同一性”和“相同的”互换。

[0075] 术语“其天然存在的变体”是指ANGPTL2多肽序列或ANGPTL2核酸序列(例如,转录物)的变体,所述变体天然存在于限定的分类学组(如哺乳动物,如小鼠、猴和人)内。通常,

当提及多核苷酸的“天然存在的变体”时，所述术语还可以涵盖编码ANGPTL2的基因组DNA的任何等位基因变体(由于染色体易位或复制所致，发现于染色体位置9q33.3(即，GenBank登录号NC_000009.12的残基127,087,349至127,122,765的反向互补体))和RNA(如从其衍生的mRNA)的任何等位基因变体。“天然存在的变体”还可以包括源自ANGPTL2 mRNA的选择性剪接的变体。当提及特定多肽序列时，例如，所述术语还包括蛋白质的天然存在的形式，其因此可以例如通过共翻译或翻译后修饰(如信号肽切割、蛋白质水解切割、糖基化等)进行加工。

[0076] 当提及两个单独的核酸或核苷酸序列时，术语“对应于(corresponding to)”和“对应于(corresponds to)”可以用于阐明所述序列中基于同源性和/或功能性彼此对应或相似的区域，但是特定序列的核苷酸的编号可以不同。例如，基因转录物的不同亚型可以具有核苷酸序列的相似或保守部分，所述相似或保守部分的编号可以基于选择性剪接和/或其他修饰而在相应亚型中不同。此外，已经认识到，当表征核酸或核苷酸序列(例如，基因转录物并且不论是从翻译起始密码子开始对序列进行编号还是包括5'UTR)时，可以采用不同的编号系统。另外，认识到，基因或基因转录物的不同变体的核酸或核苷酸序列可以变化。然而，如本文所用，变体中共享核酸或核苷酸序列同源性和/或功能性的区域被认为彼此“对应”。例如，ANGPTL2转录物中对应于SEQ ID NO:1(“参考序列”)的核苷酸X至Y的核苷酸序列是指具有与SEQ ID NO:1的核苷酸X至Y相同的序列或类似的序列的ANGPTL2转录物序列(例如，ANGPTL2前体mRNA或mRNA)，其中X是起始位点并且Y是终止位点(如图2中所示)。本领域普通技术人员可以通过将ANGPTL2转录物序列与SEQ ID NO:1进行比对来鉴定ANGPTL2转录物序列中的相应X和Y残基。

[0077] 术语“相应的核苷酸类似物”和“相应的核苷酸”意图表明，核苷酸类似物和天然存在的核苷酸中的核碱基具有相同的配对或杂交能力。例如，当核苷酸的2-脱氧核糖单元与腺嘌呤连接时，“相应的核苷酸类似物”含有与腺嘌呤连接的戊糖单元(与2-脱氧核糖不同)。

[0078] 术语“互补性”描述核苷/核苷酸进行沃森-克里克碱基配对的能力。沃森-克里克碱基对是鸟嘌呤(G)-胞嘧啶(C)和腺嘌呤(A)-胸腺嘧啶(T)/尿嘧啶(U)。将理解，寡核苷酸可以包含具有修饰的核碱基的核苷，例如经常使用5-甲基胞嘧啶来代替胞嘧啶(胞嘧啶的相应核苷酸类似物的例子)，并且因此，术语互补性涵盖未修饰的核碱基与修饰的核碱基之间的沃森-克里克碱基配对(参见例如,Hirao等人(2012)Accounts of Chemical Research第45卷第2055页;以及Bergstrom(2009)Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry增刊37 1.4.1)。如本文所用的术语“反向互补体”、“反向互补的”和“反向互补性”可与术语“互补体”、“互补的”和“互补性”互换。在一些实施方案中，术语“互补的”是指与ANGPTL2转录物内的连续核酸序列的100％匹配或互补性(即，完全互补)。在一些实施方案中，术语“互补的”是指与ANGPTL2转录物内的连续核酸序列的至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约91％、至少约92％、至少约93％、至少约94％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％或至少约99％匹配或互补性。37 1.4.1)。

[0079] 如本文所用术语“互补的”是指核酸分子(例如，寡核苷酸)中的连续核苷酸序列中如下核苷酸的比例(以百分比计)：其在所述连续核苷酸序列中与参考序列(例如，靶序列或序列基序)互补。因此通过以下方式来计算互补性百分比：计数两个序列之间(在用靶序列

5'-3'和寡核苷酸序列3'-5'比对时)互补的(根据沃森-克里克碱基对)所比对核碱基的数量,用该数字除以寡核苷酸中核苷酸的总数,并乘以100。在这种比较中,将没有对齐(形成碱基对)的核碱基/核苷酸称为错配。在连续核苷酸序列的互补性%的计算中不允许插入和缺失。将理解,在确定互补性时,不顾及核碱基的化学修饰,只要保留核碱基形成沃森-克里克碱基配对的功能性能力即可(例如,出于计算同一性%的目的,认为5'-甲基胞嘧啶与胞嘧啶相同)。

[0080] 术语"完全互补"是指100%互补性。

[0081] 如本文所用术语"杂交"或"杂交"应理解为两条核酸链(例如,寡核苷酸和靶核酸)在相对链上的碱基对之间形成氢键,从而形成双链体。两条核酸链之间的结合的亲和力是杂交的强度。所述亲和力通常根据解链温度(Tm)来描述,解链温度定义为一半寡核苷酸与靶核酸双链体化的温度。在生理条件下,Tm不与亲和力严格成比例(Mergny和Lacroix,2003,Oligonucleotides 13:515-537)。标准态吉布斯自由能ΔG°是结合亲和力的更准确的表示,并且依据ΔG°=-RTln(Kd)与反应的解离常数(Kd)有关,其中R是气体常数并且T是绝对温度。因此,寡核苷酸与靶核酸之间的反应的极低ΔG°反映寡核苷酸与靶核酸之间的强杂交。ΔG°是与反应相关的能量,其中水溶液浓度为1M,pH为7,并且维度为37°℃。寡核苷酸与靶核酸的杂交是自发反应,并且对于自发反应,ΔG°小于零。ΔG°可以通过实验来测量,例如,通过使用等温滴定量热法(ITC)方法测量,如以下文献中所述:Hansen等人,1965,Chem.Comm.36-38以及Holdgate等人,2005,Drug Discov Today。技术人员将得知,商业设备可用于ΔG°测量。也可以通过使用最近邻模型(如SantaLucia,1998,Proc Natl Acad Sci USA.95:1460-1465所述)使用适当衍生的热力学参数(Sugimoto等人,1995,Biochemistry 34:11211-11216以及McTigue等人,2004,Biochemistry 43:5388-5405所述)在数字方面估计ΔG°。为了得到通过杂交调节其计划核酸靶标的可能性,本公开文本的寡核苷酸与靶核酸杂交,对于长度为10-30个核苷酸的寡核苷酸,估计的ΔG°值低于-10kcal。在一些实施方案中,通过标准态吉布斯自由能ΔG°来测量杂交的程度或强度。寡核苷酸可以与靶核酸杂交,对于长度为8-30个核苷酸的寡核苷酸,估计的ΔG°值低于-10kcal的范围,如低于-15kcal,如低于-20kcal并且如低于-25kcal。在一些实施方案中,寡核苷酸与靶核酸杂交,估计的ΔG°值为-10至-60kcal,如-12至-40,如-15至-30kcal或-16至-27kcal,如-18至-25kcal。

[0082] 如本文所用的术语"DES编号"或"DES号"是指给予具有核苷(例如,DNA)和核苷类似物(例如,LNA)的特殊模式的核苷酸序列的唯一编号。如本文所用,ASO的设计是通过大写字母与小写字母的组合来显示。例如,DES-0190是指具有LLDDDDDDDDDDDDLL的ASO设计(即,GAgcctttacatgcCG)的gagcctttacatgccg的ASO序列(SEQ ID NO:5),其中L(即,大写字母)指示核苷类似物(例如,LNA),并且D(即,小写字母)指示核苷(例如,DNA)。

[0083] 如本文所用的术语"ASO编号"或"ASO号"是指给予具有如下组分的详细化学结构的核苷酸序列的唯一编号,所述组分例如核苷(例如DNA)、核苷类似物(例如,β-D-氧基-LNA)、核碱基(例如,A、T、G、C、U或MC)和骨架结构(例如,硫代磷酸酯或磷酸二酯)。例如,ASO-0190可以指代(5'-3')OxyGsOxyAsDNAgsDNAcsDNAcsDNAtsDNAtsDNAtsDNAasDNAcsDNAasDNAtsDNAgsDNAcsOxyMCsOxyG。

[0084] ASO化学的注释如下:β-D-氧基LNA核苷酸通过OxyN来命名,其中N表示核苷酸碱

基，如胸腺嘧啶(T)、尿苷(U)、胞嘧啶(C)、5-甲基胞嘧啶(MC)、腺嘌呤(A)或鸟嘌呤(G)，因此包括OxyA、OxyT、OxyMC、OxyC和OxyG。DNA核苷酸通过DNAn来命名，其中小写的n表示核苷酸碱基，如胸腺嘧啶(t)、尿苷(u)、胞嘧啶(c)、5-甲基胞嘧啶(Mc)、腺嘌呤(a)或鸟嘌呤(g)，因此包括DNAa、DNAt、DNAc、DNAMc和DNAg。C或c之前的字母M指示5-甲基胞嘧啶。字母s指示硫代磷酸酯核苷酸间连接。

[0085] 除非另外说明，否则“效力”通常表示为IC50或EC50值，以μM、nM或pM计。效力也可以用抑制百分比来表示。IC50是治疗分子的抑制中浓度。EC50是治疗分子相对于媒介物或对照(例如，盐水)的有效中浓度。在功能测定中，IC50是治疗分子的将生物反应(例如，mRNA的转录或蛋白质表达)降低通过所述治疗分子实现的生物反应的50％的浓度。在功能测定中，EC50是治疗分子的产生50％生物反应(例如，mRNA的转录或蛋白质表达)的浓度。IC50或EC50可以通过本领域已知的许多手段来计算。

[0086] 如本文所用，术语“抑制”例如ANGPTL2基因转录物和/或ANGPTL2蛋白的表达是指ASO降低细胞或组织中ANGPTL2基因转录物和/或ANGPTL2蛋白的表达。在一些实施方案中，术语“抑制”是指对ANGPTL2基因转录物或ANGPTL2蛋白的完全抑制(100％抑制或不可检测的水平)。在其他实施方案中，术语“抑制”是指对细胞或组织中的ANGPTL2基因转录物和/或ANGPTL2蛋白表达的至少5％、至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％或至少99％抑制。

[0087] “受试者”或“个体”或“动物”或“患者”或“哺乳动物”意指需要诊断、预后或疗法的任何受试者，特别是哺乳动物受试者。哺乳动物受试者包括人、家畜、农场动物、运动动物和动物园动物，包括例如人、非人灵长类动物、狗、猫、豚鼠、兔、大鼠、小鼠、马、牛、熊等。

[0088] 术语“药物组合物”是指如下制剂，其所呈形式使得活性成分的生物活性有效，并且其不含对会被施用所述组合物的受试者具有不可接受的毒性的另外的组分。这种组合物可以是无菌的。

[0089] 如本文公开的ASO的“有效量”是足以实现明确陈述的目的的量。“有效量”可以关于所陈述的目的凭经验并以常规方式来确定。

[0090] 术语(如“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”或“以治疗(to treat)”或者“减轻(alleviating)”或“以减轻(to alleviate)”)是指以下两者：(1)治愈、减缓、减少诊断的病理状况或障碍的症状和/或阻止所述病理状况或障碍的进展的治疗措施，以及(2)预防和/或减慢靶向的病理状况或障碍的发展的预防性(prophylactic)和/或预防性(preventative)措施。因此，需要治疗的那些受试者包括已经患有障碍的那些受试者；易患障碍的那些受试者；以及要预防障碍的那些受试者。在某些实施方案中，如果患者显示例如与疾病或障碍相关的症状的完全、部分或暂时减轻或消除，则根据本文提供的方法针对本文其他地方公开的疾病或病症成功地“治疗”受试者。

II.靶向ANGPTL2的反义寡核苷酸

[0091] 本公开文本采用反义寡核苷酸(ASO)用于调节编码哺乳动物ANGPTL2的核酸分子(如ANGPTL2核酸，例如，ANGPTL2转录物，包括ANGPTL2前体mRNA和ANGPTL2 mRNA)或编码哺乳动物ANGPTL2的此类核酸分子的天然存在的变体的功能。在本公开文本的情况下，术语“ASO”是指通过两个或更多个核苷酸的共价连接形成的分子(即，寡核苷酸)。

[0092] ASO包含长度为约10至约30(如10-20、14-20、16-20或15-25)个核苷酸的连续核苷酸序列。在某些实施方案中,本文公开的ASO的长度为15-20个核苷酸。如本文所用的术语“反义ASO”、“反义寡核苷酸”和“寡聚物”可与术语“ASO”互换。

[0093] 提及SEQ ID号时包括特定核碱基序列,但不包括任何设计或完整化学结构。此外,除非另外说明,否则本文图中公开的ASO显示代表性设计,但并不限于图中所示的具体设计。在本文中,单一核苷酸(单元)还可以被称为单体或单元。当本说明书提及特定ASO编号时,所述提及包括序列、特定ASO设计和化学结构。当本说明书提及特定DES编号时,所述提及包括序列和特定ASO设计。例如,在权利要求(或本说明书)涉及SEQ ID NO:5时,其仅包括gagcctttacatgccg的核苷酸序列。在权利要求(或说明书)涉及DES-0190时,其包括具有GAgcctttacatgcCG的ASO设计的gagcctttacatgccg的核苷酸序列。可替代地,ASO-0190的设计也可以被写为SEQ ID NO:5,其中来自5’端的第一核苷酸、第二核苷酸、第15核苷酸和第16核苷酸中的每一个是修饰的核苷酸(例如,LNA),并且每个其他核苷酸是未修饰的核苷酸(例如,DNA)。ASO号包括序列和ASO设计,以及ASO的具体细节。因此,例如,在本申请中提及的ASO-0190指示OxyGsOxyAsDNAgsDNAcsDNAcsDNAtsDNAtsDNAtsDNAasDNAcsDNAasDNAtsDNAgsDNAcsOxyMCsOxyG,其中“s”指示硫代磷酸酯连接。

[0094] 在各种实施方案中,本公开文本的ASO不包含RNA(单元)。在一些实施方案中,ASO包含一个或多个DNA单元。在一个实施方案中,根据本公开文本的ASO是线性分子或者被合成为线性分子。在一些实施方案中,ASO是单链分子,并且不包含例如至少3、4或5个连续核苷酸的短区域,所述短区域与同一ASO内的等效区域互补(即,双链体),就此而言,ASO(基本上)不是双链的。在一些实施方案中,ASO基本上不是双链的。在一些实施方案中,ASO不是siRNA。在各种实施方案中,本公开文本的ASO可以完全由连续核苷酸区域组成。因此,在一些实施方案中,ASO基本上不是自互补的。

[0095] 在其他实施方案中,本公开文本包括ASO的片段。例如,本公开文本包括本文公开的ASO的至少一个核苷酸、至少两个连续核苷酸、至少三个连续核苷酸、至少四个连续核苷酸、至少五个连续核苷酸、至少六个连续核苷酸、至少七个连续核苷酸、至少八个连续核苷酸或至少九个连续核苷酸。本文公开的任何序列的片段被认为是本公开文本的一部分。

II.A.靶标

[0096] 合适地,本公开文本的ASO能够下调(例如,降低或去除)ANGPTL2 mRNA或蛋白质的表达。就此而言,本公开文本的ASO可以通过降低通常在哺乳动物细胞(如人细胞)中的ANGPTL2 mRNA水平来影响对ANGPTL2蛋白的间接抑制。特定地,本公开文本涉及靶向ANGPTL2前体mRNA的一个或多个区域(例如,内含子区域、外显子区域和/或外显子-内含子接合区域)的ASO。

[0097] 血管生成素相关蛋白2(ANGPTL2)也称为血管生成素样蛋白2、ARP2、HARP、ARAP1和血管生成素样2。ANGPTL2基因的序列可以在公众可获得的GenBank登录号NC_000009.12下发现。ANGPTL2前体mRNA转录物(SEQ ID NO:1)的序列对应于NC_000009.12的残基127,087,349至127,122,765的反向互补体。ANGPTL2蛋白的序列可以在公众可获得的登录号NP_036230.1(规范序列)、XP_006717093.1和Q9UKU9-2下发现。

[0098] 人ANGPTL2基因产物的变体是已知的。例如,ANGPTL2亚型X1(登录号XP_006717093.1;SEQ ID NO:194)的序列与规范序列(SEQ ID NO:3)的不同之处如下:274-

274:P→L;以及275-493:缺失。ANGPTL2亚型2(登录号Q9UKU9-2;SEQ ID NO:195)的序列与规范序列(SEQ ID NO:3)的不同之处如下:1-302:缺失。因此,本文公开的ASO可被设计为降低或抑制ANGPTL2蛋白的天然变体的表达。

[0099] ASO的靶核酸序列的例子是ANGPTL2前体mRNA。SEQ ID NO:1表示人ANGPTL2基因组序列(即,GenBank登录号NC_000009.12的核苷酸127,087,349至127,122,765的反向互补体)。SEQ ID NO:1与ANGPTL2前体mRNA序列相同,只是SEQ ID NO:1中的核苷酸"t"在前体mRNA中显示为"u"。在某些实施方案中,"靶核酸"包含编码ANGPTL2蛋白的核酸或其天然存在的变体以及从其衍生的RNA核酸(例如,前体mRNA)的内含子。在其他实施方案中,靶核酸包含编码ANGPTL2蛋白的核酸或其天然存在的变体以及从其衍生的RNA核酸(例如,前体mRNA)的外显子区域。在又其他实施方案中,靶核酸包含编码ANGPTL2蛋白的核酸或其天然存在的变体以及从其来源的RNA核酸(例如,前体mRNA)的外显子-内含子接合点。在一些实施方案中,例如当在研究或诊断中使用时,"靶核酸"可以是源自上文DNA或RNA核酸靶标的cDNA或合成寡核苷酸。由ANGPTL2前体mRNA编码的ANGPTL2蛋白序列显示为SEQ ID NO:3。参见图1C和图1D。在其他实施方案中,靶核酸包含编码ANGPTL2蛋白的核酸或其天然存在的变体的非翻译区,例如5'UTR、3'UTR或两者。

[0100] 在一些实施方案中,本公开文本的ASO与ANGPTL2转录物(例如,SEQ ID NO:1)的内含子内的区域杂交。在某些实施方案中,本公开文本的ASO与ANGPTL2转录物(例如,SEQ ID NO:1)的外显子内的区域杂交。在其他实施方案中,本公开文本的ASO与ANGPTL2转录物(例如,SEQ ID NO:1)的外显子-内含子接合点内的区域杂交。在一些实施方案中,本公开文本的ASO与ANGPTL2转录物(例如,SEQ ID NO:1)内的区域(例如,内含子、外显子或外显子-内含子接合点)杂交,其中所述ASO具有根据下式的设计:5'A-B-C 3',如本文其他地方(例如,章节II.G)所描述。

[0101] 在一些实施方案中,ASO靶向编码ANGPTL2蛋白的特定亚型的mRNA。参见图1D中的亚型。在一些实施方案中,ASO靶向ANGPTL2蛋白的所有亚型。

[0102] 在一些实施方案中,ASO包含与ANGPTL2转录物内的核酸序列(例如,对应于SEQ ID NO:1的区域)互补的连续核苷酸序列(例如,长度为10至30个核苷酸)。在一些实施方案中,ASO包含与ANGPTL2转录物的核酸序列或所述序列内的区域("靶区域")杂交的连续核苷酸序列,其中所述核酸序列对应于:(i)SEQ ID NO:1的核苷酸1-211;(ii)SEQ ID NO:1的核苷酸471-686;(iii)SEQ ID NO:1的核苷酸1,069-1,376;(iv)SEQ ID NO:1的核苷酸1,666-8,673;(v)SEQ ID NO:1的核苷酸8,975-12,415;(vi)SEQ ID NO:1的核苷酸12,739-18,116;(vii)SEQ ID NO:1的核苷酸18,422-29,875;或者(viii)SEQ ID NO:1的核苷酸30,373-35,389,并且其中,任选地,所述ASO具有本文所述的设计中的一种或本文其他地方所示的化学结构(例如,图1)。

[0103] 在一些实施方案中,靶区域对应于SEQ ID NO:1的核苷酸87-111。在其他实施方案中,靶区域对应于SEQ ID NO:1的核苷酸571-586。在某些实施方案中,靶区域对应于SEQ ID NO:1的核苷酸1,169-1,276。在其他实施方案中,靶区域对应于SEQ ID NO:1的核苷酸1,766-8,573。在一些实施方案中,靶区域对应于SEQ ID NO:1的核苷酸9,075-12,315。在某些实施方案中,靶区域对应于SEQ ID NO:1的核苷酸12,839-18,016。在其他实施方案中,靶区域对应于SEQ ID NO:1的核苷酸18,522-29,775。在一些实施方案中,靶区域对应于SEQ ID

NO:1的核苷酸30,473-35,289。

[0104] 在一些实施方案中,靶区域对应于SEQ ID NO:1的核苷酸87-111±10、±20、±30、±40、±50、±60、±70、±80或±90个3'端和/或5'端的核苷酸。在其他实施方案中,靶区域对应于SEQ ID NO:1的核苷酸571-586±10、±20、±30、±40、±50、±60、±70、±80或±90个3'端和/或5'端的核苷酸。在某些实施方案中,靶区域对应于SEQ ID NO:1的核苷酸1,169-1,276±10、±20、±30、±40、±50、±60、±70、±80或±90个3'端和/或5'端的核苷酸。在一些实施方案中,靶区域对应于SEQ ID NO:1的核苷酸1,766-8,573±10、±20、±30、±40、±50、±60、±70、±80或±90个3'端和/或5'端的核苷酸。在一些实施方案中,靶区域对应于SEQ ID NO:1的核苷酸9,075-12,315±10、±20、±30、±40、±50、±60、±70、±80或±90个3'端和/或5'端的核苷酸。在其他实施方案中,靶区域对应于SEQ ID NO:1的核苷酸12,839-18,016±10、±20、±30、±40、±50、±60、±70、±80或±90个3'端和/或5'端的核苷酸。在某些实施方案中,靶区域对应于SEQ ID NO:1的核苷酸18,522-29,775±10、±20、±30、±40、±50、±60、±70、±80或±90个3'端和/或5'端的核苷酸。在一些实施方案中,靶区域对应于SEQ ID NO:1的核苷酸30,473-35,289±10、±20、±30、±40、±50、±60、±70、±80或±90个3'端和/或5'端的核苷酸。

[0105] 在一些实施方案中,靶区域对应于SEQ ID NO:1的核苷酸20,103-20,282。在其他实施方案中,靶区域对应于SEQ ID NO:1的核苷酸20,103-20,282±10、±20、±30、±40、±50、±60、±70、±80或±90个3'端和/或5'端的核苷酸。在某些实施方案中,靶区域对应于SEQ ID NO:1的核苷酸20,202-20,221。在一些实施方案中,靶区域对应于SEQ ID NO:1的核苷酸20,202-20,221±1、±5、±10、±15、±20或±25个3'端和/或5'端的核苷酸。

[0106] 在一些实施方案中,本公开文本的ASO与ANGPTL2转录物(例如,前体mRNA,SEQ ID NO:1)内的多个靶区域杂交。在一些实施方案中,ASO与ANGPTL2转录物内的两个不同靶区域杂交。在一些实施方案中,ASO与ANGPTL2转录物内的三个不同靶区域杂交。在一些实施方案中,相比于与ANGPTL2转录物(例如,前体mRNA,SEQ ID NO:1)内的单一区域杂交的ASO,与ANGPTL2转录物(例如,前体mRNA,SEQ ID NO:1)内的多个区域杂交的ASO在降低ANGPTL2表达方面更有效(例如,EC50更低)。

[0107] 在一些实施方案中,本公开文本的ASO能够在生理条件(即,体内条件)下与靶核酸(例如,ANGPTL2转录物)杂交。在一些实施方案中,本公开文本的ASO能够在体外与靶核酸(例如,ANGPTL2转录物)杂交。在一些实施方案中,本公开文本的ASO能够在严格条件下在体外与靶核酸(例如,ANGPTL2转录物)杂交。用于体外杂交的严格条件尤其取决于生产性细胞摄取、RNA可及性、温度、缔合自由能、盐浓度和时间(参见例如,Stanley T Crooke,Antisense Drug Technology:Principles,Strategies and Applications,第2版,CRC Press(2007))。通常,使用高至中等严格性的条件进行体外杂交,以使得能够在基本上相似的核酸之间进行杂交,但不能在不相似的核酸之间进行杂交。严格杂交条件的例子包括在40℃下在5X盐水-柠檬酸钠(SSC)缓冲液(0.75M氯化钠/0.075M柠檬酸钠)中杂交1小时,接着将样品在40℃下在1X SSC中洗涤10次,并且在室温下在1X SSC缓冲液中洗涤5次。体内杂交条件由控制反义寡核苷酸与靶序列杂交的细胞内条件(例如,生理pH和细胞内离子条件)组成。可以通过相对较低严格的条件在体外模拟体内条件。例如,杂交可以在37℃下在2X SSC(0.3M氯化钠/0.03M柠檬酸钠)、0.1%SDS中在体外进行。可以在37℃下使用含有4X

SSC、0.1％SDS的洗涤溶液，其中在45℃下在1X SSC中进行最终洗涤。

[0108] 在一些实施方案中，本公开文本的ASO能够下调来自一种或多种物种(例如，人、非人灵长类动物、狗、猫、豚鼠、兔、大鼠、小鼠、马、牛和熊)的ANGPTL2转录物。在某些实施方案中，本文公开的ASO能够下调人和啮齿类动物(例如，小鼠或大鼠)二者的ANGPTL2转录物。因此，在一些实施方案中，ASO能够下调(例如，降低或去除)人和啮齿类动物(例如，小鼠或大鼠)二者中的ANGPTL2 mRNA或ANGPTL2蛋白的表达。

[0109] 小鼠ANGPTL2转录物的序列是本领域已知的。例如，小鼠ANGPTL2基因的序列可以在公众可获得的GenBank登录号NC_000068.7下发现。小鼠ANGPTL2前体mRNA转录物的序列对应于NC_000068.7的残基33,215,951-33,247,725。小鼠ANGPTL2mRNA转录物的序列是已知的并且可根据以下登录号获得:NM_011923.4(SEQ ID NO:196)、XM_006498051.1(SEQ ID NO:197)、BC138610.1(SEQ ID NO:198)和BC138609.1(SEQ ID NO:199)。小鼠ANGPTL2蛋白的序列可以在以下公众可获得的登录号下发现:NP_036053.2(SEQ ID NO:200)、Q9R045.2(SEQ ID NO:201)、EDL08598.1(SEQ ID NO:202)、EDL08597.1(SEQ ID NO:203)、AAI38611.1(SEQ ID NO:204)、AAI38610.1(SEQ ID NO:205)和XP_006498114.1(SEQ ID NO:206)。

[0110] 大鼠ANGPTL2转录物的序列也是本领域中已知的。大鼠ANGPTL2基因可以在公众可获得的GenBank登录号NC_005102.4下发现。大鼠ANGPTL2前体mRNA转录物的序列对应于NC_005102.4的残基12,262,822-12,292,665。大鼠ANGPTL2 mRNA转录物的序列是已知的并且可以根据登录号:NM_133569.1(SEQ ID NO:207)获得。大鼠ANGPTL2蛋白的序列可以在公众可获得的以下登录号下发现:NP_598253.1(SEQ ID NO:208)和EDL93193.1(SEQ ID NO:209)。

II.B.ASO序列

[0111] 本公开文本的ASO包含对应于ANGPTL2转录物的区域(例如，对应于SEQ ID NO:1的核苷酸序列)的互补体的连续核苷酸序列。

[0112] 在某些实施方案中，本公开文本提供长度为10-30(如10-15个核苷酸、10-20个核苷酸或10-25个核苷酸)(例如，长度为15-20个核苷酸)的ASO，其中连续核苷酸序列具有与ANGPTL2转录物(如SEQ ID NO:1)或其天然存在的变体的互补体内的区域的至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％或约100％序列同一性。因此，例如，ASO与具有SEQ ID NO:1的序列或其部分的单链核酸分子杂交。

[0113] ASO可以包含与编码哺乳动物ANGPTL2蛋白的核酸(例如，SEQ ID NO:1)的等效区域完全互补(完美互补)的连续核苷酸序列。ASO可以包含与对应于SEQ ID NO:1的核苷酸X-Y的核酸序列或所述序列内的区域完全互补(完美互补)的连续核苷酸序列，其中X和Y分别是起始位点和终止位点，如图2中所示。

[0114] 在一些实施方案中，本公开文本的ASO的核苷酸序列或连续核苷酸序列具有与选自SEQ ID NO:4至193(即，图2中的序列)的序列至少约80％序列同一性，如至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约91％、至少约92％、至少约93％、至少约94％、至少约95％、至少约96％序列同一性、至少约97％序列同一性、至少约98％序列同一性、至少约99％序列同一性，如约100％序列同一性(同源性)。在一些实施方案中，ASO具有本文其他地方描述的设

计或本文其他地方显示的化学结构(例如,图2)。

[0115] 在一些实施方案中,ASO(或其连续核苷酸部分)选自或包含选自SEQ ID NO:4至193的序列之一或其至少10个连续核苷酸的区域,其中在与相应ANGPTL2转录物相比时,所述ASO(或其连续核苷酸部分)可以任选地包含一个或两个错配。

[0116] 在一些实施方案中,ASO(或其连续核苷酸部分)选自或包含选自SEQ ID NO:4至193的序列之一或其至少12个连续核苷酸的区域,其中在与相应ANGPTL2转录物相比时,所述ASO(或其连续核苷酸部分)可以任选地包含一个或两个错配。

[0117] 在一些实施方案中,ASO(或其连续核苷酸部分)选自或包含选自SEQ ID NO:4至193的序列之一或其至少14个连续核苷酸的区域,其中在与相应ANGPTL2转录物相比时,所述ASO(或其连续核苷酸部分)可以任选地包含一个或二个错配。

[0118] 在一些实施方案中,ASO(或其连续核苷酸部分)选自或包含选自SEQ ID NO:4至193的序列之一或其至少15或16个连续核苷酸的区域,其中在与相应ANGPTL2转录物相比时,所述ASO(或其连续核苷酸部分)可以任选地包含一个或两个错配。

[0119] 在一些实施方案中,ASO包含选自以下的序列:SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:38、SEQ NO:46、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:146及其组合。

[0120] 在一些实施方案中,ASO包含选自以下的序列:SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122及其组合。

[0121] 在一些实施方案中,本公开文本的ASO与靶核酸序列(例如,ANGPTL2转录物)结合,并且与细胞中的正常(即,对照)表达水平相比,能够将所述ANGPTL转录物的表达抑制或降低至少10%或20%,例如,与正常表达水平(例如,没有暴露于ASO的细胞中的表达水平)相比,至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或约100%。

[0122] 在一些实施方案中,与不与ASO接触(例如,与盐水接触)的SK-N-AS细胞相比,在使细胞与25μM的ASO接触时,本公开文本的ASO能够在体外将SK-N-AS细胞中的ANGPTL2 mRNA的表达降低至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或约100%。

[0123] 在一些实施方案中,与不与ASO接触(例如,与盐水接触)的SK-N-AS细胞相比,在使细胞与5μM的ASO接触时,本公开文本的ASO能够在体外将SK-N-AS细胞中的ANGPTL2 mRNA的表达降低至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或约100%。

[0124] 在某些实施方案中,本公开文本的ASO具有选自以下的至少一种特性:(i)降低SK-N-AS细胞中编码ANGPTL2的mRNA水平;(ii)降低SK-N-AS细胞中ANGPTL2的蛋白质水平;

(iii)减轻、改善或治疗心血管疾病或障碍的一种或多种症状,以及(iv)其任何组合。

[0125] 在一些实施方案中,ASO或其连续核苷酸序列在与靶序列杂交时可以容忍1个或2个错配并且仍与靶标充分结合以显示所需作用,即,下调靶mRNA和/或蛋白质。错配可以例如通过增加的ASO核苷酸序列长度和/或增加的核苷酸类似物数量来补偿,这公开于本文的其他地方。

[0126] 在一些实施方案中,ASO或其连续核苷酸序列在与靶序列杂交时包含不超过1个错配。在其他实施方案中,反义寡核苷酸或其连续核苷酸序列在与靶序列杂交时包含不超过1个错配,有利地无错配。

II.C.ASO长度

[0127] ASO可以包含长度为总计10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个连续核苷酸的连续核苷酸序列。应理解,在给定ASO或连续核苷酸序列长度的范围时,所述范围包括所述范围中提供的下限和上限长度,例如10至30(或在10与30之间),包括10和30两者。

[0128] 在一些实施方案中,ASO包含长度为总计约15-20、15、16、17、18、19或20个连续核苷酸的连续核苷酸序列。

II.D.核苷和核苷类似物

[0129] 在本公开文本的一方面,ASO包含一种或多种非天然存在的核苷类似物。由于糖和/或碱基部分中的修饰,如本文所用的"核苷类似物"是天然核苷(如DNA或RNA核苷)的变体。在寡核苷酸的情况下,类似物可能大体上是"沉默的"或与天然核苷"等效的",即,对寡核苷酸抑制靶基因表达的方式没有功能性影响。然而,如果例如此类"等效的"类似物制造起来更容易或更便宜,或者对于储存或制造条件更稳定,或者表示标签或标记,那么它们可以是有用的。然而,在一些实施方案中,类似物将对ASO抑制表达的方式具有功能性影响;例如通过产生增加的对靶标的结合亲和力和/或增加的对细胞内核酸酶的抗性和/或增加的向细胞内转运的容易性而具有功能性影响。核苷类似物的具体例子描述于例如以下文献中:Freier和Altmann;Nucl.Acid Res.,1997,25,4429-4443和Uhlmann;Curr.Opinion in Drug Development,2000,3(2),293-213,以及方案1中。

II.D.1.核碱基

[0130] 术语核碱基包括存在于核苷和核苷酸中的嘌呤(例如,腺嘌呤和鸟嘌呤)和嘧啶(例如,尿嘧啶、胸腺嘧啶和胞嘧啶)部分,其在核酸杂交中形成氢键。在本公开文本的情况下,术语核碱基还涵盖修饰的核碱基,其可以不同于天然存在的核碱基,但是在核酸杂交期间发挥功能。在一些实施方案中,通过修饰或替代核碱基来修饰核碱基部分。在此情况下,"核碱基"是指天然存在的核碱基(如腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶、胸苷、尿嘧啶、黄嘌呤和次黄嘌呤),以及非天然存在的变体。此类变体例如描述于以下文献中:Hirao等人,(2012)Accounts of Chemical Research第45卷第2055页和Bergstrom(2009)Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry增刊37 1.4.1。

[0131] 在一些实施方案中,通过将嘌呤或嘧啶改变为修饰的嘌呤或嘧啶(如取代的嘌呤或取代的嘧啶,如选自以下的核碱基:异胞嘧啶、假异胞嘧啶、5-甲基-胞嘧啶、5-硫唑并-胞嘧啶、5-丙炔基-胞嘧啶、5-丙炔基-尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-噻唑并-尿嘧啶、2-硫代-尿嘧啶、2'硫代-胸腺嘧啶、肌苷、二氨基嘌呤、6-氨基嘌呤、2-氨基嘌呤、2,6-二氨基嘌呤和2-

氯-6-氨基嘌呤)来修饰核碱基部分。

[0132] 核碱基部分可以由每个相应核碱基的字母代码表示,例如,A、T、G、C或U,其中每个字母可以任选地包括具有等效功能的修饰的核碱基。例如,在示例性寡核苷酸中,核碱基部分选自A、T、G、C和5-甲基-胞嘧啶。任选地,对于LNA gapmer,可以使用5-甲基-胞嘧啶LNA核苷。

II.D.2.糖修饰

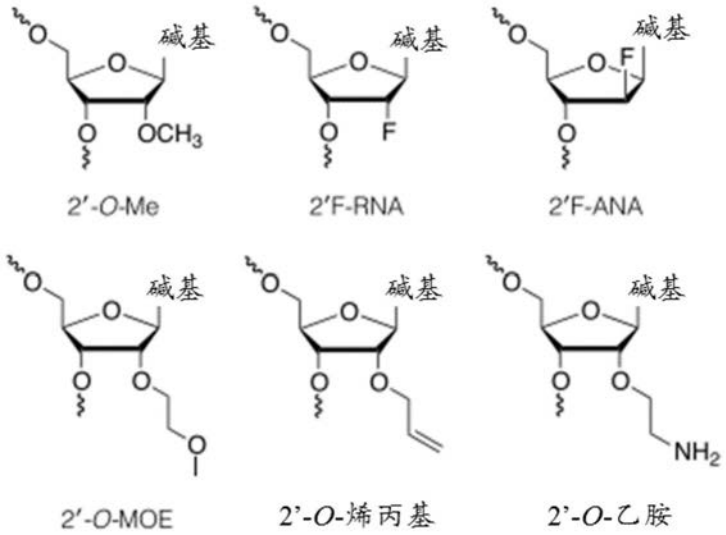
[0133] 本公开文本的ASO可以包含具有修饰的糖部分(即与DNA和RNA中存在的核糖部分相比时对糖部分的修饰)的一种或多种核苷。已经制备了具有核糖部分的修饰的许多核苷,主要目的是改善寡核苷酸的某些特性,如亲和力和/或核酸酶抗性。

[0134] 此类修饰包括如下那些:其中核糖环结构例如通过用己糖环(HNA)或二环或未连接的核糖环替代来修饰,所述二环通常在核糖环上的C2'与C4'碳之间具有双自由基桥(LNA),所述未连接的核糖环通常在所述C2'与C3'碳之间缺乏键(例如,UNA)。其他糖修饰的核苷包括例如双环己糖核酸(WO 2011/017521)或三环核酸(WO 2013/154798)。修饰的核苷还包括如下核苷:其中糖部分被非糖部分替代,例如在肽核酸(PNA)或吗啉核酸的情况下。

[0135] 糖修饰还包括经由将核糖环上的取代基改变为除氢或天然存在于RNA核苷中的2'-OH基团以外的基团而进行的修饰。取代基可以例如在2'、3'、4'或5'位置处引入。具有修饰的糖部分的核苷还包括2'修饰的核苷,如2'取代的核苷。实际上,已经将许多注意力集中在开发2'取代的核苷上,并且发现许多2'取代的核苷在掺入到寡核苷酸中时具有有益的特性,如增强的核苷抗性和增强的亲和力。

II.D.2.a 2'修饰的核苷

[0136] 2'糖修饰的核苷是在2'位置处具有除H或-OH以外的取代基(2'取代的核苷)或包含2'连接的双自由基的核苷,并且包括2'取代的核苷和LNA(2'-4'双自由基桥接的)核苷。例如,2'修饰的糖可以提供增强的结合亲和力(例如,增强亲和力的2'糖修饰的核苷)和/或增加的对寡核苷酸的核酸酶抗性。2'取代的修饰的核苷的例子是2'-O-烷基-RNA、2'-O-甲基-RNA、2'-烷氧基-RNA、2'-O-甲氧基乙基-RNA(MOE)、2'-氨基-DNA、2'-氟-RNA、2'-氟-DNA、阿糖核酸(ANA)和2'-氟-ANA核苷。其他例子请参见例如,Freier和Altmann;Nucl.Acid Res.,1997,25,4429-4443;Uhlmann,Curr.Opinion in Drug Development,2000,3(2),293-213;以及Deleavey和Damha,Chemistry and Biology 2012,19,937。下文说明一些2'取代的修饰的核苷。



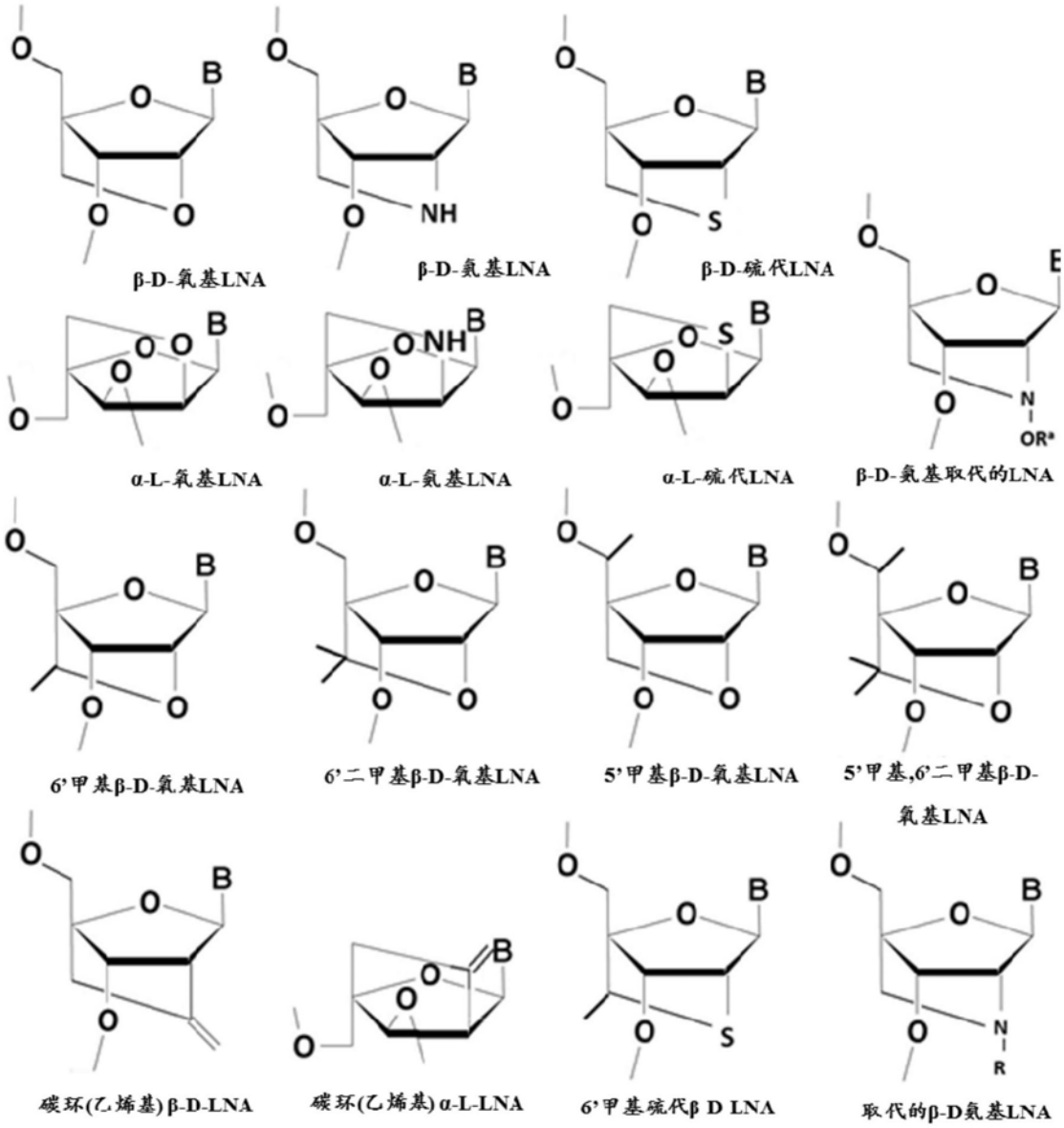
II.D.2.b锁核酸核苷(LNA).

[0137] “LNA核苷”是2’-修饰的核苷,其包含连接所述核苷的核糖环的C2’和C4’的双基(也称为“2’-4’桥”),所述双基限制或锁定核糖环的构象。这些核苷在文献中也称为桥接核酸或二环核酸(BNA)。在将LNA掺入互补RNA或DNA分子的寡核苷酸中时,核糖构象的锁定与增强的杂交亲和力相关(双链体稳定化)。这可以常规地通过测量寡核苷酸/互补体双链体的解链温度来确定。

[0138] 非限制性示例性LNA核苷披露于以下文献中:WO 99/014226、WO 00/66604、WO 98/039352、WO 2004/046160、WO 00/047599、WO 2007/134181、WO 2010/077578、WO 2010/036698、WO 2007/090071、WO 2009/006478、WO 2011/156202、WO 2008/154401、WO 2009/067647、WO 2008/150729;Morita等人,Bioorganic&Med.Chem.Lett.12,73-76;Seth等人.J.Org.Chem.2010,第75娟(5)第1569-81页;以及Mitsuoka等人,Nucleic Acids Research 2009,37(4),1225-1238;以及Wan和Seth,J.Medical Chemistry 2016,59,9645-9667。

[0139] 其他非限制性示例性LNA核苷公开于方案1中。

方案1:



[0140] 在一些实施方案中,LNA核苷是β-D-氧基-LNA、6'-甲基-β-D-氧基LNA,如(S)-6'-甲基-β-D-氧基-LNA(ScET),或)和ENA。在某些实施方案中,LNA是β-D-氧基-LNA。

II.E.核酸酶介导的降解

[0141] 核酸酶介导的降解是指在与互补核苷酸序列形成双链体时能够介导这个序列降解的寡核苷酸。

[0142] 在一些实施方案中,寡核苷酸可以经由核酸酶介导的靶核酸的降解来发挥功能,其中本公开文本的寡核苷酸能够募集核酸酶,特别是内切核酸酶,优选地内切核糖核酸酶(核糖核酸酶),如核糖核酸酶H,如核糖核酸酶H1。经由核酸酶介导的机制起作用的寡核苷酸设计的例子是如下寡核苷酸:其通常包含至少5或6个DNA核苷的区域并且在一侧或两侧上侧接增强亲和力的核苷,例如,gapmer、headmer和tailmer。

II.F.核糖核酸酶H活性和募集

[0143] 反义寡核苷酸的核糖核酸酶H活性是指其在处于与互补RNA分子的双链体中时募集核糖核酸酶H并诱导所述互补RNA分子降解的能力。WO 01/23613提供用于确定核糖核酸酶H活性的体外方法,其可以用于确定募集核糖核酸酶H的能力。通常,如果寡核苷酸在与互

补靶核酸序列一起提供时,具有在使用与所测试的修饰的寡核苷酸具有相同碱基序列但仅含有DNA单体并且在寡核苷酸中的所有单体之间具有硫代磷酸酯连接的寡核苷酸,并且使用由WO 01/23613的实施例91-95提供的方法时所确定的初始速率的至少5%(如至少10%或超过20%)的初始速率(以pmol/l/min测量),则认为所述寡核苷酸能够募集核糖核酸酶H。在一些实施方案中,可以使用重组人核糖核酸酶H1确定寡核苷酸在处于与互补RNA分子的双链体中时募集核糖核酸酶H并诱导所述互补RNA分子降解的能力。

[0144] 在一些实施方案中,如果寡核苷酸在与互补靶核酸一起提供时,核糖核酸酶H初始速率(以pmol/l/min测量)为在使用与所测试的寡核苷酸具有相同碱基序列但仅含有DNA单体,没有2'取代并且在寡核苷酸中的所有单体之间具有硫代磷酸酯连接的寡核苷酸,并且使用由WO 01/23613的实施例91-95提供的方法时所确定的初始速率的小于20%(如小于10%,如小于5%),则认为所述寡核苷酸基本上不能募集核糖核酸酶H。

II.G.ASO设计

[0145] 本公开文本的ASO可以包含具有核苷和核苷类似物两者的核苷酸序列,并且可以呈gapmer、blockmer、mixmer、headmer、tailmer或totalmer的形式。可以与本公开文本的ASO一起使用的gapmer、blockmer、mixmer、headmer、tailmer或totalmer的构型的例子描述于美国专利申请公开号2012/0322851中。

[0146] 如本文所用的术语"gapmer"是指反义寡核苷酸,其包含在5'和3'侧接一个或多个增强亲和力的修饰的核苷(侧翼)的核糖核酸酶H募集寡核苷酸的区域(空位)。术语"headmer"和"tailmer"是能够募集核糖核酸酶H的寡核苷酸,其中一个侧翼缺失,即,所述寡核苷酸的仅一端包含增强亲和力的修饰的核苷。对于headmer,3'侧翼缺失(即,5'侧翼包含增强亲和力的修饰的核苷),并且对于tailmer,5'侧翼缺失(即,3'侧翼包含增强亲和力的修饰的核苷)。术语"LNAgapmer"是gapmer寡核苷酸,其中至少一种增强亲和力的修饰的核苷是LNA核苷。术语"混合翼gapmer"是指LNA gapmer,其中侧翼区域包含至少一个LNA核苷和至少一个DNA核苷或非LNA修饰的核苷,如至少一个2'取代的修饰的核苷,如例如2'-O-烷基-RNA、2'-O-甲基-RNA、2'-烷氧基-RNA、2'-O-甲氧基乙基-RNA(MOE)、2'-氨基-DNA、2'-氟-RNA、2'-氟-DNA、、阿糖核酸(ANA)和2'-氟-ANA核苷。

[0147] 称为"mixmer"的其他"嵌合"ASO由以下的交替组合物组成:(i)可由核糖核酸酶识别和切割的DNA单体或核苷类似物单体,以及(ii)非核糖核酸酶募集的核苷类似物单体。

[0148] "totalmer"是仅包含非天然存在的核苷酸或核苷酸类似物的单链ASO。

[0149] 在一些实施方案中,除了增强ASO对靶区域的亲和力之外,一些核苷类似物也介导核糖核酸酶(例如,核糖核酸酶H)的结合和切割。由于α-L-LNA单体在一定程度上募集核糖核酸酶H活性,因此在一些实施方案中,含有α-L-LNA单体的ASO的空位区域(例如,在本文中被称为B区域)由可由核糖核酸酶H识别和切割的较少单体组成,并且在mixmer构建中引入更大的灵活性。

II.G.1.Gapmer设计

[0150] 在一些实施方案中,本公开文本的ASO是gapmer,并且包含能够募集核糖核酸酶(如核糖核酸酶H)的连续核苷酸延伸段(例如,一个或多个DNA,在本文中被称为B区域(B)),其中B区域在5'和3'两处侧接位于B区域的连续核苷酸延伸段的5'和3'的核苷类似物区域,这些区域分别被称为A区域(A)和C区域(C)。在一些实施方案中,核苷类似物是糖修饰的核

苷(例如,高亲和力的糖修饰的核苷)。在某些实施方案中,A区域和C区域的糖修饰的核苷增强ASO对靶核酸的亲和力(即,增强亲和力的2'糖修饰的核苷)。在一些实施方案中,糖修饰的核苷是2'糖修饰的核苷,如高亲和力的2'糖修饰,如LNA或2'-MOE。

[0151] 在gapmer中,B区域的最5'和最3'核苷是DNA核苷,并且分别与A区域和C区域的核苷类似物(例如,高亲和力的糖修饰的核苷)相邻定位。在一些实施方案中,可以通过使核苷类似物位于离B区域最远的一端(即,在A区域的5'端和在C区域的3'端)来进一步限定A区域和C区域。

[0152] 在一些实施方案中,本公开文本的ASO包含式(5'至3')A-B-C的核苷酸序列,其中:(A)(5'区域或第一翼序列)包含至少一个核苷类似物(例如,1-5个LNA单元);(B)包含至少四个连续核苷(例如,4-28个DNA单元),它们能够募集核糖核酸酶(在与互补RNA分子(如前体mRNA或mRNA靶)形成双链体时);并且(C)(3'区域或第二个翼序列)包含至少一个核苷类似物(例如,1-5个LNA单元)。

II.H.核苷酸间连接

[0153] 本文所述的ASO的单体经由连接基团偶联在一起。合适地,每个单体经由连接基团与3'相邻单体连接。

[0154] 本领域普通技术人员将理解,在本公开文本的情况下,在ASO的末端的5'单体不包含5'连接基团,但是其可以包含或可以不包含5'末端基团。

[0155] 术语"连接基团"或"核苷间连接"旨在意指能够将两个核苷共价偶联在一起的基团。具体且优选的例子包括磷酸酯基团和硫代磷酸酯基团。

[0156] 本公开文本的ASO的核苷或其连续核苷序列经由连接基团偶联在一起。合适地,每个核苷经由连接基团与3'相邻核苷连接。

[0157] 在一些实施方案中,至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%的核苷间连接被修饰。

[0158] 在一些实施方案中,反义寡核苷酸或其连续核苷酸序列的核苷之间的所有核苷间连接都是硫代磷酸酯核苷间连接。

II.I.缀合物

[0159] 如本文所用的术语缀合物是指与非核苷酸部分(缀合物部分或C区域或第三区域)共价连接的ASO。

[0160] 本公开文本的ASO与一个或多个非核苷酸部分的缀合可以例如通过影响ASO的活性、细胞分布、细胞摄取或稳定性来改善ASO的药理学。在一些实施方案中,非核苷酸部分通过改善ASO的细胞分布、生物可利用性、代谢、排泄、渗透性和/或细胞摄取来改变或增强ASO的药代动力学特性。在某些实施方案中,非核苷酸部分可以将ASO靶向到特定器官、组织或细胞类型,并且从而增强ASO在此器官、组织或细胞类型中的有效性。在其他实施方案中,非核苷酸部分降低了ASO在非靶细胞类型、组织或器官中的活性,例如在非靶细胞类型、组织或器官中的脱靶活性或活性。WO 93/07883和WO 2013/033230提供了合适的缀合物部分。其他合适的缀合物部分是能够与去唾液酸糖蛋白受体(ASGPr)结合的那些。特定地,三价N-乙酰半乳糖胺缀合物部分适合于与ASGPr结合,参见例如,WO 2014/076196、WO 2014/207232和WO 2014/179620。

[0161] 在一些实施方案中，非核苷酸部分(缀合物部分)选自碳水化合物、细胞表面受体配体、药物物质、激素、亲脂性物质、聚合物、蛋白质、肽、毒素(例如，细菌毒素)、维生素、病毒蛋白(例如，衣壳)及其组合。

II.J.激活的ASO

[0162] 如本文所用，术语“激活的ASO”是指与至少一个功能性部分共价连接(即，官能化)的ASO，所述功能性部分允许ASO与一个或多个缀合部分(即，本身不是核酸或单体的部分)共价连接以形成本文所述的缀合物。通常，功能性部分将包含化学基团，其能够经由例如腺嘌呤碱基的3'-羟基或环外NH2基团与ASO共价键合；间隔子，其可以是亲水性的；以及末端基团，其能够与缀合部分结合(例如，氨基、巯基或羟基)。在一些实施方案中，此末端基团不受保护，例如，是NH2基团。在其他实施方案中，末端基团例如由任何合适的保护基团来保护，如以下文献中所述的那些：“Protective Groups in Organic Synthesis”Theodora W Greene和Peter G M Wuts，第3版(John Wiley&Sons，1999)。

[0163] 在一些实施方案中，本公开文本的ASO在5'端被官能化，以允许缀合部分与ASO的5'端的共价连接。在其他实施方案中，本公开文本的ASO可以在3'端被官能化。在仍其他实施方案中，本公开文本的ASO可以沿骨架或在杂环碱基部分上被官能化。在又其他实施方案中，本公开文本的ASO可以在独立地选自5'端、3'端、骨架和碱基的超过一个位置处被官能化。

[0164] 在一些实施方案中，通过在合成过程中掺入与功能性部分共价连接的一个或多个单体来合成本公开文本的激活的ASO。在其他实施方案中，本公开文本的激活的ASO用尚未被官能化的单体合成，并且在合成完成后将所述ASO官能化。

III.药物组合物和施用途径

[0165] 本公开文本的ASO可以用于药物配制品和组合物中。在一些实施方案中，此类组合物包含药学上可接受的稀释剂、载体、盐或佐剂。药学上可接受的稀释剂包括磷酸盐缓冲盐水(PBS)，并且药学上可接受的盐包括但不限于钠和钾盐。在一些实施方案中，药学上可接受的稀释剂是无菌磷酸盐缓冲盐水。因此，药物组合物可以位于药物溶液中，所述药物溶液包含本文公开的寡核苷酸或缀合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的稀释剂(可替代地称为药学上可接受的溶剂)，如磷酸盐缓冲盐水。

[0166] 在一些实施方案中，本文公开的ASO呈盐形式，如药学上可接受的盐，如钠盐、钾盐或铵盐。

[0167] 在一些实施方案中，本文公开的ASO或缀合物或其药学上可接受的盐呈固体形式，例如，呈粉末(例如，冻干粉末)或干燥物(dessicate)的形式。

[0168] 本公开文本的ASO可以包括在单位配制品中，如药学上可接受的载体或稀释剂中，所述ASO的量足以向患者递送治疗有效量。

[0169] 本公开文本的药物组合物可以根据需要局部治疗还是全身性治疗以及根据要治疗的区域而以多种方式来施用。例如，可以使用肠胃外施用，如静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌内注射或输注；在一些实施方案中，ASO是作为推注注射心内或心室内施用。在一些实施方案中，ASO是皮下施用的。

[0170] 可以根据制药行业中熟知的常规技术来制备本公开文本的药物配制品，其可以方便地以单位剂型呈递。此类技术包括使活性成分与一种或多种药物载体或赋形剂结合的步

骤。通常，通过以下方式制备配制品：使活性成分与液体载体或精细固体载体或两者均匀且紧密地结合，然后(如果需要)使产品成形。

[0171] 药物配制品可以包括无菌稀释剂、缓冲液、张力调节剂和抗细菌剂。活性ASO可以用防止降解或从体内立即清除的载体来制备，所述载体包括具有控释特性的植入物或微胶囊。对于肠胃外或肠胃外、心内或心室内施用，载体可以是生理盐水或磷酸盐缓冲盐水。2007年3月22日公开的国际公开号WO2007/031091(A2)还提供合适的药学上可接受的稀释剂、载体和佐剂。

IV.诊断

[0172] 本公开文本还提供在与异常ANGPTL2表达和/或活性相关的疾病或障碍的诊断期间有用的诊断方法。在一些实施方案中，这种疾病或障碍包括心血管疾病、肥胖症、代谢性疾病、2型糖尿病、癌症及其组合。

[0173] 在一些实施方案中，可以用本公开文本的ASO诊断的疾病或障碍是心血管疾病。心血管疾病的非限制性例子包括动脉粥样硬化、冠心病、卒中、心力衰竭、高血压心脏病、风湿性心脏病、心肌病、心律失常、先天性心脏病、瓣膜性心脏病心炎、主动脉瘤、外周动脉病、血栓栓塞性疾病和静脉血栓形成。在一些实施方案中，心力衰竭包括左侧心力衰竭、右侧心力衰竭、充血性心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)、射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)、中范围射血分数的心力衰竭(HFmrEF)、肥厚型心肌病(HCM)、高血压心脏病(HHD)或高血压肥厚型心肌病。

[0174] 本公开文本的ASO可以用于测量来自个体的组织或体液中ANGPTL2转录物的表达，并且将所测量的表达水平与正常组织或体液中的标准ANGPTL2转录物表达水平进行比较，由此与标准相比表达水平的增加指示可通过本公开文本的ASO治疗的疾病。

[0175] 使用本领域技术人员已知的任何方法，本公开文本的ASO可以用于测定生物样品中的ANGPTL2转录物水平。(Touboul等人，Anticancer Res.(2002)22(6A):3349-56；Verjout等人，Mutat.Res.(2000)640:127-38；Stowe等人，J.Virol.Methods(1998)75(1):93-91)。

[0176] 术语“生物样品”是指从个体、细胞系、组织培养物或可能表达ANGPTL2转录物的其他细胞来源获得的任何生物样品。从哺乳动物获得这种生物样品的方法是本领域熟知的。

V.包含ASO的试剂盒

[0177] 本公开文本还提供试剂盒，其包含本文所述的ASO并且可以用于进行本文所述的方法。在某些实施方案中，试剂盒在一个或多个容器中包含至少一种ASO。在一些实施方案中，试剂盒含有进行检测测定需要的和/或足以进行检测测定的所有组分，包括所有对照、进行测定的指导以及用于结果分析和呈现的任何必需的软件。本领域技术人员将容易认识到，所公开的ASO可以容易地掺入本领域中熟知的已建立的试剂盒形式中的一种中。

VI.使用方法

[0178] 本公开文本的ASO可以用作研究试剂，用于例如诊断、治疗和预防。

[0179] 在研究中，此类ASO可以用于特异性抑制细胞和实验动物中ANGPTL2蛋白的合成(通常通过降解或抑制mRNA，从而防止蛋白质形成)，从而有助于靶标的功能分析或评估其作为治疗干预的靶标的有用性。还提供下调细胞或组织中ANGPTL2 mRNA和/或ANGPTL2蛋白的表达的方法，其包括使所述细胞或组织在体外或体内与有效量的本公开文本的ASO、缀合

物或组合物中的一种或多种接触。

[0180] 在诊断中，可以通过RNA印迹法、原位杂交或类似技术使用ASO来检测和定量细胞和组织中的ANGPTL2转录物表达。

[0181] 对于治疗，通过施用根据本公开文本的ASO来治疗怀疑患有疾病或障碍的动物或人，所述疾病或障碍可以通过调节ANGPTL2转录物和/或ANGPTL2蛋白的表达来治疗。还提供通过施用治疗或预防有效量的本公开文本的ASO或组合物中的一种或多种来治疗怀疑患有或易患与ANGPTL2转录物和/或ANGPTL2蛋白的增加表达相关的疾病或病症的哺乳动物(如治疗人)的方法。根据本公开文本的ASO、缀合物或药物组合物通常以有效量来施用。在一些实施方案中，本公开文本的ASO或缀合物用于疗法中。

[0182] 本公开文本还提供ASO，用于治疗与异常ANGPTL2表达和/或活性相关的一种或多种疾病或障碍。在一些实施方案中，此类疾病或障碍包括心血管疾病、肥胖症、代谢性疾病、2型糖尿病、癌症或其组合。在某些实施方案中，所述疾病或障碍是心血管疾病。心血管疾病的非限制性例子包括动脉粥样硬化、冠心病、卒中、心力衰竭、高血压心脏病、风湿性心脏病、心肌病、心律失常、先天性心脏病、瓣膜性心脏病心炎、主动脉瘤、外周动脉病、血栓栓塞性疾病和静脉血栓形成。

[0183] 在某些实施方案中，所述疾病、障碍或病症与ANGPTL2基因转录物和/或ANGPTL2蛋白的过表达相关。

[0184] 本公开文本还提供抑制(例如，通过降低)细胞或组织中的ANGPTL2基因转录物和/或ANGPTL2蛋白表达的方法，所述方法包括使所述细胞或组织在体外或体内与有效量的本公开文本的一种或多种ASO、缀合物或其药物组合物接触，以影响ANGPTL2基因转录物的表达物的降解，从而减少ANGPTL2蛋白。

[0185] 本公开文本还提供如所述的本公开文本的ASO或缀合物用于制造用于治疗如本文所提及的障碍的药物或者用于治疗如本文所提及的障碍的方法的用途。

[0186] 本公开文本还提供一种用于抑制或减少正在表达ANGPTL2的细胞中的ANGPTL2蛋白的方法，其包括向所述细胞施用根据本公开文本的ASO或缀合物，以影响所述细胞中ANGPTL2蛋白的抑制或减少。

[0187] 本公开文本包括一种减轻、改善、预防或治疗有需要的受试者中运动神经元(例如，如在心肌细胞中发现的那些)的过度兴奋的方法，其包括施用根据本公开文本的ASO或缀合物。

[0188] 本公开文本还提供一种用于治疗如本文所提及的障碍的方法，所述方法包括向有需要的患者施用如本文所述的根据本公开文本的ASO或缀合物和/或根据本公开文本的药物组合物。

[0189] 根据本公开文本的ASO和其他组合物可以用于治疗与ANGPTL2蛋白的过表达相关的病症。

[0190] 一般而言，本公开文本的一方面涉及一种治疗患有或易患与ANGPTL2的异常水平相关的病症的哺乳动物的方法，其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的靶向包含一个或多个LNA单元的ANGPTL2转录物的ASO。根据本公开文本的ASO、缀合物或药物组合物通常以有效量来施用。

[0191] 本公开文本的一个有趣方面涉及如本文定义的ASO(化合物)或如本文定义的缀合

物用于制备用于治疗如本文所提及的疾病、障碍或病症的药物的用途。

[0192] 本公开文本的方法可以用于治疗或预防由ANGPTL2蛋白的异常水平和/或活性引起的疾病。在一些实施方案中，由ANGPTL2蛋白的异常水平和/或活性引起的疾病包括心血管疾病、肥胖症、代谢性疾病、2型糖尿病、癌症及其组合。在某些实施方案中，所述疾病是心血管疾病。如本文所用，心血管疾病可以包括动脉粥样硬化、冠心病、卒中、心力衰竭、高血压心脏病、风湿性心脏病、心肌病、心律失常、先天性心脏病、瓣膜性心脏病心炎、主动脉瘤、外周动脉病、血栓栓塞性疾病和静脉血栓形成。

[0193] 在某些实施方案中，所述心血管疾病是心力衰竭，其可以包括左侧心力衰竭、右侧心力衰竭、充血性心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)、射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)、中范围射血分数的心力衰竭(HFmrEF)、肥厚型心肌病(HCM)、高血压心脏病(HHD)或高血压肥厚型心肌病。

[0194] 换言之，在一些实施方案中，本公开文本还涉及一种用于治疗ANGPTL2蛋白的异常水平的方法，所述方法包括向有需要的患者施用本公开文本的ASO或本公开文本的缀合物或本公开文本的药物组合物。

[0195] 本公开文本还涉及一种如本文定义的ASO、组合物或缀合物，其用作药物。

[0196] 本公开文本还涉及如本文定义的化合物、组合物或缀合物用于制造用于治疗ANGPTL2蛋白的异常水平或ANGPTL2蛋白的突变体形式(如等位基因变体，其中所述等位基因变体与本文所提及的疾病中的一种相关)的表达的药物的用途。

[0197] 需要治疗的患者是患有或可能患上所述疾病或障碍的患者。

[0198] 除非另有说明，否则本公开文本的实践将采用细胞生物学、细胞培养、分子生物学、转基因生物学、微生物学、重组DNA和免疫学的常规技术，这些技术在本领域的技术范围内。此类技术在文献中得到充分解释。参见例如，Sambrook等人编辑(1989)Molecular Cloning A Laboratory Manual(第2版;Cold Spring Harbor Laboratory Press);Sambrook等人编辑(1992)Molecular Cloning:A Laboratory Manual,(Cold Springs Harbor Laboratory,纽约);D.N.Glover编辑,(1985)DNA Cloning,Volumes I and II;Gait编辑(1984)Oligonucleotide Synthesis;Mullis等人美国专利号4,683,195;Hames和Higgins编辑(1984)Nucleic Acid Hybridization;Hames和Higgins编辑(1984)Transcription And Translation;Freshney(1987)Culture Of Animal Cells(Alan R.Liss,Inc.);Immobilized Cells And Enzymes(IRL Press)(1986);Perbal(1984)A Practical Guide To Molecular Cloning;论文,Methods In Enzymology(Academic Press,Inc.,纽约);Miller和Calos编辑(1987)Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells,(Cold Spring Harbor Laboratory);Wu等人编辑,Methods In Enzymology,第154卷和第155卷;Mayer和Walker编辑(1987)Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology(Academic Press,伦敦);Weir和Blackwell编辑,(1986)Handbook Of Experimental Immunology,第I卷-第IV卷;Manipulating the Mouse Embryo,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,纽约,(1986);Crooke,Antisense drug Technology:Principles,Strategies and Applications,第2版CRC Press(2007);以及Ausubel等人(1989)Current Protocols in Molecular Biology(John Wiley and Sons,巴尔的摩,马里兰州)。

[0199]

[0200] 通过说明的方式而不是通过限制的方式,提供以下实施例。

实施例

实施例1:ASO的构建

[0201] 将本文所述的反义寡核苷酸设计为靶向ANGPTL2前体mRNA(SEQ ID NO:1)中的多个区域。SEQ ID NO:1提供基因组ANGPTL2序列,其对应于GenBank登录号NC_000009.12的残基127,087,349至127,122,765的反向互补体。例如,将ASO构建为靶向使用SEQ ID NO:1的起始和终止位点表示的区域,如图2中所示。本公开文本的ASO的示例性序列提供于图2中。在一些实施方案中,将ASO设计为gapmer,如图2中所示。将所公开的gapmer构建为含有锁核酸-LNA(大写字母)。例如,gapmer可以在5'端和3'端具有β-脱氧LNA并且具有硫代磷酸酯骨架。但是所述LNA也可以被任何其他核苷类似物取代,并且所述骨架可以是其他类型的骨架(例如,磷酸二酯连接、磷酸三酯连接、甲基膦酸酯连接、氨基磷酸酯连接或其任何组合)。

[0202] 所述ASO是使用本领域中熟知的方法合成的。制备此类ASO的示例性方法描述于以下文献中:Barciszewski等人,第10章-"Locked Nucleic Acid Aptamers",Nucleic Acid and Peptide Aptamers:Methods and Protocols,第535卷,Gunter Mayer(编辑)(2009)。

实施例2:用于测量SK-N-AS细胞中ANGPTL2 mRNA表达的降低的qPCR测定

[0203] 测试本公开文本的ASO降低SK-N-AS细胞中ANGPTL2 mRNA表达的能力(ATCC®CRL-2137™)。SK-N-AS细胞在细胞培养基(DMEM高葡萄糖(D6546)、非必需氨基酸补充剂(0.1mM,M7145)、L-谷氨酰胺(2mM,G7513)和10%FBS)中生长。每5天,通过以下方式对细胞进行胰蛋白酶化:用磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤,之后添加0.25%胰蛋白酶-EDTA溶液,在37℃下孵育2-3分钟,并且研磨,之后进行细胞接种。将细胞维持培养多达15代。

[0204] 对于实验使用,以10,000个细胞/孔接种于96孔板中的100μL生长培养基中。ASO是从750μM原液制备并溶解于PBS中。在接种细胞后大约24小时,将ASO添加至细胞以获得所需终浓度(即,5μM或25μM)。然后在没有任何培养基变化的情况下将细胞孵育3天。对于效力确定(参见图3),制备8种浓度的ASO用于16-50,000nM的终浓度范围。在孵育后,通过去除培养基来收获细胞,之后添加125μL PURELINK®Pro 96裂解缓冲液和125μL70%乙醇。然后,根据制造商的说明书纯化RNA,并且将其在终体积为50μL的水中洗脱,从而得到10-20ng/μL的RNA浓度。接下来,将RNA在水中稀释10倍,然后进行一步式qPCR反应。

[0205] 对于一步式qPCR反应,将qPCR混合物(来自QauntaBio的qScriptTMXLE 1步式RT-qPCR TOUGHMIX®Low ROX)与两种Taqman探针以10:1:1(qPCR混合物:探针1:探针2)的比率混合以生成主混合物。Taqman探针获取自LifeTechnologies和IDT:ANGPTL2_Hs00765776_m1;ACTB_Hs_PT.39a.22214847。然后将主混合物(6μL)和RNA(4μL,1-2ng/μL)在qPCR板(MICROAMP®光学384孔,目录号4309849)中混合。在将板密封后,使板快速旋转(在RT下以1000g持续1分钟),并将其转移至ViiaTM 7系统(Applied Biosystems,Thermo)。使用以下PCR条件:50℃持续15分钟;95℃持续3分钟;如下的40个循环:95℃持续5秒,接着进行1.6℃/秒的温度降低,接着60℃持续45秒。使用QuantStudioTM实时PCR软件分析数据。相对于对照处理的样品,计算ASO处理的样品的抑制百分比。结果显示于图3和图4中。

实施例3:体内ANGPTL2 mRNA减少的分析

[0206] 为了评价ASO在体内降低ANGPTL2 mRNA水平方面的效力,向10周龄雄性C57BL/6小鼠皮下施用以下示例性ASO中的一种:ASO-0027、ASO-0037、ASO-0094、ASO-0079、ASO-0050、ASO-0150和ASO-0132。连续三天(第1天、第2天和第3天)以30mg/kg/天的剂量施用ASO(以约5mg/mL的浓度在无菌盐水中配制)。在第一剂量后1周处死小鼠,并且收获心脏,并将顶块(apical chunk)储存于RNAlater中。使用MagMAX-96总RNA分离试剂盒(Thermo AM1830)进行RNA纯化。使用Quanta qScript cDNA合成试剂盒(Quanta 95047)进行cDNA合成。在Applied Biosystems ViiA7仪器上使用针对Angptl2(Thermo Mm00507897_m1)和GAPDH(Thermo 4352339E)的双链体Taqman反应使用10ng总cDNA进行定量实时PCR。将ANGPTL2 mRNA水平针对GAPDH归一化并呈现为给予盐水的对照组的对照百分比。

[0207] 如图5中所示,在施用至C57BL/6小鼠时,所测试的所有ASO都能够降低ANGPTL2 mRNA水平。总之,本文提供的结果证实了ASO在体外和在体内的效力,并且支持ANGPTL2特异性ASO可以是用于治疗多种医学障碍(如与异常ANGPTL2表达和/或活性相关的那些,例如,心血管相关疾病或障碍)的疾病改善治疗剂。

序列表

<110> 百时美施贵宝公司

哥本哈根罗氏创新中心

<120> ANGPTL2反义寡核苷酸及其用途

<130> 3338.144PC01/ELE/C-K/DKC

<150> US 62/828,864

<151> 2019-04-03

<160> 209

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 35417

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 1

gcctttctgg ggcctggggg atcctcttgc actggtgggt ggagagaagc gcctgcagcc 60
aaccagggtc aggctgtgct cacagtttcc tctggcggca tgtaaaggct ccacaaagga 120
gttgggagtt caaatgaggc tgctgcggac ggcctgagga tggaccccaa gccctggacc 180
tgccgagcgt ggcactgagg cagcggctga cgctactgtg agggaaagaa ggttgtgagc 240
agccccgcag gacccctggc cagccctggc cccagcctct gccggagccc tctgtggagg 300
cagagccagt ggagcccagt gaggcagggc tgcttggcag ccaccggcct gcaactcagg 360
aacccctcca gaggccatgg acaggctgcc ccgctgacgg ccagggtgaa gcatgtgagg 420
agccgccccg gagccaagca ggagggaaga ggtaaggggc cagctctgcg gccatgagag 480
gcaggggcga gaggcagccg ctggccccgt ggctagggct tccagaaccc tgaccctcca 540
gctgggggtg tgtgctgctg gatctcagag ggtcactccc tgctatcgct tggagccaaa 600
cgaggcatgt ccggggcaga acctgtggac atttggtggt gtttgggggc acatgatcat 660
gggctggcat ctcgaggact tcatgagtaa gcctcactct cctcttttgg acaaagagcc 720
tttggggtgc cggccggcag ctcccggcac ggcagagcag ctgggagtgt gcgtgtgtgt 780
aggtgtgtgc ttagagggca gcgtactgaa gagctgcaga aggcaggggt ggcccaagga 840
cttgggtagt cactttgaag ctttggattc ctatgccccc aggccgggac aatgtgaggc 900
aaaggcaagc gctgtgctga ggcgctggga gcccctgctc ggagagttac aggagctggg 960
ctgcctctgc tcacaccctc cagctggcga ggagagcaga ggcacccagc acgggaacgg 1020
acgcatcacc caggggctgc tgcactggat ggtaccccgg gtctccaact gagtggatgt 1080
ggccaagata cagggaggat gcggcttccc tggtaccccc gcaaggggac agcaggggct 1140
ccacatacca agtcgcctga aagcactcag tattagataa catttccaaa caaattcttc 1200
actgatcctt cccttctcct tctatgatat gtgtgtcatg ggtcagctct tgcctctgct 1260
gtaggattat gagagctccc agaggccagt tcagttactt ggaaaagcat ctcctttcac 1320
cccactctct ggggaaaatt gagaatgcca cttccaaagc cggccaaatg ctccccacat 1380
gtatttttcc aaatggaggc agagtagggc agtcctcatg agctggcttc aaatcccagc 1440

tcttctacct actagccaat ggctctggca gaacacttag cctttctaaa cctcagtttt 1500
cttatctgtg aaatgggata atactgccca ggtggtaaca atggccagag agtaacagct 1560
aacacttata ttgcacttac tctatgccag actcaacttg tagaatcctc atgaccaccc 1620
tatagcacag gcattattat tcatccctgt tttataggtg aggaaactga ggtaaagtaa 1680
tgtgcccatg gctacatggc tagtaagtgc caggaccagg acttgaaccc agtggtgtgg 1740
ctccggagcc actcaaccac accctactgc tttctaggag aaagctaggc gcccatgcct 1800
aggaaggcct tggcttagtg cctggtgcac agcaaaccct gagcaaacct tggtcactga 1860
tgattacaaa ccacaacaat caggactggc acagagggaa gggaagagca gagacacgaa 1920
ttctttttt ttttttttga gatggagtct cgctctgtca cccaggctgg agtgcagtgg 1980
catgatctcg gctcactgca aactccgcct gctgggttca cgccattctc ctgcctcagc 2040
ctcccgagta gctggggcta caggtgccca ccaccacgcc cagctaattt tgtgtgtgtg 2100
tattttcagt agagacgggt ttcaccacgt tagccaggat ggtctcgatc tcctgacctc 2160
gtgatccgcc cacctcggcc tcccgaagtg ctgggattgc aggcgtgagc cactgcaccc 2220
ggccagagac ccaaattctt tccctgttct ggacatatcc tgctagggtt ttcagaaaat 2280
cccacgagac agagataata ctgtggctac tatcactgcc cacactggag ggctttccag 2340
gagcctgagg agagggggc tttatgtctg gggtttgggt ttggggccac ctgcagcatg 2400
cctgcatcct agaagtccat actaagaaaa agtgcagaca tattaacaaa aggatctaat 2460
accaacctta caggaggaag ggcatcctgc ttcccacatg ggcactgcct gtctgcctat 2520
tgatctcccc agcagaacca tagtggataa gaaaatgcag ctaccttagt gctgtgggaa 2580
gctcacaaaa tcaggaggat ccatagtcag gtttgccccg gagttgcaga ggaagaggca 2640
aggaatggcc atcaccaagt ctggcactat ggtggccatg tctggtggat cttacaccag 2700
acaacactga tacatcttag cccaggagag gagcttctgt gctgtggccc cctgaggttc 2760
cagtgggctc cctgcacgct tggaagcatt ttgaaaaggt gacatcaagt atttgcttct 2820
ctagcacaag gcctctgggg ctactgaagc cacaggtttc cctgctccag cctggaacca 2880
tggtggctca ctgtcttctc tgggcagctt aggatgagca gaggctctga ctgacttcat 2940
gagcttggca aaaaaaatgg gactacttac tactaatgag gcagtctggg tggaacagac 3000
aaaaatgtgt aacgcacatg gtccagcagg ggactacatg ttattgctga agctcacggg 3060
cagagcaaat aagctgttcc tccatctggc cctccatccc ccagtgattt aggaagtacc 3120
cactgggcta aataaggcat atacattatg tcatttcatc ctcaccacaa ccctagaagg 3180
taggttctag ttttagcatc ccattttaca gatgggaaaa ctaagtctcg agaggttaac 3240
ttgcccaaag tcacacagtt atgtgattat gtgggactgg aacccagctc tgtctggctc 3300
caaagcccct gacttcctct cacttcagtg ccttgtttag acacctcaac ttctcttatc 3360
ctgactgtca ctgggtccct gcccagtgtc gtcagtagcc acatctgctt tggttgctgt 3420
cctatcgaat gctgcaccaa ccctctgaa aaccatggac ttactcaact ttagcgcatc 3480
ccttgctctt catggaagcc tacttctgag gcaaaatagg catgactgtt actcttagag 3540
atgagcctca gcacagttat gagggtacct gttatgtggt aatatggtca gtgacaagag 3600
gaactgagct tcgaaaccag gttggctgac ttgttccacg tgcctgggtg ctctgcgata 3660
ctgtctcacc acatcagcac caggaaactc tgtccccagc tcagtggggg cagagcctca 3720
gggaaacact ggtccatgtg actaagatac tattgatgcg ctttctacat ccgtacttgg 3780

aggctccttt aggactgaag aatcagagct caggtcctca tcacccacac tgggccacac 3840
acgagcaatt tctgagaaaa catcagggag atggcaatgg gtagctacaa tagaacaaac 3900
ataacagaca gcagccctgc caaagcaggt acattcagca actggcctct ctgaatcaca 3960
gcccatttaa tctggaatgg tctcaactga cagcaggcag atgggggagg ggctctgctt 4020
catagagccc acagcccagc aggactgggc agacagtaaa taatcacaca aacacacaac 4080
tgtgtgaaag ctgtaaagag gtggcacaag gagctaagag ggtcctcaag gtgggtggtg 4140
ctgtccccgt cttacagaag tggaaactgg gggtcagggt gcagcacctc tcccacggtc 4200
tctccatgca tgggccaaaa agcaaagatt gaaacccaga cctgtgctgg ttccacccca 4260
gcctgctgcc atcctggaca accacactgt ggaaatctca agaaagaatc aattcattga 4320
atagcatttc ttttttgtga atttatataa aacaccccaa atagaagagt tattcagcca 4380
caggcagctt ggagtttgtg gtgatacact ggtcacgtca gaagcctcat tctgggggta 4440
gtttctatga caaaactgtg ttctttcaca tggactgtga gccatatgac tgagttcata 4500
acagtgttgg gggttacaac gttacgatgg cctgtcacat gtacacatca atcacaagcc 4560
acattttggt cccaggaatg ttaaaatgtt gggtgtggca ggagaatccc ttgaacccgg 4620
gaggcggagg ttgcagtgag ctgagatcgc gccactgcac tccagtctgg tgatagagca 4680
agactccatc tcaaaaataa aaaataaaat gttgggtgtg gggagccagg cctctcacaa 4740
ctgaactatt gtgtcagtcc attctctgct gaaatcagcc tgtctggggc cagcagcccc 4800
agagcctcag caacccccctg ctgcctagtt gtccagacag gcagtaccaa gaccaccaag 4860
gaaaagccca gaatggactc tgttcttatc ttcaagagat gcctgaggac ctgcccagct 4920
ccaagaatcc ttaaagtcct gcctgaggtg gtcccactcc aacctccatg agggaaaggc 4980
tgtgtctgtc tcagttactg ccgaatctct aatacccact cagggccagg tagaaaagat 5040
atctgtggaa tgaatgaatc aatgaagcaa gcctcaggcc caggctctca agcaaacaag 5100
cttctctacc ccagggtgcc acaccattcc tctctctgtt gtccagccaa gggcttttct 5160
gaggctaggt caggtgcccc acagcccccc aagtttccct atctgggcat ggatctcttt 5220
gcattacaaa tgcctagtct ctgtctcacc tactaccgtg gacccccttga gggtaaggac 5280
ctcacccacc ttgttcctgt tctacctcca gccgctggca cagtggctgg aagaggagaa 5340
cttattggga aatacattat acaaatgaag ttcttgaatt cctatttagt aacctaggtg 5400
ccatcctgga tactcagtag tcagaggagg aatctgccct ggccctgctt tttaaagaag 5460
ctgtagtcag gagggagata accagatgac tgcaatctga gtcttgggtg ttgagttgga 5520
agcagccaca gctgcacttg tgagctgaag gagggaggga agacctcact gaatggatgg 5580
cttcatggtg aggtcaactt aggaagacag gcaggcatca gccaggacag tgggggaagg 5640
tactcgaggc aggaagcaca gcacatgcaa aggcagggag gcatgacaac acaaggtctg 5700
tttttaagca ggacgctgac atgatcagat gtgggtgtca gacagacagc cctggagctg 5760
catgcagtgt agactgcagg ggagagagca cccaaaggca gggaggccaa ttaggattgt 5820
gtgggtaaga aacctggccc tgggttagac aaatctgtta ctgggcccag ctccaccact 5880
tggtagcact gtgcccctgg acaagtggct tcatccctta cctttgtttg ctcatctgtg 5940
aaatgaggat agtcatagcc cctgcctcaa agagctaccg ggatcagtga ggcagacaca 6000
aacattggtt gtcccagtgt ttgaggaaca agtccatcca aacagccaag gtggccctgg 6060
tgccaacttc tcagcctggt ccagaaaagc agccccaggc aaggcctgga cttcccaaga 6120

aagtcaccct ggggcagtgc tgtccaccca gcccttgact tctccctctt gtctagggct 6180
ttcccagttg tagggctcca gagcacacta ggcactgccg gaaatgcagc agccaactca 6240
gaagctggac tctgaaatgg cttctgcaga ctcttccccg cctctgctct gttggccaag 6300
gctcctggca cagaggcctc agtgcacaga ctttgggggа atctcaaaat ggttcccaaa 6360
taacgcactg tgaaaaagta acagcagtgt ccttgtcccc cggaaaaggc aaccagctcc 6420
cccactccct aaccacatcc ccctctaccc tatgatctca tggtgtgacc acaacccgcc 6480
tcctccatga actcttcctg gagccagcaa ttcaccaatg gcaggagcac aagagcccaa 6540
agcatcaggc agattcgaac ccccagtgct actcctccag gcaaatctgt cttaccctgc 6600
ttctctgact catggctccc atcacccatg acaggtagta gcaatgcaca atggctagct 6660
gcatgggaag gctaaatggg tgggtgatgg agggctggat ggatggataa atggttcatt 6720
caatggtctt atgagagctg aactagaagg gtttgggaat tgactccaga ctccccaggt 6780
gccttctggt ggggaatcat tcatagcatc ctcagccagg aggggagggc agctggagat 6840
ctggatatgc cctccctggc ctccgggctg atggtgaatc atccaggaca aacaatgcac 6900
agtcctttca ccaggttctc caaggtgagg gtgtcactgc tcatcccaga tgcccatttt 6960
ggggtcttac cacttgcgtg atcaagcagc tctttccaac atccaacaaa acacaccctt 7020
gtgctgacct gaaagctatt tctacttatt cagtcaacag tgagtaacat gcaagctgca 7080
tctcagccat taaacaaaca agcacctttt attcatactg gttgaagaga caatcttgat 7140
gcaaggcagg gtttggacct agcagttgac agctaaatcc cagttgtgat atttacttcc 7200
aagtgatctt gaacaagcga cctaaccttt ctagacttgg gtttcctcta ctgccaaatg 7260
cagatataat acctttctct taggtaatgg gatcatatag tttgttgctc agtcaggaca 7320
atattgagag tgaaaagggg gtgctattaa taactacata agaccgcaac cagcatggcg 7380
aaaccctgtc tctactaaaa atacaaaaat tagccaggtg tggtgacagg cacctgtaat 7440
cctagctgct caggaggttg aggcaggaga actgcttgaa agcgggaggc agaggttgca 7500
gtgagctgag atggtgccat tgcactccag cctgggtgac aagagcgaaa ctccatctca 7560
aaataataat aataataata ataattacgt aagacaacag acctcaactg gggccaacca 7620
ggatgtatgg tcccctactc atagagctat taagagccaa tgagatagag tacagctggg 7680
cacccaaatt cacaacaaac gacagccatt attagcaata ctactggtca cctgatcagc 7740
tgggcctttt ccttcatctg gatccctccc acatcttgga ttaccaactg gtttggatac 7800
ttccctacca gcacaccata catttcaaca gcttagtagg aacacctgct agctaatgtt 7860
gatgttttca tctgtcttct gtcctgatga tagtttcaca aacttgattc atgctcaggt 7920
ccaccagact cactcaagca cagctcaggc ttctagcttc ccagaacccc gacgtcaggg 7980
gccagctggc agttccagat tccctgactg ccttggcaga ggcccgcttc tcaggcctcc 8040
tgcagtgctg ggatgcctct tatggcgtgg acccattatt ggccttcatc tgtgatcaca 8100
gaccaatggg cagtgctgac cagaggacgg gtggtgaggg ggtggttctg taagtcctcc 8160
aggcaggact acaacctgga ctgatgatga atcaactcct gagatccgga tttaatttgg 8220
aggcttccct gggatctgca ggcctaatga cggcaagagc actcctgtcg tcgtcctgcc 8280
tagagggtca gagaacaacc tcttttgggt ttccagtcac tttggcactt tggtttctct 8340
ttattcacag tatggtatct ttgggggtta ttttgggatc tgttagtggc tctactactt 8400
attaatttgt gatttgggca aatgactcac gatcctcaaa tctcaatagt ttcctcaact 8460

gcaaataggg ataaatgtca gctttgctgt tagccttaaa agtatctttg tgggcatcag 8520
aaaattgcta caatataaat ataaaaaaca taaagactat gaatgtgagt tgtgtcccct 8580
agagtagcac agtgctcaag tggggccacc atgcatggcg gccctcaaat aacaggccgc 8640
cttccgaggg ctgttgggaa gattaagtga gataatgtat ataaagtgct tgagccatag 8700
tgacaattta ttgttgttat tcttttaatt gctggaactt ttctcatttc taacctttgg 8760
ggtgaactca aaagaggatc ccaggccggc agcttctgct gcagggcaga acacacagct 8820
ccatctgatg aaaatgacag ctcttcccac aaagtggccc cttgcttggg ctgtggcacc 8880
acagtggtga gagggatgcg gacacatgat gtgtggcccc accacatcag gccaagcggg 8940
gacattcaga ggcagcccac cggagactgg gtgggaccca agccctggag aggctgcctc 9000
ccagtgtaca aaggctgtca cgtggcacag tcacaccagc ctcacttgtg gggagggaaa 9060
acccatgcgt gatggaaact cctcacaata caatgtggaa aagcaatttt aagaatcgtt 9120
tttattttaa ttctgaagcc aaggaaaaca gttggatttg cttttctttg ttggacacag 9180
gaaaaaagtg aggagcatca ctttgattgg agttgagttc ttcttcagtc ctaagatggc 9240
tggaatgccg gggtgggggt ggggggtgtt acttctcttg agatacaatg agttgaataa 9300
atatcaagag agcaaaagta aacaaactta ttactgccca ttaagagccg ccaaactggc 9360
aaaaaactgc tgggggggagg ggaggaattg gggttggagt cttggactcc aaggaaaata 9420
aatgactctg aggctcaaag agaagcccaa ggagcatggc ccttggtatc aggttgaccc 9480
aagtcctagg ctcagtcacc tttggctgtt atctgccgtg tgttcctggg caaatcactg 9540
agcctgtttg ggttgcaatg tctccgttga taaaacaggg gtgaataaca acccaccgga 9600
ttacctggga caatgtatgt caggcgccca gcacagtgcc ctgttccttc ccttccttcc 9660
tgtaacccaa tcagttctga gtcaccccca ctaagcctag gccccacaga ggtgtaacag 9720
taggactcag aatcaatgta gttacaagag gtcccactgc tcgcaacatg acctcaaagt 9780
cagctacccc tacacctttt tgagcttcag tttcctcagc ctagaaatgg gcataacact 9840
agtaagtcac tctgagtgtt ggaatgatta gatgagagaa tgttgatgtg aagggtctgg 9900
aagccctaaa gccctgtgca agcattagtc aaggagatgg tgtgagtgct tggcacactg 9960
cctggcccac acccagcatc ctcactgttg ttggttttgt ttcagctttg ttgttcttgc 10020
tatcgtattg ctaacacatt attccaatct cccgcttctg atgcacttcc atgctgctca 10080
cctagtgtgc aaggtgggtt ggatcatccc atttcacaga aaagactcag cctttgaggt 10140
ctcaagtgca atggcaagaa ctctgtcggg gagctgtgag agcccatgtt tgggagagga 10200
tagaactcaa ccataaatag tgcaaatcaa atctggaggt ccaggaaggc ttggaaacca 10260
accttgtctt gcagccaggt tgcctcctgg gcctctggca gtttcttggc cacagtggag 10320
ccctgcgccc acatgggcac agagaggtgt ctgtcaccca ctgcctcagg tgagcagcct 10380
gaagaaggcg ttggcccagc aggcctgccc tagcccaggg tcgggggcgg ctcctcccca 10440
ttgttctggg gtgggtgtga ccactagcac aggggcagcc aaagcaccgt tggaaacgag 10500
gcaaacactt ccaaactcag ctgggtttcc actgacgtca ctgcagcccc acctcctagc 10560
agagcccaaa ccagaagctc ccacacacct ttctctgcct agcctcagag aggcctgagc 10620
aggccatagg aatcatgctt gggctttgtc atttaagtgg aaaacagctc agcaaggccc 10680
cagggagcac agggtctctt ttgtaactgc tcactggctg gtccaaggtg gagcccagac 10740
ccagggtcct cactggagaa gcccccaaag gggttcaggg aggacaaaat ctttaggtcc 10800

tgtgtcatac ttgttatttt agcacagatt aatgtgaaat cagaaagtag tgatgctaat 10860
acccttttac tagtaaaaac cagattaaat acatgcctgt gtcatcgtta agagttagca 10920
ggttccaatc cagcagacca gggttgagcc ctggttctgc caccttctag ctttctgatt 10980
ttgggcaagt cactcagcct cactgagtct cagtttcctc acctgtaaaa tgtaaacagc 11040
aacagtatct accttaaaag gagattatga gaacacggga aactggaaaa cacttgcaaa 11100
atgtttagtc cagggtcagg tatatagcgg accttggtca atggatgtta ttaataaata 11160
cacacatagg ccctcctctg cgcagctctg acctcctcag gcagtcactt gtccatggga 11220
tccctgcccc aatctatccc tctttccagc actcccagct gctcagcagc tgttggcagg 11280
tgtgtcttgt cattccatca acaaatattt attgagctcc tatgtatttc aggccacgtg 11340
gtaggcactg cacatggagc agtgaccaac acaaacacct ccctaccatc atgcagcttg 11400
cattcaaggg aacggggagg agacagcgtg tatcttatgg tgataaggac actggagggg 11460
gaatgtggtg aggtcacaat cttaaatcag cagggagggt ctaactgaga aggtggtatt 11520
tcagcaaaga ttgaaagagg taagggaaca aacaacgaag aaggggggcag ggaccagcaa 11580
gtataaaggc cctgagtcct aactgtgctt agaacacttg acagacaacc aaaaggtcaa 11640
ccaggtggtt ggaggagatg atcgtagggg agaggggtca gagatgagac cagggaggaa 11700
gtgggggcca gatcatagag tgccttggag acccactagc ttttcctcca agatggtgag 11760
ccactggggg gttttgaata gaagagtgac cccgtttgac tttttaaaaa ggaccactct 11820
ggctgtgaag ttgaggacag aaggtaggat gggcaaggct ggggcaggga ggctagttag 11880
gaaattactc caatagtcca ggtaaatgat gcaggtgggt tgcaacaggg tggtggcagg 11940
gaggtgggga gacacaggac tctaagaata tttctggcat cgtaatttgg cggtgaatta 12000
gatgtggggt atgaaagaaa gaaaggcgtc taggatgact tcaagacttt cggcctgagc 12060
aaccagagtg gacatttatg aacacaggaa aaactgggat gaacaggttg ggttggagat 12120
acggggaaaa acgagttcat ttctggatga gttgagatac ctagcagata gtcaagtgga 12180
aatgtcaaaa aagcagctgt atgtatgagt ctagagtcct ggggagagtt ccagaaataa 12240
atgcggatgt aatcagtact tgagggtgat caccaacgtg acctctggat gagatgacta 12300
aggtaaagaa aattctgagg actgagtttt gggtcccctc aacagtagag aaaggacagg 12360
aatatgagga tgaaccagca caggctctga ggaggaacag ccggcaagac aggaggcagg 12420
gtggcgctct ggaaaggaag gtcaagaagg gagcccaact gtatcccaca gtgtgagagg 12480
gaaaatatta atgaggatca agaaccagcc cttccatctg gcaaacagac aggggatcct 12540
gtctagggca acctagaatg aaggggagcg ggcaaagcct gatgagggtg ggctcaagag 12600
agaccaggaa gagaggaact ttctggaaat ggtgagtgca ggcatctctt tggaggcttt 12660
gctaaaaagg ggagcagaga aatgcaacaa gagctgcaga ggggatgtga ggtcaagaga 12720
gggttttaag ttgagagaaa aaaccgtatg attataggaa aaccatcctg atgttgggga 12780
gacggtgagg actgctggag caaggccctc gagtgggcaa gagaagggat ctagcacgtg 12840
tcctcccctc cctcttggcc catttaactc ctactcattc ctcaagggtc agtgtaaagg 12900
gcactttctc agggaagcat tcctgaccct ctaggtcaat tccctgtaat actcctttac 12960
agcatgtgac agttgtgctt tctggcattt gggaatggca taatgatgtg aaagccccat 13020
gagggcaggg actggctcca tcctgttggt agctgtatcc ctagccacta gcatgctgtc 13080
cagcaaatca caggtgttca atcaacatct ggtgaaagga tgaatggtcc aagaatagaa 13140

gtgaagcaaa tctggagaca cattctgtgt tctgctccct tctaacttaa tcacgttgca 13200
gtggtcagga ctgtgctgtc actggctact gcaaatattt ggattcagaa gagctcagtt 13260
gtttgttcct gttttggctc tgtagcttag ctaacacagt gaccagagcc acgtaactgg 13320
acacatcctt ccactgatat tgtccactaa accctgaatg tattccataa catgtctaac 13380
gattcatttg tttatcaaat atttgcccaa agtgcaatat cctgggaata cagggttgaa 13440
tcagacagac gacatgccct catggagtta gaatccaaca gagaagatca aacagaactg 13500
ctattcagca cagcggtgat gggtattaca aggggaaagt tcaggggtg tgaaagtata 13560
gaatagggag actcaacagt ctgaggaacc aaaggtagca gaagagagag accagaaaac 13620
cctccctctg cctcccctcc ccagcctgaa gctgcctgga tacgattctc aggctctagg 13680
ccaggagttc agcaaggggg ctgcgggcat tggagctggc tctgggagta gcagggccat 13740
ggcctcctgc cttcagatgc cctgagaccc tccctcttcc cttctacctc tgctggggct 13800
tgcctgtctc ctcttgcttc cagaatggct gcctgttctc tgactccaag agaatataac 13860
ccagcatcct gaagcagagt ttttggaaag ctctgcctgc ctggcgagaa ggctgggatc 13920
actgatggca cagggcactg acagtggtgg gaccatcact gattctcccc tctgtttact 13980
ttcaggcttt catagattct attcacaaag aataaccacc attttgcaag gaccatgagg 14040
ccactgtgcg tgacatgctg gtggctcgga ctgctggctg ccatgggagc tgttgcaggc 14100
caggaggacg gttttgaggg cactgaggag ggctcgccaa gagagttcat ttacctaaac 14160
aggtacaagc gggcgggcga gtcccaggac aagtgcacct acaccttcat tgtgccccag 14220
cagcgggtca cgggtgccat ctgcgtcaac tccaaggagc ctgaggtgct tctggagaac 14280
cgagtgcata agcaggagct agagctgctc aacaatgagc tgctcaagca gaagcggcag 14340
atcgagacgc tgcagcagct ggtggaggtg gacggcggca ttgtgagcga ggtgaagctg 14400
ctgcgcaagg agagccgcaa catgaactcg cgggtcacgc agctctacat gcagctcctg 14460
cacgagatca tccgcaagcg ggacaacgcg ttggagctct cccagctgga gaacaggatc 14520
ctgaaccaga cagccgacat gctgcagctg gccagcaagt acaaggacct ggagcacaag 14580
taccagcacc tggccacact ggcccacaac caatcagaga tcatcgcgca gcttgaggag 14640
cactgccaga gggtgccctc ggccaggccc gtcccccagc cacccccgc tgccccgccc 14700
cgggtctacc aaccacccac ctacaaccgc atcatcaacc agatctctac caacgagatc 14760
cagagtgacc agaacctgaa ggtgctgcca ccccctctgc ccactatgcc cactctcacc 14820
agcctcccat cttccaccga caagccgtcg ggtaagtgct tctgggatcg tgttacatgt 14880
gggtctcaga gccaggcacc aggcttccct tggctgtgtc cacaaatggg gaaaagccat 14940
ggccagttga agccaggcca aagacatgca caatccccca gcaatccctt gggctgagct 15000
gctggagcca gcagggtgac gggtggcagg ggaaccacat tccttagatg gatcctcaaa 15060
gatattacca aaaaatggag tttcagaaga gggcaaacac tctctggttt ctgacaggaa 15120
agaacccaga gcctgtagtt ttctaggctc tgcatgagat cccgtgtgtt ggcagataga 15180
agagaatgtc tctcctgcag ctcatgcact gtgcctggca cagggttggc cttctgtaaa 15240
tgttcaccaa ataaacaatg ggccaaaaga aaagaaagta ttacccatgt taagaatatg 15300
ataaacacat tgtaggggct gggcatggga aggagtcctt cctaaagccc acacacttcc 15360
tagagtctgc tgctgtctag aattttcaat gatgcttcca tatgctctta catacacgtt 15420
tcatcttaaa atacagcaat tctccgaata ccgttatggg ggaggaatgg gattgctggc 15480

aggttttaaa gcttaaccaa gatactggca ccggacattt ccatgtatgt tacataatta 15540
actcctggag ctccttgcgg acaggatgaa taacttgcta ataggcttag gatgttcagg 15600
ctagatttgc attcaggtct tttcacttta aatctctggc tgacttctct atgctctagg 15660
actctaggaa tcatcatttc tggaagaagc aggccagagg ctcccctgtc agaatgtcag 15720
cacacatcca gtcccctgaa gctcagcccc ttgttcatcc agaacacctg agccttccca 15780
gtgggctgcc atatgagaac tatattcatc tctgcataaa tgaaccatgt atctactcca 15840
agtcagtgct ttcggtacca tttcattgta taggcaggga gagattttta ctgaaaatat 15900
cctgctttac acttatttca cacttttaaa aataaccacc agtactggga atagcagctt 15960
cttgctaatt ccaaagaggg gctgaacctg agtgcaggag ggtggccagt gcagaggaca 16020
agggcagcat tgttttcaga tggggtgggt gaggtgagct aaatgcaaag tgagcatcca 16080
ctgcagcacc tcaaaggaaa gacctggcct gggtgcagga ttgagagcag gcgctttgga 16140
gtaggctggc ttggatttaa atccggtttc caccactgat tagctctggg acattaggca 16200
agtcactttg tccccctgag gctcggtttc ctcatctgtt aattgaggat agattaaaat 16260
agtgcctgtc actttaggaa acgaaatact gcaaaaaaca tgtttagcac aatgctgggt 16320
ccacggtaaa ctacaagcct cctttgatct aggtcttttc atcttaaaac aaggagactg 16380
aaataaacag tccctttttt agctctggcg ttccatctgt acacgtgtct gctttaaatc 16440
agaagctctg aaagagaggg cagggtgtgt taatttgtct tgatagaata ccgagagggt 16500
aaaacgtgcc cttgggcacc aaacaaaggc tcagttgaat gttgttataa ccctgactgg 16560
agacaggctg gactcaatgg ttactcaaca gatctcctct ggcctaagtg tctctggttt 16620
ctaactcaaa acatttcagg acattcctgg gcttgaacta agctggcaga tacatagtat 16680
aggaataaga cctgggtttg catccatgct ctacccccttg gttagctgtt cgctcatgag 16740
atagttattt aactcttctg agcctcaatt ttctcctctg taaaatgggg acaagggtca 16800
taacctcaca gtgttatgct gtggatacaa tacaatcaag catgaaacat tatgtcatgt 16860
agtaaagcca acatttgctg agcccctact acatgctagt cgcagcacta gacttgggga 16920
agtaggtgac aattgtggtc cctgacctcc agaaactcag tctggggtag acggcaggtg 16980
catgaatgca tctgggatcc gtccaatgcc catgatttct agtccctaac atcagcacat 17040
cagatctgac aatggatttc tctgggaggg agtatccgtc gaggccaaaa tttctaaaat 17100
caggaatgca gtgaaaactg ggctgtctga tcactgtggt gataccctgg tgtgctaagt 17160
gccctggggg acagtaaggt ggcatgacta attctgccta gagggaaggg agagattaga 17220
tagacgtggc acttctttgt tgcatcttga aggatttgta agattttacc aggcagacct 17280
gggagttggg aacccaagtg actagtgggt ccctgatgga gatgagtctg tgcaagggcc 17340
caggggcaca gttctattcc tggcacctca aatggttcaa tctcctgctt ctttgtgttc 17400
acaacccagt gtgggctgtg tgtatccaag tgtcctgcac tcgcccgtct tttgtctccc 17460
acttaagaaa gcacgccgtc atgggaggga atggcagtga tttcatcaca gagataactg 17520
gaatgcatta gaatttatcc ttctttgtta cgcaaggatc cccaaatgtt ggtacttgct 17580
cattaccagt agatttcttg tgacccatct caccactgag ctcccacaca aggcgctgcc 17640
agctgggatt gagtgcctag ctgtggaaga tgaatgggta gacagagccc aggaagagag 17700
cagctggggg agggtcctgc cctctcctgg tgttgaggac taaactggga ggaaaaaaca 17760
gatggtctct ctgcacggaa cagtcagggc atccaatgag cagagaacat tcttatcagg 17820

tctgttcaga gagcttgggg caggttctta tcctggaaga caaaacactc ttctgtgctc 17880
ttacccaaca gatcctttgt tcttagggac atcacttagc cagaaatacc tttgcaatta 17940
aacacctttg catccgagcc ttggcagctt ccaaaccttt cactcagcag cctcagagcc 18000
atgtgctctt ttcttcgtct gcccacagca tgcccttccc caggggacta agggagccat 18060
ggctgcttat ctgaagctgt accacaagcc tgttcccagc cttactgaga cagtaacagg 18120
gtggtcccag gccaggatgg cctactgaga gcctgagtga ggaggcacag gcagctcctg 18180
gcttccctgg ctcctcacct gggctttgtc ctgtgtctct caggtctggc cagacccaaa 18240
ggcattttga ttaggatgat tctgtgatga ggcctgggcc aaatggccct atctgtggtc 18300
ctctgcccca cctatcctgc tgctgctatt agaagaggaa ggctccaggg gtcattctct 18360
aagaggcaaa ggatagagca ggcacctggg ttctgggagg cctggtactg tttctcaggc 18420
cacccaaggc agagccacac atttgccagc cctcctgcac agtgcccatc ccagagactg 18480
atcagggagg aaaggacagc gccaacagca gctgccacag acgggctttg tcagaaacta 18540
atctttaaag accaaaagga gtgagcactt ttagctgttt tctctcctga gaaagagaat 18600
acaaccagtt cactttattt ctcaatgagt gaagaagaag gggccataaa accatgaaat 18660
actggaacta ttaggggcct ctcagatccc ctagcatggc cttcctgtaa cagagcctgt 18720
tggtggcaga gcagagatcg accctgggac ttgtaccttg caggatattg aggttcatag 18780
aggtcaagta acttagccaa gggtacacag ctagtaagtg gcttggccaa ggctcaaacc 18840
aaagtatgtt ttaactactc tggatattgc acacttccac gggaaggctg gaggggaact 18900
ggtgtaaaaa tcaccccgtg aatgtctgat ttggccccag ctgccacagg gacctgacct 18960
tctatctcta cttcctgacc ttctagctct acttcctggt accacgttcc aaacagttcc 19020
ttaaaatgag ctctgggaac aaaggtggta gatttgttat tagaacatgg ttccaatgac 19080
acaaaacact gtcgctacca acccaccaac atcatgctcc ccctccctag gcctagcagg 19140
aaccagccaa gctccccagt agaaagtaca acgtgcacct gactcccagc aaatggaccc 19200
aactgaagtc taatttttaa tttttatcaa atctggacat atcctctggg gttccttcta 19260
ctcagcattt caatgtatag ctaagtcttt caacatatag ctaagtgtga agttctgatt 19320
tctttaaatg ttagccctga ctgtataaat gtcagtagac atgaccttcc cttgggacca 19380
catgaggagg tccccacatt gcttcactga caagagtgct agcaggaagc caccccatct 19440
cacaacagat gggctattgg gctatggcca ggatggcatg gacaacttga acaagagtgt 19500
tttcctagat ggattttcca cctgtatttt attccaccct ataaggtagg aaatacgtac 19560
acgattgtgg ttccccagca caatggtatg ttttaaaaca gagaaatata tgatgttgta 19620
gctcccattc tttctggagg tcaagcaagc aaccaggtga aaaggtgtca acccatgtgt 19680
ggctgggtca gcttcagtag gctgggcatc caggcccaag cactgcagag aggtggagaa 19740
gcacagggtg tgtgtggtga tggtggcgag tgagggtgac tctgcccatc ctgagtcagc 19800
cttcaaggtc acagaggctg agggaaaagc ccacacaggt ctcctgcctc cagagcgtgt 19860
gctgtttcca ctgtacaata ctttctttta ttctaaaagg ttttgttaaa caaaataaga 19920
tttcaaattc agtacaaact acataatcca gtgatttctc aaagagcact ctttgctagc 19980
ttcttcctaa acaaaatcta ctctaggaag atggcccacc tggatgatgg ttccaggagg 20040
gccagctccc ttattgcttt gctttctctt cctcctcttc tggtaccttg gggaactgat 20100
cacaaagagc cttttgaggg tgatggaaag ctacccctcc attcctcagg cagttttcca 20160

aagatgacac ttggctaaat gctcagggta tttacagtca taggagataa actatcaact 20220
tgttactgtt aaaaaaatct tgagatctgg gatcttgatg cctgaaaatc ccaagattgg 20280
tacttggcaa actgaaagaa atctagaaaa ccctagagat caggcatctg tggccagcta 20340
actggtcata caaatggatt gttgtggtga acttgtatag tattaatcct gagatgctgt 20400
ccccctccac ccccaccccc acaaaaaaaa taaataaagt agtattaagt tagcctcata 20460
caaatgctgg caccatgctc ctggacttct cagcctccat aactgtgagc caaataaact 20520
tcctttcttt ataaattacc cagtctatgc tattctgtta tagcagcaga aaatggacta 20580
tgttcagtct tgtaaaagta atgaagtata tacttccagt ggtttatacc cacatcagtg 20640
aaggatgcag gcagcagaga cctcttgatg ggaacactgg agatgatctt tcctactatc 20700
cccgcatcac cactgcctca acttcggctc tccctggcat gaatctggtc aaagattatg 20760
ctgaaaataa gcctgatggt cctcatctta tatctcaaga tgagcctgtg gaactacagg 20820
gcctggagta tttatgtgat cctttgttta aaaaaaaata agttactttt ccctgatatt 20880
tttgaataca gtaagtcaaa actactatac acacagagaa aaatcttgct aagacaattt 20940
gtttacgtta taaatgcaac agctcctaaa tgttgaaatt aagtatctta gatggtatgt 21000
ctagagtagg gtccaaatga acaaaaaatc cactcatctg gcaccatccc agacataatg 21060
tgcagagaga ccactacaaa ctgtccaggc tttcccacaa agcaggtttc ctttgccagg 21120
gtttggtctg gatgtggatt atcatctgtt gtggggtctc tctttccaga tggatttatt 21180
attattggtt ctcagctgga aagcacagaa tgaaggtagc aaaggggatg cagctcagga 21240
tggtgaagga tggagggtga aggatggagg gtcaaggata gaggattgaa ggatggaggg 21300
aggcacacag agcattgagg gactcatgga gtgagcctgc aagggttcct gcctgaaagg 21360
agcccacagt cttatgggga cacagatccc caacaatcct aatgtggtgt gataactgca 21420
gcacagaagg tggacctgag ttctaatccc agatcctcca ctttccagtc atgtgatcct 21480
cttgagccct ggctttctca caggtgcagg ggcttatgag gatgaaatga aacggtgtgc 21540
aaagcacatg gcaggtgaaa ggctctagat acatgatcat caccattctt accttattcc 21600
agtagagata aatatacaaa gcattttggg aacactgaaa aggataaagt agctttcctg 21660
gggttgggga aagcttcctg aaggaggtga tgaggaaggt aagggccttg tggtgctctc 21720
agaaccacca ccagtgatag tcaagaaatc atgaagacaa gtcttggtgc cagacaaatg 21780
tcctgctttc agaaaaagaa tgcataccag aaatcacata caactggctt gtggtgaagc 21840
cccagtaaaa ttatagaaaa gagtacacaa agggttcgtg agcatttgga agattaaaag 21900
gtcaccaatg aaagccgaca taggttctta aagaagaaac caatgaagct gatcccttcc 21960
ttggaaaggg ttaatacact cgccaactat gggactgcta cctgtccata tctgtggatt 22020
gtagtcatgg gtctgataag ttcttccatg atgtgcctgc aggacagcac cacagtctct 22080
gacagagcca tggccactct cattagtgtg cctgtggaac cctggggcac tgcccacctc 22140
tacatcagag acctccctca cccaggaagc cttgggtaca actggccact gcccccaggg 22200
agccaaggtg agctgctcac ctctgtacac agtgagacca ctaaagcccc ttctaaactc 22260
ttttttaaaa tgtctttaaa gcccctgttt ctcctcctgc ccaacagcgc tggtggaaac 22320
ctaagagcga cgcaatgctt tggacagtgg cctctggaaa gtagtgctgc aatgtctgtt 22380
tctcccgagg tcaaatgagc agaaacagga cctttataag ccctttctgg gccctaagag 22440
ctcttacttg agaggcctca ggctgtatca catgcattga aatgacctac ctcacacatt 22500

taatagaatt tttactggaa caattttgaa aggatttaat acttttgctt ttaaaattat 22560
ttggctaaga gtaactcaat taatttatgg ttggatctca tttctcagta aacatcaagc 22620
atattcagga attcttggga agtgaaaaaa atctaaccta caagttgttt tcaaaagtag 22680
taacattttc atgaagacaa aatttaacaa ttaatgaact tgacaagatg tcacactttg 22740
tagtaattta attacataca ataaattttg attttgcagt tttcttttca tattttagag 22800
ccagtaagtc tttttaggcc tcaaacattt tcatcaactc ctgaaacact cattggcccc 22860
aggcaccatg cccatcgttt gagggctaaa gcggcctgaa agcaggcaca agcatttgga 22920
ccttttccct ggaatgatca gaaatgacat gtgtgatatc aactctgagg ttctgcagga 22980
actgaaatgc ctttgggacc atacaagcta ttcctgtgtt taggttattg ttttgtactc 23040
tggttcgctg aaaagcagtg attgacatag aatatatata catccataac cagaatctta 23100
ttttgccaag cctctggata aatgagattc gaagaccccc aataactgct tctcactgta 23160
gccacccctc acaccccatc ccccgaccct gtgtgtctgt tctcctgccc tcatggggtg 23220
cccagtgagt cctgatgctg gcctgggtgg gactctcacc taagcaggcc acgtgccgtg 23280
gcactcagat gcattaattt gggtaggaaa ttgcagatcc aatttcaaca gttagtcatt 23340
tctcctgtta gaaaaatgtt tcagggagtg gtaagaagac tttttggaga cagaccatca 23400
gtgagagtaa ctgaaaacag catacagttc tcatgaaaag cagactgcat cttagtgata 23460
tcacagaagc ctctccctag tgcctgcgta tggactaaaa tattcacagg agcaacttcc 23520
cagaaccaag agccccccag aacatttccc acaggccaca gggtcctctg agtggcctaa 23580
ggtggtcaaa ttctgacacc tggggctgga ctcaggggat aaaaaggact gtcaggctgc 23640
tggccagcca tggggtccag tcccgctgtg ggcaggaagg actctgctcc tccccccaca 23700
cctcaggcac gtcagagaga agaggcatcc ctcttgccca cggaggcctc actgcttagc 23760
tcccagcctc aaggtcagat attcacggag ccatgttttc ctagtaagag gggcactgca 23820
ctgagagctg atgcagtttg tgagcccatt tctccactag ggcctggacg ggtaaatcag 23880
gctgatgctg gtctgcccca gacccacaga gagagaactg gaaataggaa gttatgcttg 23940
cctggcctag gtgccggttc taactcagct tgaccagaaa ggccctgtgt tgggagtagc 24000
aagcactgta tcagccatca atcaagtggg tcctggtttc ctgggaggcc atggtccttg 24060
tgtgcctaat ccctgtcaag aaccccagag aggaggaagg aagcacccaa agctgatcac 24120
ctccaacact taccagggta tggcagtggg gtccgggctg agacctgtgt acttggtact 24180
cccctacttg ctgatgtccc tcctctggag gcctcctgac cccagaccct gtgtgcctac 24240
ccatccttgt tgcttcttca gggaaccaca cagactcggc tcagccacgg ggctgcattt 24300
ctcttcacgt ggaacatttg gccacagctc ccccaagaat gtaaatgtgg tctttataga 24360
gatgaggtcg cagcactcgc tccactctga gcccaggtgc tgccgagtta gtgttggcct 24420
gatgctctgg gcagagctgc cctctcagaa ggggcgccaa gttaaacacc gctaggtact 24480
ctgcactggt ccaaagggag cgctttgccc actgcacgtt gaaaactcag tttcattgac 24540
aaaaaagatt tccattcttc atgtcaatat atctttgtgg ccttctccac tgaaattctg 24600
acttaaaaat acatggaaaa catctactgg taaatatctt acatttagtc ttgtattgaa 24660
aagcaaatat agtaacgtgt gtggaggagg aattagttgg gggggtgaac aacttcaaaa 24720
atgtcagctt tcatctatca aaggaaacag aaagggataa tcttcacaga gcacctgccc 24780
cagctggctc ccatgctggc cgctcttggg ttcatgacat cctcagaata gctatggtct 24840

cttcccattt cacagaagaa gaaattgagg ctcaatgagg acactgccca aagtcacact 24900
gtgcataggt gaggccatcg agattggagc caagggctcc tgactccaag tgtggagtct 24960
ccctccagcc ctcgcttcct cagccaggtc ttcctccatc gaggccagac ccttgcctgg 25020
ccccctacga gggcattatt tatatggaac agctatagat ttttcacagt attatttata 25080
tgttacagtt gtggatttct catcaaagta ggatgttttg tctctgctat tttaaaggag 25140
ccacataatt ttactgctga caatttttca atgttaactc tttttctgac taattttcat 25200
ccatcagtga tgtttctgac ctttgccact ggtgccttta atgtgtgaaa aggaaatgtg 25260
tttgaatgca ggagatttca cagaggtcta ctaagggttc taagggaaat tgtgtttgaa 25320
tttgtgtttt tgatggaagc taatggggcc tgattgtcat gtgaaattcc gtgtacagac 25380
acatatgcac atttttttgta acagcagaaa atactaaaca tttctacaca atttgatacc 25440
tactcgatta ttctagaaag ccttaaaaga attaccccgt ttgccttttt taaaaaaaga 25500
aaaacttctt ctacatcata acagacacta caatcgttga aaaatgggca aagaacacca 25560
aaaggtaaat acggaagaaa aaaatcatta aagatttta aaagttttac acctcgacaa 25620
agaactgtaa atttttatgt tttatttttt tcgctggctg actggcaaag attaacatta 25680
gttctaagga cacagagcta agtcagcatg gatccctcat tcttgagttc gttctggttg 25740
ggggaaaaga agtagtgtgt gagctctgca cacccccctgg gtgcatacac ctgctgtgtc 25800
ctttacccac caggtaacct tgaggggctc ctctaatgac cacagggtct gctttcctac 25860
ctcacaggag tgtcaggagg gtcacctgtg gaaatacgtg gctaggacca taggaaatgc 25920
tcagtacaca ctggctatta ttattactac ttcagtcact actcttagag caaggagttt 25980
ataacctggg actttgggaa tccattacct tctgaaactg tatacagaat tgtgtgagtc 26040
tgtgcatttt tctgaataaa ggatctagaa ccatccccaa attcttaaag ggactagtag 26100
ccccaaaaca tttaaaaaca cttgccttta aaaagagccc ttggtggaaa tgccaaaggt 26160
aaaactgaga tcattcatgg cgcccacaaa ggcagcccca gctggagcca cgaggccaac 26220
tgccactctc ccagcagcct ccacagcctc tccctacgtg gcgcctcctt caaaggcagc 26280
ctttacctct gacaattctg cagcagtcct ggcagctgtg cagtaagagg ctgggctgct 26340
cgctctcagt gggcgttatt ttgcaggctt ctgccggatc ttccgtcacc agcattcaca 26400
tcgaacggcc tctcctgtgc tgctgacttg gtaaggagct gggaggcctc ccacgcccac 26460
cggcgctctg ctccagctgt tggggacaga ctcccattct ctgcctccat ccctggggct 26520
tcagctaaac acaaccaaaa ccttttctc cttcacaaat gctctttctg gaggtctagc 26580
ctccccttcc ctgggaagga tactgaggga gtggtggggg aaaggcagga agtggcactg 26640
gcaaaggaag cagctgcttg tgccccatct gctaccctgg ggtggggagc attgggtcct 26700
gccccatccc ttagagaaga ggcctggcaa aaaggtaaat gggtgagaag atccttcctc 26760
cccagaagat gaagggagaa gcccctgagt taagtgtcag cacccaaacc aatctttctt 26820
atcggggcaa tactgggcag tgggaagcaa ggaatgagca agacagcccc tgccttcccg 26880
tcaggttcta ggtggatgaa tgctcaaaca caaggcttct tcctcaggaa cagcccacct 26940
gagatgtcta acagagacca gaaacctaaa tctttctggt ttataactat tacgtgtgaa 27000
ctagttgagc ccaaacacca gccaggaagg aatctgagaa gtgtgacctg taccagaaaa 27060
gctgagtata cctgtcactg atgggcacct cccttcaact cacacagaaa gagaaaggac 27120
aggagtctac aggaattcaa gtggggagga ggtagtgagg tcagctcctc ccttgcaggg 27180

cgtcagagcg gccccaccct gccctgagct tccgctgccc agcaccgcat ctgcagaggc 27240
tgggactcaa tacacagttg ttgaataaac atacaaattg atagaaaaca tacaatggta 27300
ctttcttagc acttttgtcc ttaaccagtc tcattgtggg gatttttatt tatttatttt 27360
tttgagacgg agtcttgtct tgctctgcca ctcaggctgg agtgcagtgg ggccatctca 27420
gctcactgca acctccacct cctggattca agggattctc ctgcctcacc ctcccgggta 27480
gctgggatca caggtgcgtg ccaccacaca cggctaattt tttgtatttt tagtagagac 27540
agggtttcac catgttagcc aggatggtct cgatctcctg actttgtgat ctgcctgcct 27600
cagcctccca aagtgctggg attacaggcg tgagccaccg tgcccggccc tatgaggaat 27660
attttgaaga gactgaagca aaatgtgatt ttctttcttt cagccatttt catctgaatg 27720
gctaggcctt gaccttctaa agcttcctca gatcaatgag aaaggcccca gcctgtccag 27780
acccttggtg actcaagttt gtaccttctt gctgatgtga ccaacaatgg aacataagaa 27840
actgcctggg gagggcagag ttgatgggca ggggtgggga gggctaaaag accagtggta 27900
taacacccat tccttctgac tgggctgccc aagctcagtg cagtcacaaa gaatcacaga 27960
accctctggt ctcagtttca gaagagagcc atggattggg ctgtatcctg gacatcatcc 28020
tttaagttta tgagcctgca aggaggacct cagaatgcgt gagtgccaag catctggccc 28080
tcactgagct tcctttggaa aacacacaga ttcagctgaa agggaacctg gccccctaaa 28140
aacacacttg aagagcagtg aatgaattgc agaaatatcc caaagtctct ggctacatgg 28200
ccaaattctg ggcatggcct aggcccctgt gactgtggaa gttcatttag taaaagctgc 28260
agcagtcatc acgaagcact gtcactggaa gggcagacgt ggagtcagaa ttgaagggtg 28320
ccaactgtac ttggccccca gaaacagtaa tccagtggaa ctgagtttcc ttgcagaagc 28380
aaagccatca gagcctgcag gcactgactg atgttgccac gtttagtagg tccacatctc 28440
tttttcctaa tataatgaac acgaaaaaga tcactccagc aacttccccc aaatgatctc 28500
agtaatcctg acaacactat atgagggaaa tctgatcttc cttctacaat cagaagaaac 28560
tgggggctgg gagaatgaag aagtctgcca aaagtcaaac tgtgaggcgg gtgagaggag 28620
aaagtgagct tggagtatgg gcatcctgac ccctggtccg aggctcttgt ctttataatt 28680
acttattaaa ctcgcaaaac aaaaattggt tacctcagac cgtgggcctg tggctcccag 28740
ctggagcctc aacagaggtt gtgcctgctt ggggtgcagc tgggggtgcg gcctggtgac 28800
aggcaggtct gtgatgtata tgcatgtctg tgtccccagg cccatggaga gactgcctgc 28860
aggccctgga ggatggccac gacaccagct ccatctacct ggtgaagccg gagaacacca 28920
accgcctcat gcaggtgtgg tgcgaccaga gacacgaccc cgggggctgg accgtcatcc 28980
agagacgcct ggatggctct gttaacttct tcaggaactg ggagacgtac aaggtgagac 29040
tcggcagggg atgtctgtgc tgcccacaag gtgactggcc caccccaaga gaggcctgag 29100
caaccaatag aagagcccac tcagaggtac atgctgacca agcccaggcc tgtgcggccc 29160
caacaacaca tatacctgag gcgagaagga tgcagacagg gccattttgc aaacccacca 29220
ggggtagtga ggaccagcgc ctcctctgcc tgctgctaga aactgctgca ggacaagagt 29280
cagtagacca gaccaccaca gccccacagg acagggtgag agtttagaaa cgctggtatg 29340
ggggcccagg ggtgaggagc atttcactcc caagtggggt ttccatgggg aaagacccgc 29400
tctcaaagcc cagaaggcgc aagtcccaag aggctcccag ttcctgggag aatcccccaa 29460
aaagtcctgg tagggagttg tggcaatgct caagtcctaa ttccaggctc atcctctggg 29520

ctccctggtt cccagggagt tgaaatgctc atctgtgtag cagggaaagt tgccaggact 29580
cagtcataca tcgttcttcc ccctctaaac agaggtagta ctaaggaagg caagagtggc 29640
tctgtttgct gagtgcccaa cccgtgccag caccatgcta agggctttcg tgcattattt 29700
tgtttaatct cgtatcaacc tcctgaggga ggttctgtta tggacccagc ttacagatga 29760
aagtgtggag taatttgctc agggttgcaa agccaggaat tggcccagta gtgactgcag 29820
ctgaggcctc tgacactgaa gctcacaaac tacctgaagc catgatgcct tgcacacatg 29880
gctctgccat gccccttctt gagtctcctg tcctggttgt cccccacccc acctcctgaa 29940
cagcctgtgt ctctgctttt ttctcctctt ccacctacat taggagcggg agactcctcc 30000
tttcttagag gcaatacagt gcaatgatta agactgggtt cttggttcaa atcctggttc 30060
accctcaggc attctgagac cctgagcctc tctgggcctc agttcatcca tactagggag 30120
gataatgata gcacttagtt cttcgagttg acatgaggat tagtaaaaca acctatgtaa 30180
agttcttaaa acagtgccag cacatcacaa gcgctcaata ctaaataatt attgtattaa 30240
tgaatcaccg attcccaaga ctttagtggc cgtaactcag ctgctgaccc caaaaccaca 30300
tgcaaaaaaa aacaataacc acaaaaccac tgggttttag acctagaggg gagcgccggt 30360
ggatgggaca catgcgtcac agctcacacc cgtctggtgc gttacagctt acacgtgacc 30420
ctcacacaca gctcatctcc agagaaggag gtgaagctca gtgaaggtca gagatttgtc 30480
tgaggaatgc ctgctgcgtg cctacttagt gccaggccct ccacctgcca cagcacacgt 30540
gttcctgcag caagcctgtg gggaaggtaa tatagcctcc ctgatgtaag aacaaggaat 30600
ctggggttca catgatgcct ggcacagggt aggcactcta catatttttg aataatgtgt 30660
gagtcatgga gagattaaga ggtggagtag gggtctgaac caggtctgct tcatgctctg 30720
cttgtttccc aggcccctct atccagggct gagtgtctga cagccaagcc tgctggctgc 30780
aggtgctgca ggctccacat taacactctc ctgggttttc cccagcaagg gtttgggaac 30840
attgacggcg aatactggct gggcctggag aacatttact ggctgacgaa ccaaggcaac 30900
tacaaactcc tggtgaccat ggaggactgg tccggccgca aagtctttgc agaatacgcc 30960
agtttccgcc tggaacctga gagcgagtat tataagctgc ggctggggcg ctaccatggc 31020
aatgcgggtg actcctttac atggcacaac ggcaagcagt tcaccaccct ggacagagat 31080
catgatgtct acacaggtag gaaaagtgga gtcaaaccca ggtgcagggt agggaaaaga 31140
ggtcaaccag agccagagcc cctgactcca gggcttggaa acgggaagat cccagggtga 31200
gaagcagctg ggccaagctg cctgaccctg ttaccacccc ctgagggtcc cttctcctgc 31260
ccacaggtcc ccttcacaaa gctgggtcac agtggcattt acaaattaag aaaaaaaaaa 31320
tgggatgggg cgagacataa agaggtatac aaatcacacg taccagggcc agctggggcc 31380
aatgcagaaa gacatgtgtt gggctgtggc ctcaccactt ctgtcccagg cacctggtat 31440
agagctaacc aactgcgtag gctctgggcc acacacctgg gctccagtgc tggccccacc 31500
tcctaccagc catgtgtcct tgggcatact gctaaatctc cgtgggtctc agtttctgca 31560
tctggaagta aggacaagaa ctacattgca gagtagggag aagggtagag agaatgtacc 31620
taaagtgctt tgtctaggat ttggcacata gcgagggctc catacaaact ggctttcttc 31680
atggtcactg ttactgcatg taatgctagt gcagtgctga gaggaagcta ttaagaggaa 31740
agcagatagg agagagaaag tgatttgtct aagatcacat gcttcaaatc taggtcttta 31800
ctaagaagtc tttattaaac aaaaaacaag agaaaaaaac agaaaatcag aagaaacaga 31860

gatatggtct ggccctgagt ccagatatca gcctcccaca cagttaatgc ctccccaggg 31920
ccaacaccca gtttcttgag atgaaggcct ctcagtctgc catgctcctc cctgaggctg 31980
gcaccacctg acggccgatg ctgcctccag gctcaggctg tctgctctca agggcaaacc 32040
cagtcccctc ctgcctccat ttcctatgtg gtcttggtca gaaggctact ccctcccact 32100
tgagaagcga gctctcaaga ctgtcctaca aatggcctgt acttcaggca ggccctggaa 32160
cctacatact aaggtggagg ggatcctcat gccaggtccc catagcagcc acattctgaa 32220
gggtaattct cccaacatca ggggacagga gggacatgac ctgcccatcc ctgtatcaca 32280
cagacacctc tgtccgccca ctgacactga actggcctgg cccgaagggg ccctggaaga 32340
ggaacaggcc ctcattctga agcagtaggg gctgccgagg cttctagaag agcagggcag 32400
aaggataacc ttcagagctg gtcagaccct gggacacagg ggctgctaca gcctttctgg 32460
agggccacct ccttagggag cggaaagtgt attctatgat ccaaactcag atctagccag 32520
cagcaaaatc agtagctggc aaggtccttg tccctggagg tgtgtgggac ctccgctggc 32580
aaagaggagg ctggttatgg cgtgcccaag gatctccctg ctataccagt ccaacactgc 32640
cacttggtcc ctgtggcctg gaatcatggc ccagagggac ccccagaaaa actctgggaa 32700
aacctggctc cacctccccc cttgctttct gcctcagact gagtgcgacc tcctcacctc 32760
atcccacggc ctcggccacc tgctctgttg ggccctccaa cccacaattc tgactggagc 32820
agcccctccc ctgagtacgg ggtccccttg ccaggcccag tcaggaaagt ggggaccccc 32880
cttcactaag agcaatgctg gcagatagtg gccccctgtc ctcctgccac agagtgcact 32940
gcccctgcat gcccgcgcac accttcccac agtttttact gttgttctga actgcttgtc 33000
cttggcagca aaattcagca tgatgtgata atgccaagag ttttatggaa atatctttcc 33060
tttgtgaagt aatacaaaaa attgtttgga tggaatacaa gctggggagg actggaggag 33120
catttcttct taaacacttt ctttgtcatt ctttaaagac tcctgatcca acagtttcaa 33180
ctcaaaaatt cctaagaaaa agcttttctc cctccccgcc cacctcaggc catctccatt 33240
tcctatcaga acacaaggtg tggagttccc ttggggcctc ctttgcaccc agccctgggc 33300
taggtgtcaa gtacgcatcc tcattcaatc ctcagagccg ccctgtgcgg caggcgtcat 33360
ttttattctc attttacaga tgaggataca gtggctggga gaggtcaagt cacttgtctg 33420
agatcacaca gctagttagt tacaaagctg agcctcaaag gcgggcctga agcatggcct 33480
ctcaccaccc atggagacgg gtccaccttt caagcgttct tgctccagat gcctcccaga 33540
gagggctttg ccgaaagccc tgagcactat ggacgcaagt agaatggcct cctcccagac 33600
accctctcac tgccttctct cttgcaggaa actgtgccca ctaccagaag ggaggctggt 33660
ggtataacgc ctgtgcccac tccaacctca acggggtctg gtaccgcggg ggccattacc 33720
ggagccgcta ccaggacgga gtctactggg ctgagttccg aggaggctct tactcactca 33780
agaaagtggt gatgatgatc cgaccgaacc ccaacacctt ccactaagcc agctcccccc 33840
cctgacctct cgtggccatt gccaggagcc caccctggtc acgctggcca cagcacaaag 33900
aacaactcct caccagttca tcctgaggct gggaggaccg ggatgctgga ttctgttttc 33960
cgaagtcact gcagcggatg atggaactga atcgatacgg tgttttctgt ccctcctact 34020
ttccttcaca ccagacagcc cctcatgtct ccaggacagg acaggactac agacaactct 34080
ttctttaaat aaattaagtc tctacaataa aaacacaact gcaaagtacc ttcataatat 34140
acatgtgtat gagcctccct tgtgcacgta tgtgtatacc acatatatat gcatttagat 34200

atacatcaca tgtgatatat ctagatccat atataggttt gccttagata cctaaataca 34260
catatattca gttctcagat gttgaagctg tcaccagcag ctttgctctt aggagaaaag 34320
catttcatta gtgttgtatt acttgagtct aagggtagat cacagactgt gtggtctcaa 34380
ctgaaaggat caccttggc atctgtgtgc ctggattctt ccagaatgtc tacaatgcta 34440
atctctcaca tagaggttcc cagcttctta agaacccctt ttggcaccta atcaaatttc 34500
aaaatccctc cccccacatt ttcatacttt tccccattct caggactttt caccatccat 34560
cacccactta tcccttcatt tgacaccatt cattaagtgc cttctgtgtg tcagtccctg 34620
gccactcact gcagttcaag gccccctttc cgctctgctg tactcctcgc ctacctactc 34680
cttgcctttt ctgtcgcaca gcccccttctt tccaggcgag attcctcagc ttctgagtag 34740
gaaacactcc gggctccagg tttctggttg ggaagggaag gccaggccaa aagctccacc 34800
ggccgtatag ataatgtact cgcagttttg tatcttccat tcatacttta acctacaggt 34860
catttgagtc ttcacacaaa taataaccta tctggccagg agaattatct cagaacagaa 34920
gtcatcagat catcagagcc cccagatggc tacagaccag agattccacg ctctcaggct 34980
gactagagtc cgcatctcat ctccaaacta cacttccctg gagaacaagt gccacaaaaa 35040
tgaaaacagg ccacttctca ggagttgaat aatcaggggt caccggaccc cttggttgat 35100
gcactgcagc atggtggctt tctgagtcct gttggccacc aagtgtcagc ctcagcactc 35160
ccgggactat tgccaagaag gggcaaggga tgagtcaaga aggtgagacc cttcccggtg 35220
ggcacgtggg ccaggctgtg tgagatgttg gatgtttggt actgtccatg tctgggtgtg 35280
tgcctattac ctcagcattt ctcacaaagt gtaccatgta gcatgttttg tgtatataaa 35340
agggagggtt tttttaaaaa tatattccca gattatcctt gtaatgacac gaatctgcaa 35400
taaaagccat cagtgct 35417

<210> 2
<211> 3572
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 2

gcctttctgg ggcctggggg atcctcttgc actggtgggt ggagagaagc gcctgcagcc 60
aaccagggtc aggctgtgct cacagtttcc tctggcggca tgtaaaggct ccacaaagga 120
gttgggagtt caaatgaggc tgctgcggac ggcctgagga tggaccccaa gccctggacc 180
tgccgagcgt ggcactgagg cagcggctga cgctactgtg agggaaagaa ggttgtgagc 240
agccccgcag gacccctggc cagccctggc cccagcctct gccggagccc tctgtggagg 300
cagagccagt ggagcccagt gaggcagggc tgcttggcag ccaccggcct gcaactcagg 360
aacccctcca gaggccatgg acaggctgcc ccgctgacgg ccagggtgaa gcatgtgagg 420
agccgccccg gagccaagca ggagggaaga ggctttcata gattctattc acaaagaata 480
accaccattt tgcaaggacc atgaggccac tgtgcgtgac atgctggtgg ctcggactgc 540
tggctgccat gggagctgtt gcaggccagg aggacggttt tgagggcact gaggagggct 600
cgccaagaga gttcatttac ctaaacaggt acaagcgggc gggcgagtcc caggacaagt 660
gcacctacac cttcattgtg ccccagcagc gggtcacggg tgccatctgc gtcaactcca 720
aggagcctga ggtgcttctg gagaaccgag tgcataagca ggagctagag ctgctcaaca 780

atgagctgct caagcagaag cggcagatcg agacgctgca gcagctggtg gaggtggacg 840
gcggcattgt gagcgaggtg aagctgctgc gcaaggagag ccgcaacatg aactcgcggg 900
tcacgcagct ctacatgcag ctcctgcacg agatcatccg caagcgggac aacgcgttgg 960
agctctccca gctggagaac aggatcctga accagacagc cgacatgctg cagctggcca 1020
gcaagtacaa ggacctggag cacaagtacc agcacctggc cacactggcc cacaaccaat 1080
cagagatcat cgcgcagctt gaggagcact gccagagggt gccctcggcc aggcccgtcc 1140
cccagccacc ccccgctgcc ccgccccggg tctaccaacc acccacctac aaccgcatca 1200
tcaaccagat ctctaccaac gagatccaga gtgaccagaa cctgaaggtg ctgccacccc 1260
ctctgcccac tatgcccact ctcaccagcc tcccatcttc caccgacaag ccgtcgggcc 1320
catggagaga ctgcctgcag gccctggagg atggccacga caccagctcc atctacctgg 1380
tgaagccgga gaacaccaac cgcctcatgc aggtgtggtg cgaccagaga cacgaccccg 1440
ggggctggac cgtcatccag agacgcctgg atggctctgt taacttcttc aggaactggg 1500
agacgtacaa gcaagggttt gggaacattg acggcgaata ctggctgggc ctggagaaca 1560
tttactggct gacgaaccaa ggcaactaca aactcctggt gaccatggag gactggtccg 1620
gccgcaaagt ctttgcagaa tacgccagtt tccgcctgga acctgagagc gagtattata 1680
agctgcggct ggggcgctac catggcaatg cgggtgactc ctttacatgg cacaacggca 1740
agcagttcac caccctggac agagatcatg atgtctacac aggaaactgt gcccactacc 1800
agaagggagg ctggtggtat aacgcctgtg cccactccaa cctcaacggg gtctggtacc 1860
gcgggggcca ttaccggagc cgctaccagg acggagtcta ctgggctgag ttccgaggag 1920
gctcttactc actcaagaaa gtggtgatga tgatccgacc gaaccccaac accttccact 1980
aagccagctc cccctcctga cctctcgtgg ccattgccag gagcccaccc tggtcacgct 2040
ggccacagca caaagaacaa ctcctcacca gttcatcctg aggctgggag gaccgggatg 2100
ctggattctg ttttccgaag tcactgcagc ggatgatgga actgaatcga tacggtgttt 2160
tctgtccctc ctactttcct tcacaccaga cagcccctca tgtctccagg acaggacagg 2220
actacagaca actctttctt taaataaatt aagtctctac aataaaaaca caactgcaaa 2280
gtaccttcat aatatacatg tgtatgagcc tcccttgtgc acgtatgtgt ataccacata 2340
tatatgcatt tagatataca tcacatgtga tatatctaga tccatatata ggtttgcctt 2400
agatacctaa atacacatat attcagttct cagatgttga agctgtcacc agcagctttg 2460
ctcttaggag aaaagcattt cattagtgtt gtattacttg agtctaaggg tagatcacag 2520
actgtgtggt ctcaactgaa aggatcaccc ttggcatctg tgtgcctgga ttcttccaga 2580
atgtctacaa tgctaatctc tcacatagag gttcccagct tcttaagaac ccctttggc 2640
acctaatcaa atttcaaaat ccctcccccc acattttcat acttttcccc attctcagga 2700
cttttcacca tccatcaccc acttatccct tcatttgaca ccattcatta agtgccttct 2760
gtgtgtcagt ccctggccac tcactgcagt tcaaggcccc ctttccgctc tgctgtactc 2820
ctcgcctacc tactccttgc cttttctgtc gcacagcccc ttctttccag gcgagattcc 2880
tcagcttctg agtaggaaac actccgggct ccaggtttct ggttgggaag ggaaggccag 2940
gccaaaagct ccaccggccg tatagataat gtactcgcag ttttgtatct tccattcata 3000
ctttaaccta caggtcattt gagtcttcac acaaataata acctatctgg ccaggagaat 3060
tatctcagaa cagaagtcat cagatcatca gagcccccag atggctacag accagagatt 3120

ccacgctctc aggctgacta gagtccgcat ctcatctcca aactacactt ccctggagaa 3180
caagtgccac aaaaatgaaa acaggccact tctcaggagt tgaataatca ggggtcaccg 3240
gacccttgg ttgatgcact gcagcatggt ggctttctga gtcctgttgg ccaccaagtg 3300
tcagcctcag cactcccggg actattgcca agaaggggca agggatgagt caagaaggtg 3360
agacccttcc cggtgggcac gtgggccagg ctgtgtgaga tgttggatgt ttggtactgt 3420
ccatgtctgg gtgtgtgcct attacctcag catttctcac aaagtgtacc atgtagcatg 3480
ttttgtgtat ataaaaggga gggttttttt aaaaatatat tcccagatta tccttgtaat 3540
gacacgaatc tgcaataaaa gccatcagtg ct 3572

<210> 3
<211> 493
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 3

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

Ser Ala Arg Pro Val Pro Gln Pro Pro Pro Ala Ala Pro Pro Arg Val
210 215 220
Tyr Gln Pro Pro Thr Tyr Asn Arg Ile Ile Asn Gln Ile Ser Thr Asn
225 230 235 240
Glu Ile Gln Ser Asp Gln Asn Leu Lys Val Leu Pro Pro Pro Leu Pro
245 250 255
Thr Met Pro Thr Leu Thr Ser Leu Pro Ser Ser Thr Asp Lys Pro Ser
260 265 270
Gly Pro Trp Arg Asp Cys Leu Gln Ala Leu Glu Asp Gly His Asp Thr
275 280 285
Ser Ser Ile Tyr Leu Val Lys Pro Glu Asn Thr Asn Arg Leu Met Gln
290 295 300
Val Trp Cys Asp Gln Arg His Asp Pro Gly Gly Trp Thr Val Ile Gln
305 310 315 320
Arg Arg Leu Asp Gly Ser Val Asn Phe Phe Arg Asn Trp Glu Thr Tyr
325 330 335
Lys Gln Gly Phe Gly Asn Ile Asp Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Leu Glu
340 345 350
Asn Ile Tyr Trp Leu Thr Asn Gln Gly Asn Tyr Lys Leu Leu Val Thr
355 360 365
Met Glu Asp Trp Ser Gly Arg Lys Val Phe Ala Glu Tyr Ala Ser Phe
370 375 380
Arg Leu Glu Pro Glu Ser Glu Tyr Tyr Lys Leu Arg Leu Gly Arg Tyr
385 390 395 400
His Gly Asn Ala Gly Asp Ser Phe Thr Trp His Asn Gly Lys Gln Phe
405 410 415
Thr Thr Leu Asp Arg Asp His Asp Val Tyr Thr Gly Asn Cys Ala His
420 425 430
Tyr Gln Lys Gly Gly Trp Trp Tyr Asn Ala Cys Ala His Ser Asn Leu
435 440 445
Asn Gly Val Trp Tyr Arg Gly Gly His Tyr Arg Ser Arg Tyr Gln Asp
450 455 460
Gly Val Tyr Trp Ala Glu Phe Arg Gly Gly Ser Tyr Ser Leu Lys Lys
465 470 475 480
Val Val Met Met Ile Arg Pro Asn Pro Asn Thr Phe His
485 490

<210> 4
<211> 19
<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0001
<400> 4
ttacatgccg ccagaggaa 19
<210> 5
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0190
<400> 5
gagcctttac atgccg 16
<210> 6
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0095
<400> 6
atagcaggga gtgacc 16
<210> 7
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0189
<400> 7
gaaatgttat ctaatact 18
<210> 8
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0094
<400> 8
tgtttggaaa tgttatct 18
<210> 9
<211> 16

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0188
<400> 9
gctctcataa tcctac 16
<210> 10
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0093
<400> 10
ttctcctaga aagcagt 17
<210> 11
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0187
<400> 11
acagggaaag aatttgggtc 20
<210> 12
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0092
<400> 12
atcaataggc agacaggc 18
<210> 13
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0186
<400> 13
atgaagtcag tcagagcct 19
<210> 14

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> AASO-0091
<400> 14
agtgagagga agtcaggg 18
<210> 15
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0185
<400> 15
tgatgtggtg agacagta 18
<210> 16
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0090
<400> 16
atttactgtc tgcccag 17
<210> 17
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0184
<400> 17
gtcatagaaa ctacccc 17
<210> 18
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0089
<400> 18
ccacacccaa catttta 17

<210> 19
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0183
<400> 19
tggacaacta ggcagca 17
<210> 20
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0088
<400> 20
acagagacta ggcattt 17
<210> 21
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0182
<400> 21
acacccaaga ctcagat 17
<210> 22
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0087
<400> 22
aggggctatg actatcc 17
<210> 23
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0181
<400> 23

ctagtgtgct ctggagc 17

<210> 24

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0086

<400> 24

attttgagat tcccccaaag 20

<210> 25

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0180

<400> 25

ttgagattcc cccaaag 17

<210> 26

<211> 19

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0085

<400> 26

attttgagat tcccccaaa 19

<210> 27

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0179

<400> 27

ttttgagatt cccccaaa 18

<210> 28

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0084

<400> 28
attttgagat tcccccaa 18
<210> 29
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0178
<400> 29
ccattttgag attccccccaa 20
<210> 30
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0083
<400> 30
cattttgaga ttccccca 18
<210> 31
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0177
<400> 31
cattttgaga ttccccc 17
<210> 32
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0081
<400> 32
ccattttgag attcccc 17
<210> 33
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<223> ASO-0082
<400> 33
aaccattttg agattcccc 19
<210> 34
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0176
<400> 34
accattttga gattcccc 18
<210> 35
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0080
<400> 35
accattttga gattccc 17
<210> 36
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0174
<400> 36
gaaccatttt gagattccc 19
<210> 37
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0175
<400> 37
aaccattttg agattccc 18
<210> 38
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ASO-0079
<400> 38
aaccattttg agattcc 17
<210> 39
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0173
<400> 39
gaaccatttt gagattcc 18
<210> 40
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0078
<400> 40
ccacccattt agccttc 17
<210> 41
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0172
<400> 41
taatggctga gatgcag 17
<210> 42
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0077
<400> 42
ccttttcact ctcaatat 18
<210> 43
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0171
<400> 43
aagctgttga aatgtatg 18
<210> 44
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0076
<400> 44
ctccaaatta aatccg 16
<210> 45
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0170
<400> 45
acaactcaca ttcatag 17
<210> 46
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0075
<400> 46
gtattgtgag gagtttc 17
<210> 47
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0169
<400> 47
cttaatgggc agtaata 17
<210> 48
<211> 18

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0074
<400> 48
gttatgccca tttctagg 18
<210> 49
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0168
<400> 49
ctatcctctc ccaaacatg 19
<210> 50
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0073
<400> 50
cagaacaatg gggagga 17
<210> 51
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0167
<400> 51
tattagcatc actacttt 18
<210> 52
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0072
<400> 52
gctggaaaga gggataga 18
<210> 53

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0166
<400> 53
tccaaggcac tctatgat 18
<210> 54
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0071
<400> 54
taattcaccg ccaaattac 19
<210> 55
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0165
<400> 55
gaattttctt taccttag 18
<210> 56
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0070
<400> 56
caagagggag gggaggaca 19
<210> 57
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0164
<400> 57
acttctattc ttggacc 17

<210> 58
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0069
<400> 58
agttctgttt gatcttc 17
<210> 59
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0163
<400> 59
ctgggttata ttctctt 17
<210> 60
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0068
<400> 60
atggtggtta ttctttgtga 20
<210> 61
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0162
<400> 61
ccttgcaaaa tggtggtt 18
<210> 62
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0067
<400> 62

tgtaggtgca cttgtc 16

<210> 63

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0161

<400> 63

tgctggggca caatgaa 17

<210> 64

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0066

<400> 64

ttatgcactc ggttctcc 18

<210> 65

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0160

<400> 65

gctcattgtt gagcagc 17

<210> 66

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0065

<400> 66

agctcattgt tgagcag 17

<210> 67

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0159

<400> 67
cagctcattg ttgagcag 18
<210> 68
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0064
<400> 68
cagctcattg ttgagca 17
<210> 69
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0158
<400> 69
gcagctcatt gttgagca 18
<210> 70
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0063
<400> 70
gcagctcatt gttgagc 17
<210> 71
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0157
<400> 71
gagttcatgt tgcggc 16
<210> 72
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<223> ASO-0062
<400> 72
gcttgcggat gatctc 16
<210> 73
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0156
<400> 73
caggtccttg tacttgc 17
<210> 74
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0061
<400> 74
caggtgctgg tacttgtg 18
<210> 75
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0155
<400> 75
cggttgtagg tgggtgg 17
<210> 76
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0058
<400> 76
ttgatgatgc ggttgtaggt 20
<210> 77
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ASO-0059
<400> 77
tgatgatgcg gttgtaggt 19
<210> 78
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0060
<400> 78
atgatgcggt tgtaggt 17
<210> 79
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0153
<400> 79
tgatgcggtt gtaggt 16
<210> 80
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0154
<400> 80
gatgatgcgg ttgtaggt 18
<210> 81
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0056
<400> 81
ttgatgatgc ggttgtagg 19
<210> 82
<211> 17
<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0057
<400> 82
gatgatgcgg ttgtagg 17
<210> 83
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0151
<400> 83
tgatgatgcg gttgtagg 18
<210> 84
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0152
<400> 84
atgatgcggt tgtagg 16
<210> 85
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0054
<400> 85
ttgatgatgc ggttgtag 18
<210> 86
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0055
<400> 86
gttgatgatg cggttgtag 19
<210> 87
<211> 17

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0149
<400> 87
tgatgatgcg gttgtag 17
<210> 88
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0150
<400> 88
gatgatgcgg ttgtag 16
<210> 89
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0052
<400> 89
ttgatgatgc ggttgta 17
<210> 90
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0053
<400> 90
tgatgatgcg gttgta 16
<210> 91
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0147
<400> 91
tggttgatga tgcggttgta 20
<210> 92

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0148
<400> 92
gttgatgatg cggttgta 18
<210> 93
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0051
<400> 93
tggttgatga tgcggttg 18
<210> 94
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0146
<400> 94
ctggttgatg atgcggttg 19
<210> 95
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0050
<400> 95
tggttgatga tgcggtt 17
<210> 96
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0145
<400> 96
ctggttgatg atgcggtt 18

<210> 97
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0144
<400> 97
atctggttga tgatgcgg 18
<210> 98
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0049
<400> 98
atagtgggca gaggggg 17
<210> 99
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0143
<400> 99
tgggcatagt gggcaga 17
<210> 100
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0048
<400> 100
catctaagga atgtggt 17
<210> 101
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0142
<400> 101

aagcatcatt gaaaattc 18

<210> 102

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0047

<400> 102

agatgaatat agttctc 17

<210> 103

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0141

<400> 103

ccagagctaa tcagtgg 17

<210> 104

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0046

<400> 104

ccaagggcac gtttta 16

<210> 105

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0140

<400> 105

acataatgtt tcatgct 17

<210> 106

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0045

<400> 106
cctggtaaaa tcttaca 17
<210> 107
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0139
<400> 107
tcagtggtga gatgggtcac 20
<210> 108
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0044
<400> 108
agctcagtgg tgagatgg 18
<210> 109
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0138
<400> 109
ctaggcactc aatccca 17
<210> 110
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0043
<400> 110
gaagaaaaga gcacatgg 18
<210> 111
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<223> ASO-0137
<400> 111
gtttctgaca aagcccg 17
<210> 112
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0042
<400> 112
gaacctcaat atcctgc 17
<210> 113
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0136
<400> 113
aaccccagag gatatgt 17
<210> 114
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0041
<400> 114
ttatagggtg gaataaa 17
<210> 115
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0135
<400> 115
atcttatttt gtttaaca 18
<210> 116
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ASO-0039
<400> 116
gttgatagtt tatctcct 18
<210> 117
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0040
<400> 117
aagttgatag tttatctcct 20
<210> 118
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0134
<400> 118
agttgatagt ttatctcct 19
<210> 119
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0038
<400> 119
agttgatagt ttatctcc 18
<210> 120
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0132
<400> 120
gttgatagtt tatctcc 17
<210> 121
<211> 19
<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0133
<400> 121
aagttgatag tttatctcc 19
<210> 122
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0037
<400> 122
aagttgatag tttatctc 18
<210> 123
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0131
<400> 123
ctagatttct ttcagtttg 19
<210> 124
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0036
<400> 124
tagtaggaaa gatcatct 18
<210> 125
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0130
<400> 125
ctagacatac catcta 16
<210> 126
<211> 17

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0034
<400> 126
accctccatc cttcacc 17
<210> 127
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0035
<400> 127
accctccatc cttcacc 17
<210> 128
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0129
<400> 128
accctccatc cttcacc 17
<210> 129
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0128
<400> 129
gcagttatca caccaca 17
<210> 130
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0033
<400> 130
acaagccagt tgtatgt 17
<210> 131

<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0127
<400> 131
caggcacact aatgaga 17
<210> 132
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0032
<400> 132
agttactctt agccaaa 17
<210> 133
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0126
<400> 133
ccaaccataa attaattg 18
<210> 134
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0031
<400> 134
caaaggcatt tcagttcc 18
<210> 135
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0125
<400> 135
gactaactgt tgaaattg 18

<210> 136
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0030
<400> 136
gtgggcaaga gggatgc 17
<210> 137
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0124
<400> 137
ttgacaggga ttaggca 17
<210> 138
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0029
<400> 138
ccaacactaa ctcggc 16
<210> 139
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0123
<400> 139
gccaacacta actcggc 17
<210> 140
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0028
<400> 140

caggccaaca ctaactcgg 19

<210> 141

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0027

<400> 141

caggccaaca ctaactcg 18

<210> 142

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0122

<400> 142

aggccaacac taactcg 17

<210> 143

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0121

<400> 143

caggccaaca ctaactc 17

<210> 144

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0026

<400> 144

gtgctctgtg aagatta 17

<210> 145

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0120

<400> 145
gcaaaggtca gaaacatc 18
<210> 146
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0025
<400> 146
aatttacagt tctttgtc 18
<210> 147
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0119
<400> 147
ttataaactc cttgctcta 19
<210> 148
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0024
<400> 148
ataacgccca ctgaga 16
<210> 149
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0118
<400> 149
tagcagatgg ggcacaa 17
<210> 150
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<223> ASO-0023
<400> 150
gagttgaagg gaggtgc 17
<210> 151
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0117
<400> 151
cccacaatga gactggt 17
<210> 152
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0022
<400> 152
ccaggcagtt tcttatg 17
<210> 153
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0116
<400> 153
actaaatgaa cttccaca 18
<210> 154
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0021
<400> 154
ttataaagac aagagcct 18
<210> 155
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ASO-0115
<400> 155
caggcgtctc tggatga 17
<210> 156
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0020
<400> 156
ttaacagagc catccagg 18
<210> 157
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0114
<400> 157
aagaagttaa cagagccatc 20
<210> 158
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0019
<400> 158
ccagttcctg aagaagtta 19
<210> 159
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0113
<400> 159
ccagttcctg aagaagtt 18
<210> 160
<211> 19
<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0018
<400> 160
tttctaaact ctcaccctg 19
<210> 161
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0112
<400> 161
aattactcca cactttca 18
<210> 162
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0017
<400> 162
gcattcctca gacaaatc 18
<210> 163
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0111
<400> 163
cagccagtaa atgttctcca 20
<210> 164
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0016
<400> 164
gttcgtcagc cagtaa 16
<210> 165
<211> 16

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0110
<400> 165
ttggttcgtc agccag 16
<210> 166
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0015
<400> 166
ccagccgcag cttata 16
<210> 167
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0109
<400> 167
tccagggtgg tgaactg 17
<210> 168
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0014
<400> 168
gtgggcagga gaagggac 18
<210> 169
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0108
<400> 169
gtgccaaatc ctagaca 17
<210> 170

<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0013
<400> 170
agtagccttc tgaccaa 17
<210> 171
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0107
<400> 171
gagtttggat catagaa 17
<210> 172
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0012
<400> 172
attgtgggtt ggagggc 17
<210> 173
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0106
<400> 173
agtgtttaag aagaaatg 18
<210> 174
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0011
<400> 174
aagagagaag gcagtgagag 20

<210> 175
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0105
<400> 175
tagtgggcac agtttcc 17
<210> 176
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0010
<400> 176
ttctggtagt gggcacag 18
<210> 177
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0009
<400> 177
tccggtaatg gcccc 15
<210> 178
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0104
<400> 178
ctccggtaat ggcccc 16
<210> 179
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0008
<400> 179

gctccggtaa tggccc 16

<210> 180

<211> 15

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0103

<400> 180

ctccggtaat ggccc 15

<210> 181

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0102

<400> 181

gaactcagcc cagtagac 18

<210> 182

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0007

<400> 182

gaactcagcc cagtaga 17

<210> 183

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO-0101

<400> 183

ttagtggaag gtgttgg 17

<210> 184

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ASO -0006

<400> 184
actggtgagg agttgtt 17
<210> 185
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0100
<400> 185
tgaaggaaag taggaggga 19
<210> 186
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0005
<400> 186
acatgtatat tatgaaggta 20
<210> 187
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0099
<400> 187
tctcctaaga gcaaagct 18
<210> 188
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0004
<400> 188
gtaggtaggc gaggag 16
<210> 189
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<223> ASO-0098
<400> 189
ctggaaagaa ggggctgtg 19
<210> 190
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0003
<400> 190
tgaatggaag atacaaaact 20
<210> 191
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0097
<400> 191
gttctccagg gaagtgta 18
<210> 192
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0002
<400> 192
tgacccctga ttattca 17
<210> 193
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ASO-0096
<400> 193
taataggcac acacccagac 20
<210> 194
<211> 274
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> ANGPTL2异构体X1蛋白序列

<400> 194

Met Arg Pro Leu Cys Val Thr Cys Trp Trp Leu Gly Leu Leu Ala Ala
1 5 10 15
Met Gly Ala Val Ala Gly Gln Glu Asp Gly Phe Glu Gly Thr Glu Glu
20 25 30
Gly Ser Pro Arg Glu Phe Ile Tyr Leu Asn Arg Tyr Lys Arg Ala Gly
35 40 45
Glu Ser Gln Asp Lys Cys Thr Tyr Thr Phe Ile Val Pro Gln Gln Arg
50 55 60
Val Thr Gly Ala Ile Cys Val Asn Ser Lys Glu Pro Glu Val Leu Leu
65 70 75 80
Glu Asn Arg Val His Lys Gln Glu Leu Glu Leu Leu Asn Asn Glu Leu
85 90 95
Leu Lys Gln Lys Arg Gln Ile Glu Thr Leu Gln Gln Leu Val Glu Val
100 105 110
Asp Gly Gly Ile Val Ser Glu Val Lys Leu Leu Arg Lys Glu Ser Arg
115 120 125
Asn Met Asn Ser Arg Val Thr Gln Leu Tyr Met Gln Leu Leu His Glu
130 135 140
Ile Ile Arg Lys Arg Asp Asn Ala Leu Glu Leu Ser Gln Leu Glu Asn
145 150 155 160
Arg Ile Leu Asn Gln Thr Ala Asp Met Leu Gln Leu Ala Ser Lys Tyr
165 170 175
Lys Asp Leu Glu His Lys Tyr Gln His Leu Ala Thr Leu Ala His Asn
180 185 190
Gln Ser Glu Ile Ile Ala Gln Leu Glu Glu His Cys Gln Arg Val Pro
195 200 205
Ser Ala Arg Pro Val Pro Gln Pro Pro Pro Ala Ala Pro Pro Arg Val
210 215 220
Tyr Gln Pro Pro Thr Tyr Asn Arg Ile Ile Asn Gln Ile Ser Thr Asn
225 230 235 240
Glu Ile Gln Ser Asp Gln Asn Leu Lys Val Leu Pro Pro Pro Leu Pro
245 250 255
Thr Met Pro Thr Leu Thr Ser Leu Pro Ser Ser Thr Asp Lys Pro Ser
260 265 270
Gly Leu

<210> 195

<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> ANGPTL2异构体2蛋白序列
<400> 195

Met Arg Pro Leu Cys Val Thr Cys Trp Trp Leu Gly Leu Leu Ala Ala
1 5 10 15
Met Gly Ala Val Ala Gly Gln Glu Asp Gly Phe Glu Gly Thr Glu Glu
20 25 30
Gly Ser Pro Arg Glu Phe Ile Tyr Leu Asn Arg Tyr Lys Arg Ala Gly
35 40 45
Glu Ser Gln Asp Lys Cys Thr Tyr Thr Phe Ile Val Pro Gln Gln Arg
50 55 60
Val Thr Gly Ala Ile Cys Val Asn Ser Lys Glu Pro Glu Val Leu Leu
65 70 75 80
Glu Asn Arg Val His Lys Gln Glu Leu Glu Leu Leu Asn Asn Glu Leu
85 90 95
Leu Lys Gln Lys Arg Gln Ile Glu Thr Leu Gln Gln Leu Val Glu Val
100 105 110
Asp Gly Gly Ile Val Ser Glu Val Lys Leu Leu Arg Lys Glu Ser Arg
115 120 125
Asn Met Asn Ser Arg Val Thr Gln Leu Tyr Met Gln Leu Leu His Glu
130 135 140
Ile Ile Arg Lys Arg Asp Asn Ala Leu Glu Leu Ser Gln Leu Glu Asn
145 150 155 160
Arg Ile Leu Asn Gln Thr Ala Asp Met Leu Gln Leu Ala Ser Lys Tyr
165 170 175
Lys Asp Leu Glu His Lys Tyr Gln His Leu Ala Thr Leu Ala His Asn
180 185 190
Gln Ser Glu Ile Ile Ala Gln Leu Glu Glu His Cys Gln Arg Val Pro
195 200 205
Ser Ala Arg Pro Val Pro Gln Pro Pro Pro Ala Ala Pro Pro Arg Val
210 215 220
Tyr Gln Pro Pro Thr Tyr Asn Arg Ile Ile Asn Gln Ile Ser Thr Asn
225 230 235 240
Glu Ile Gln Ser Asp Gln Asn Leu Lys Val Leu Pro Pro Pro Leu Pro
245 250 255
Thr Met Pro Thr Leu Thr Ser Leu Pro Ser Ser Thr Asp Lys Pro Ser

260 265 270

Gly Pro Trp Arg Asp Cys Leu Gln Ala Leu Glu Asp Gly His Asp Thr
275 280 285

Ser Ser Ile Tyr Leu Val Lys Pro Glu Asn Thr Asn Arg Leu Met Gln
290 295 300

Val Trp Cys Asp Gln Arg His Asp Pro Gly Gly Trp Thr Val Ile Gln
305 310 315 320

Arg Arg Leu Asp Gly Ser Val Asn Phe Phe Arg Asn Trp Glu Thr Tyr
325 330 335

Lys Gln Gly Phe Gly Asn Ile Asp Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Leu Glu
340 345 350

Asn Ile Tyr Trp Leu Thr Asn Gln Gly Asn Tyr Lys Leu Leu Val Thr
355 360 365

Met Glu Asp Trp Ser Gly Arg Lys Val Phe Ala Glu Tyr Ala Ser Phe
370 375 380

Arg Leu Glu Pro Glu Ser Glu Tyr Tyr Lys Leu Arg Leu Gly Arg Tyr
385 390 395 400

His Gly Asn Ala Gly Asp Ser Phe Thr Trp His Asn Gly Lys Gln Phe
405 410 415

Thr Thr Leu Asp Arg Asp His Asp Val Tyr Thr Gly Asn Cys Ala His
420 425 430

Tyr Gln Lys Gly Gly Trp Trp Tyr Asn Ala Cys Ala His Ser Asn Leu
435 440 445

Asn Gly Val Trp Tyr Arg Gly Gly His Tyr Arg Ser Arg Tyr Gln Asp
450 455 460

Gly Val Tyr Trp Ala Glu Phe Arg Gly Gly Ser Tyr Ser Leu Lys Lys
465 470 475 480

Val Val Met Met Ile Arg Pro Asn Pro Asn Thr Phe His
485 490

<210> 196
<211> 3444
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ANGPTL2 mRNA 1
<400> 196

gtctggagct gaggggaggc ccagagcttt tctggggcct gggggatcct cttgcactgg 60
tgggcggaga gaagtgcctg cagccaacca gggtcaggct gtgctcacag tttcctctgg 120
cggcacgtaa aggctccaca aaggacctgg gagttcaact gaggctgctg ctgtcggcct 180

ggggatggac cccaagccct gagtggtgtt gttggaccca ggacctgcaa gaagcatgca 240
ctaaggcagc tgcggaccac actgtgaggg agagcaggtt gggagcagcc ccggtgacac 300
cagagccagc ctcatcccta ggagcttcag agagcataga ctgctgccag ctgaggccag 360
tgaggcaggg ctgctcggcg gccagtccag cctgagactc gggacctctc ctggaggcca 420
cggccaggct gtgctgctga tggcaccgtg aggcatgtga agcgctgctc cagggccaag 480
caggagagaa gaggctttca gttcataaag accaaccagc acactgcaag gaccatgagg 540
ccactgtgta tgacctactg gtggcttgga ctgctggcca cggtcggagc tgctacaggc 600
ccagaggctg acgttgaggg cacagaggat ggttcacaga gagagtacat ttacctcaac 660
aggtacaagc gggcaggtga gtcccccgac aagtgcacct acactttcat tgtgccccag 720
cagcgggtca caggtgccat ttgtgtcaac tccaaggagc ctgaggtgca cctggagaac 780
cgtgtgcaca agcaggagct ggagctgctc aacaatgagc tgcttaagca gaagcggcag 840
atcgagacgc tgcagcagct ggtagaggta gacggaggca tcgtgagcga ggtgaagctg 900
ctgcgcaagg agagccgcaa catgaactcg agagtcacgc agctgtacat gcaacttcta 960
catgagatca ttcgaaagcg agacaatgcg ctggagctct cccagctgga gaacaggatc 1020
ctgaaccaga cagctgacat gctgcagctg gctagcaagt acaaggacct ggagcacaag 1080
ttccagcacc tggctatgct ggcacacaac caatcagagg tcattgctca gctcgaagag 1140
cactgccaac gcgtacctgc agccaggcct atgccccagc cacccccagc agctccacct 1200
cgggtctacc aaccacccac ctacaaccgc atcatcaacc agatttccac caatgagatc 1260
cagagtgacc agaatctgaa ggtgctgccg ccctccttgc ccaccatgcc tgcccttacc 1320
agtctcccat cttccactga taagccatca ggtccatgga gagactgcct gcaagccctg 1380
gaagatggtc acagcaccag ctccatctac ctggtgaagc ctgagaatac caaccgcctg 1440
atgcaggtgt ggtgtgacca gagacatgac cctggaggtt ggactgtcat ccagagacgc 1500
ctggatggct ctgtcaactt cttcaggaac tgggagacct ataagcaagg gtttgggaac 1560
atcgatggtg agtactggct gggcctggag aacatctact ggctgacgaa ccaaggcaac 1620
tacaaactgc tggtaaccat ggaggactgg tctggccgta aagtctttgc tgagtatgcc 1680
agtttccgac tggagccaga aagcgagtac tataagctgc ggctggggcg ttatcatggc 1740
aatgcaggcg actcctttac ctggcacaac ggcaaacagt ttaccaccct ggacagggac 1800
catgatgtct acacaggaaa ctgtgcccac tatcagaagg gaggatggtg gtataacgcc 1860
tgtgctcact ccaacctcaa tggggtctgg taccgtgggg gccattaccg gagcagatac 1920
caggacgggg tctactgggc tgagttccga ggaggctctt actcactcaa gaaggtggtg 1980
atgatgattc ggcccaaccc caacaccttc cactaagctc tccctgcctg gccactaaca 2040
ccatggccag aagccatccc agccgtgtga cctcagcaca gctcttcgct ggcccacctc 2100
aggctggagg actgtgcttt ccaatgtggc tctgtcagac gatggaaatg aacagtgttc 2160
tctgtcccta ctgcgttctt ttacacctaa cagctccttg tattccagga taggatagaa 2220
ctgcagagtc ttccaatcag ttaagtccct ttaataaaga cacaactgcc aatatcgcca 2280
gatctgacag acatgcacac gagccaccag gtgtatgctc ttagacacac atcacacgtg 2340
ggatgtcgag atacacatat gggtttccac atatacttac cttttcctgc tcagttctca 2400
ggtgctgact ccagcaccat agctttgcgc ttaagacaat gtatgtctca ttgtctaagg 2460
acagaacagg cattgtagcc ctgatttcaa aaacagtcct tggcactgcc tggattttcc 2520

cagaatgtcc tcaagctcat ctctcacata ggggctcctg gccttctctc cttgagcccc 2580
acctcccctc agactgttgc acttcccctc tcaggacggc tcagcatccc tccgtacagt 2640
tacccctcag cctgcacctc ctgtgcctta gtctctggct gctcactgga agtcaagtcc 2700
tcttctccct gctcccctgg cctctccttt tctgccacac agagctttat ttctggcaca 2760
attcgttggc ctctgggcag gaaacagtct gggctcaggt cctggctgag aagggaaggc 2820
caggccagaa gccacagagg cagcggcata gacctgtatt cagttctgca ccttccattc 2880
atactttagc ctccacagaa ttttaacctc tacacaaaca gtaccctgct ttgccagaga 2940
caccccactg gagagaagtc gctgccaata ggttggggtc cccagacagc tgcagatttg 3000
aggtcctgtg ctcatgggga acaatcttca ccctgtcacc aagctacatc tcctcagaag 3060
atgaggccac agaaagaaaa actgactttc catgagttgc catgccatca ggggctcctg 3120
acacactgca gcagggtggc ttcctgagtc ttgtttagag ttaccagatg actgcaatgc 3180
caggggcaac atataagtca agaagttgag accctcccag tgggtgtgtg tgccaggtgt 3240
gtgaggtgtg gggcatttgg tactgtccac atctgggtgc actgccctgt tacctcagca 3300
tttctcccag tgtaccatgt agcatgttct gtgtatatat aaaagggagg ttttgttcgt 3360
ttatgttttt aaaaatatat tgccagacac aaatctgtgt attgtaatga cacaaatctg 3420
caataaaagc catcagtgtt acgt 3444

<210> 197
<211> 3524
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ANGPTL2 mRNA 2
<400> 197

gcccgcccct gtctggagct gaggggaggc ccagagcttt tctggggcct gggggatcct 60
cttgcactgg tgggcggaga gaagtgcctg cagccaacca gggtcaggct gtgctcacag 120
tttcctctgg cggcacgtaa aggctccaca aaggacctgg gagttcaact gaggctgctg 180
ctgtcggcct ggggatggac cccaagccct gagtggtgtt gttggaccca ggacctgcaa 240
gaagcatgca ctaaggcagc tgcggaccac actgtgaggg agagcaggtt gggagcagcc 300
ccggtgacac cagagccagc ctcatcccta ggagcttcag agagcataga ctgctgccag 360
ctgaggccag tgaggcaggg ctgctcggcg gccagtccag cctgagactc gggacctctc 420
ctggaggcca cggccaggct gtgctgctga tggcaccgtg aggcatgtga agcgctgctc 480
cagggccaag caggagagaa gagttcttgg gaactctggt gacatggaag ccctgtgaga 540
gcagccatac ccccaacatc gagctttcag ttcataaaga ccaaccagca cactgcaagg 600
accatgaggc cactgtgtat gacctactgg tggcttggac tgctggccac ggtcggagct 660
gctacaggcc cagaggctga cgttgagggc acagaggatg gttcacagag agagtacatt 720
tacctcaaca ggtacaagcg ggcaggtgag tcccccgaca agtgcaccta cactttcatt 780
gtgccccagc agcgggtcac aggtgccatt tgtgtcaact ccaaggagcc tgaggtgcac 840
ctggagaacc gtgtgcacaa gcaggagctg gagctgctca acaatgagct gcttaagcag 900
aagcggcaga tcgagacgct gcagcagctg gtagaggtag acggaggcat cgtgagcgag 960

gtgaagctgc tgcgcaagga gagccgcaac atgaactcga gagtcacgca gctgtacatg 1020
caacttctac atgagatcat tcgaaagcga gacaatgcgc tggagctctc ccagctggag 1080
aacaggatcc tgaaccagac agctgacatg ctgcagctgg ctagcaagta caaggacctg 1140
gagcacaagt tccagcacct ggctatgctg gcacacaacc aatcagaggt cattgctcag 1200
ctcgaagagc actgccaacg cgtacctgca gccaggccta tgccccagcc acccccagca 1260
gctccacctc gggtctacca accacccacc tacaaccgca tcatcaacca gatttccacc 1320
aatgagatcc agagtgacca gaatctgaag gtgctgccgc cctccttgcc caccatgcct 1380
gcccttacca gtctcccatc ttccactgat aagccatcag gtccatggag agactgcctg 1440
caagccctgg aagatggtca cagcaccagc tccatctacc tggtgaagcc tgagaatacc 1500
aaccgcctga tgcaggtgtg gtgtgaccag agacatgacc ctggaggttg gactgtcatc 1560
cagagacgcc tggatggctc tgtcaacttc ttcaggaact gggagaccta taagcaaggg 1620
tttgggaaca tcgatggtga gtactggctg ggcctggaga acatctactg gctgacgaac 1680
caaggcaact acaaactgct ggtaaccatg gaggactggt ctggccgtaa agtctttgct 1740
gagtatgcca gtttccgact ggagccagaa agcgagtact ataagctgcg gctggggcgt 1800
tatcatggca atgcaggcga ctcctttacc tggcacaacg gcaaacagtt taccaccctg 1860
gacagggacc atgatgtcta cacaggaaac tgtgcccact atcagaaggg aggatggtgg 1920
tataacgcct gtgctcactc caacctcaat ggggtctggt accgtggggg ccattaccgg 1980
agcagatacc aggacggggt ctactgggct gagttccgag gaggctctta ctcactcaag 2040
aaggtggtga tgatgattcg gcccaacccc aacaccttcc actaagctct ccctgcctgg 2100
ccactaacac catggccaga agccatccca gccgtgtgac ctcagcacag ctcttcgctg 2160
gcccacctca ggctggagga ctgtgctttc caatgtggct ctgtcagacg atggaaatga 2220
acagtgttct ctgtccctac tgcgttcttt tacacctaac agctccttgt attccaggat 2280
aggatagaac tgcagagtct tccaatcagt taagtccctt taataaagac acaactgcca 2340
atatcgccag atctgacaga catgcacacg agccaccagg tgtatgctct tagacacaca 2400
tcacacgtgg gatgtcgaga tacacatatg ggtttccaca tatacttacc ttttcctgct 2460
cagttctcag gtgctgactc cagcaccata gctttgcgct taagacaatg tatgtctcat 2520
tgtctaagga cagaacaggc attgtagccc tgatttcaaa aacagtcctt ggcactgcct 2580
ggattttccc agaatgtcct caagctcatc tctcacatag gggctcctgg ccttctctcc 2640
ttgagcccca cctcccctca gactgttgca cttcccctct caggacggct cagcatccct 2700
ccgtacagtt acccctcagc ctgcacctcc tgtgccttag tctctggctg ctcactggaa 2760
gtcaagtcct cttctccctg ctcccctggc ctctcctttt ctgccacaca gagctttatt 2820
tctggcacaa ttcgttggcc tctgggcagg aaacagtctg ggctcaggtc ctggctgaga 2880
agggaaggcc aggccagaag ccacagaggc agcggcatag acctgtattc agttctgcac 2940
cttccattca tactttagcc tccacagaat tttaacctct acacaaacag taccctgctt 3000
tgccagagac accccactgg agagaagtcg ctgccaatag gttggggtcc ccagacagct 3060
gcagatttga ggtcctgtgc tcatggggaa caatcttcac cctgtcacca agctacatct 3120
cctcagaaga tgaggccaca gaaagaaaaa ctgactttcc atgagttgcc atgccatcag 3180
gggctcctga cacactgcag cagggtggct tcctgagtct tgtttagagt taccagatga 3240
ctgcaatgcc aggggcaaca tataagtcaa gaagttgaga ccctcccagt gggtgtgtgt 3300

gccaggtgtg tgaggtgtgg ggcatttggt actgtccaca tctgggtgca ctgccctgtt 3360
acctcagcat ttctcccagt gtaccatgta gcatgttctg tgtatatata aaagggaggt 3420
tttgttcgtt tatgttttta aaaatatatt gccagacaca aatctgtgta ttgtaatgac 3480
acaaatctgc aataaaagcc atcagtgtta cgtggataca ccca 3524

<210> 198
<211> 1853
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ANGPTL2 mRNA 3
<400> 198

ccaagccctg agtggtgttg ttggacccag gacctgcaag aagcatgcac taaggcagct 60
gcggaccaca ctgtgaggga gagcaggttg ggagcagccc cggtgacacc agagccagcc 120
tcatccctag gagcttcaga gagcatagac tgctgcctga ggccagtgag gcagggctgc 180
tcggcggcca gtccagcctg agactcggga cctctcctgg aggccacggc caggctgtgc 240
tgctgatggc accgtgaggc atgtgaagcg ctgctccagg gccaagcagg agagaagagg 300
ctttcagttc ataaagacca accagcacac tgcaaggacc atgaggccac tgtgtatgac 360
ctactggtgg cttggactgc tggccacggt cggagctgct acaggcccag aggctgacgt 420
tgagggcaca gaggatggtt cacagagaga gtacatttac ctcaacaggt acaagcgggc 480
aggtgagtcc cccgacaagt gcacctacac tttcattgtg ccccagcagc gggtcacagg 540
tgccatttgt gtcaactcca aggagcctga ggtgcacctg gagaaccgtg tgcacaagca 600
ggagctggag ctgctcaaca atgagctgct taagcagaag cggcagatcg agacgctgca 660
gcagctggta gaggtagacg gaggcatcgt gagcgaggtg aagctgctgc gcaaggagag 720
ccgcaacatg aactcgagag tcacgcagct gtacatgcaa cttctacatg agatcattcg 780
aaagcgagac aatgcgctgg agctctccca gctggagaac aggatcctga accagacagc 840
tgacatgctg cagctggcta gcaagtacaa ggacctggag cacaagttcc agcacctggc 900
tatgctggca cacaaccaat cagaggtcat tgctcagctc gaagagcact gccaacgcgt 960
acctgcagcc aggcctatgc cccagccacc cccagcagct ccacctcggg tctaccaacc 1020
acccacctac aaccgcatca tcaaccagat ttccaccaat gagatccaga gtgaccagaa 1080
tctgaaggtg ctgccgccct ccttgcccac catgcctgcc cttaccagtc tcccatcttc 1140
cactgataag ccatcaggtc catggagaga ctgcctgcaa gccctggaag atggtcacag 1200
caccagctcc atctacctgg tgaagcctga gaataccaac cgcctgatgc aggtgtggtg 1260
tgaccagaga catgaccctg gaggttggac tgtcatccag agacgcctgg atggctctgt 1320
caacttcttc aggaactggg agacctataa gcaagggttt gggaacatcg atggtgagta 1380
ctggctgggc ctggagaaca tctactggct gacgaaccaa ggcaactaca aactgctggt 1440
aaccatggag gactggtctg gccgtaaagt ctttgctgag tatgccagtt tccgactgga 1500
gccagaaagc gagtactata agctgcggct ggggcgttat catggcaatg caggcgactc 1560
ctttacctgg cacaacggca aacagtttac caccctggac agggaccatg atgtctacac 1620
aggaaactgt gcccactatc agaagggagg atggtggtat aacgcctgtg ctcactccaa 1680

cctcaatggg gtctggtacc gtgggggcca ttaccggagc agataccagg acggggtcta 1740
ctgggctgag ttccgaggag gctcttactc actcaagaag gtggtgatga tgattcggcc 1800
caaccccaac accttccact aagctctccc tgcctggcca ctaacaccat ggc 1853

<210> 199
<211> 1853
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ANGPTL2 mRNA 4
<400> 199

ccaagccctg agtggtgttg ttggacccag gacctgcaag aagcatgcac taaggcagct 60
gcggaccaca ctgtgaggga gagcaggttg ggagcagccc cggtgacacc agagccagcc 120
tcatccctag gagcttcaga gagcatagac tgctgcctga ggccagtgag gcagggctgc 180
tcggcggcca gtccagcctg agactcggga cctctcctgg aggccacggc caggctgtgc 240
tgctgatggc accgtgaggc atgtgaagcg ctgctccagg gccaagcagg agagaagagg 300
ctttcagttc ataaagacca accagcacac tgcaaggacc atgaggccac tgtgtatgac 360
ctactggtgg cttggactgc tggccacggt cggagctgct acaggcccag aggctgacgt 420
tgagggcaca gaggatggtt cacagagaga gtacatttac ctcaacaggt acaagcgggc 480
aggtgagtcc cccgacaagt gcacctacac tttcattgtg ccccagcagc gggtcacagg 540
tgccatttgt gtcaactcca aggagcctga ggtgcacctg gagaaccgtg tgcacaagca 600
ggagctggag ctgctcaaca atgagctgct taagcagaag cggcagatcg agacgctgca 660
gcagctggta gaggtagacg gaggcatcgt gagcgaggtg aagctgctgc gcaaggagag 720
ccgcaacatg aactcgagag tcacgcagct gtacatgcaa cttctacatg agatcattcg 780
aaagcgagac aatgcgctgg agctctccca gctggagaac aggatcctga accagacagc 840
tgacatgctg cagctggcta gcaagtacaa ggacctggag cacaagttcc agcacctggc 900
tatgctggca cacaaccaat cagaggtcat tgctcagctc gaagagcact gccaacgcgt 960
acctgcagcc aggcctatgc cccagccacc cccagcagct ccacctcggg tctaccaacc 1020
acccacctac aaccgcatca tcaaccagat ttccaccaat gagatccaga gtgaccagaa 1080
tctgaaggtg ctgccgccct ccttgcccac catgcctgcc cttaccagtc tcccatcttc 1140
cactgataag ccatcaggtc catggagaga ctgcctgcaa gcccctggaag atggtcacag 1200
caccagctcc atctacctgg tgaagcctga gaataccaac cgcctgatgc aggtgtggtg 1260
tgaccagaga catgaccctg gaggttggac tgtcatccag agacgcctgg atggctctgt 1320
caacttcttc aggaactggg agacctataa gcaagggttt gggaacatcg atggtgagta 1380
ctggctgggc ctggagaaca tctactggct gacgaaccaa ggcaactaca aactgctggt 1440
aaccatggag gactggtctg gccgtaaagt ctttgctgag tatgccagtt tccgactgga 1500
gccagaaagc gagtactata agctgcggct ggggcgttat catggcaatg caggcgactc 1560
ctttacctgg cacaacggca aacagtttac caccctggac agggaccatg atgtctacac 1620
aggaaactgt gcccactatc agaagggagg atggtggtat aacgcctgtg ctcactccaa 1680
cctcaatggg gtctggtacc gtgggggcca ttaccggagc agataccagg acggggtcta 1740

ctgggctgag ttccgaggag gctcttactc actcaagaag gtggtgatga tgattcggcc 1800
caaccccaac accttccact aagctctccc tgcctggcca ctaacaccat ggc 1853
<210> 200
<211> 1482
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> ANGPTL2蛋白1
<400> 200
atgaggccac tgtgtatgac ctactggtgg cttggactgc tggccacggt cggagctgct 60
acaggcccag aggctgacgt tgagggcaca gaggatggtt cacagagaga gtacatttac 120
ctcaacaggt acaagcgggc aggtgagtcc cccgacaagt gcacctacac tttcattgtg 180
ccccagcagc gggtcacagg tgccatttgt gtcaactcca aggagcctga ggtgcacctg 240
gagaaccgtg tgcacaagca ggagctggag ctgctcaaca atgagctgct taagcagaag 300
cggcagatcg agacgctgca gcagctggta gaggtagacg gaggcatcgt gagcgaggtg 360
aagctgctgc gcaaggagag ccgcaacatg aactcgagag tcacgcagct gtacatgcaa 420
cttctacatg agatcattcg aaagcgagac aatgcgctgg agctctccca gctggagaac 480
aggatcctga accagacagc tgacatgctg cagctggcta gcaagtacaa ggacctggag 540
cacaagttcc agcacctggc tatgctggca cacaaccaat cagaggtcat tgctcagctc 600
gaagagcact gccaacgcgt acctgcagcc aggcctatgc cccagccacc cccagcagct 660
ccacctcggg tctaccaacc acccacctac aaccgcatca tcaaccagat ttccaccaat 720
gagatccaga gtgaccagaa tctgaaggtg ctgccgccct ccttgcccac catgcctgcc 780
cttaccagtc tcccatcttc cactgataag ccatcaggtc catggagaga ctgcctgcaa 840
gccctggaag atggtcacag caccagctcc atctacctgg tgaagcctga gaataccaac 900
cgcctgatgc aggtgtggtg tgaccagaga catgaccctg gaggttggac tgtcatccag 960
agacgcctgg atggctctgt caacttcttc aggaactggg agacctataa gcaagggttt 1020
gggaacatcg atggtgagta ctggctgggc ctggagaaca tctactggct gacgaaccaa 1080
ggcaactaca aactgctggt aaccatggag gactggtctg gccgtaaagt ctttgctgag 1140
tatgccagtt tccgactgga gccagaaagc gagtactata agctgcggct ggggcgttat 1200
catggcaatg caggcgactc ctttacctgg cacaacggca aacagtttac caccctggac 1260
agggaccatg atgtctacac aggaaactgt gcccactatc agaagggagg atggtggtat 1320
aacgcctgtg ctcactccaa cctcaatggg gtctggtacc gtgggggcca ttaccggagc 1380
agataccagg acggggtcta ctgggctgag ttccgaggag gctcttactc actcaagaag 1440
gtggtgatga tgattcggcc caaccccaac accttccact aa 1482
<210> 201
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> ANGPTL2蛋白2

<400> 201

Met Arg Pro Leu Cys Met Thr Tyr Trp Trp Leu Gly Leu Leu Ala Thr
1 5 10 15
Val Gly Ala Ala Thr Gly Pro Glu Ala Asp Val Glu Gly Thr Glu Asp
20 25 30
Gly Ser Gln Arg Glu Tyr Ile Tyr Leu Asn Arg Tyr Lys Arg Ala Gly
35 40 45
Glu Ser Pro Asp Lys Cys Thr Tyr Thr Phe Ile Val Pro Gln Gln Arg
50 55 60
Val Thr Gly Ala Ile Cys Val Asn Ser Lys Glu Pro Glu Val His Leu
65 70 75 80
Glu Asn Arg Val His Lys Gln Glu Leu Glu Leu Leu Asn Asn Glu Leu
85 90 95
Leu Lys Gln Lys Arg Gln Ile Glu Thr Leu Gln Gln Leu Val Glu Val
100 105 110
Asp Gly Gly Ile Val Ser Glu Val Lys Leu Leu Arg Lys Glu Ser Arg
115 120 125
Asn Met Asn Ser Arg Val Thr Gln Leu Tyr Met Gln Leu Leu His Glu
130 135 140
Ile Ile Arg Lys Arg Asp Asn Ala Leu Glu Leu Ser Gln Leu Glu Asn
145 150 155 160
Arg Ile Leu Asn Gln Thr Ala Asp Met Leu Gln Leu Ala Ser Lys Tyr
165 170 175
Lys Asp Leu Glu His Lys Phe Gln His Leu Ala Met Leu Ala His Asn
180 185 190
Gln Ser Glu Val Ile Ala Gln Leu Glu Glu His Cys Gln Arg Val Pro
195 200 205
Ala Ala Arg Pro Met Pro Gln Pro Pro Pro Ala Ala Pro Pro Arg Val
210 215 220
Tyr Gln Pro Pro Thr Tyr Asn Arg Ile Ile Asn Gln Ile Ser Thr Asn
225 230 235 240
Glu Ile Gln Ser Asp Gln Asn Leu Lys Val Leu Pro Pro Ser Leu Pro
245 250 255
Thr Met Pro Ala Leu Thr Ser Leu Pro Ser Ser Thr Asp Lys Pro Ser
260 265 270
Gly Pro Trp Arg Asp Cys Leu Gln Ala Leu Glu Asp Gly His Ser Thr
275 280 285
Ser Ser Ile Tyr Leu Val Lys Pro Glu Asn Thr Asn Arg Leu Met Gln

290 295 300

Val Trp Cys Asp Gln Arg His Asp Pro Gly Gly Trp Thr Val Ile Gln
305 310 315 320

Arg Arg Leu Asp Gly Ser Val Asn Phe Phe Arg Asn Trp Glu Thr Tyr
325 330 335

Lys Gln Gly Phe Gly Asn Ile Asp Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Leu Glu
340 345 350

Asn Ile Tyr Trp Leu Thr Asn Gln Gly Asn Tyr Lys Leu Leu Val Thr
355 360 365

Met Glu Asp Trp Ser Gly Arg Lys Val Phe Ala Glu Tyr Ala Ser Phe
370 375 380

Arg Leu Glu Pro Glu Ser Glu Tyr Tyr Lys Leu Arg Leu Gly Arg Tyr
385 390 395 400

His Gly Asn Ala Gly Asp Ser Phe Thr Trp His Asn Gly Lys Gln Phe
405 410 415

Thr Thr Leu Asp Arg Asp His Asp Val Tyr Thr Gly Asn Cys Ala His
420 425 430

Tyr Gln Lys Gly Gly Trp Trp Tyr Asn Ala Cys Ala His Ser Asn Leu
435 440 445

Asn Gly Val Trp Tyr Arg Gly Gly His Tyr Arg Ser Arg Tyr Gln Asp
450 455 460

Gly Val Tyr Trp Ala Glu Phe Arg Gly Gly Ser Tyr Ser Leu Lys Lys
465 470 475 480

Val Val Met Met Ile Arg Pro Asn Pro Asn Thr Phe His
485 490

<210> 202
<211> 406
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> ANGPTL2蛋白3
<400> 202

Gly Arg Ala Ala Arg Arg Pro Val Gln Pro Glu Thr Arg Asp Leu Ser
1 5 10 15

Trp Arg Pro Arg Pro Gly Cys Ala Ala Asp Gly Thr Val Arg His Val
20 25 30

Lys Arg Cys Ser Arg Ala Lys Gln Glu Arg Arg Gly Phe Gln Phe Ile
35 40 45

Lys Thr Asn Gln His Thr Ala Arg Thr Met Arg Pro Leu Cys Met Thr

50 55 60

Tyr Trp Trp Leu Gly Leu Leu Ala Thr Val Gly Ala Ala Thr Gly Pro
65 70 75 80

Glu Ala Asp Val Glu Gly Thr Glu Asp Gly Ser Gln Arg Glu Tyr Ile
85 90 95

Tyr Leu Asn Arg Tyr Lys Arg Ala Gly Glu Ser Pro Asp Lys Cys Thr
100 105 110

Tyr Thr Phe Ile Val Pro Gln Gln Arg Val Thr Gly Ala Ile Cys Val
115 120 125

Asn Ser Lys Glu Pro Glu Val His Leu Glu Asn Arg Val His Lys Gln
130 135 140

Glu Leu Glu Leu Leu Asn Asn Glu Leu Leu Lys Gln Lys Arg Gln Ile
145 150 155 160

Glu Thr Leu Gln Gln Leu Val Glu Val Asp Gly Gly Ile Val Ser Glu
165 170 175

Val Lys Leu Leu Arg Lys Glu Ser Arg Asn Met Asn Ser Arg Val Thr
180 185 190

Gln Leu Tyr Met Gln Leu Leu His Glu Ile Ile Arg Lys Arg Asp Asn
195 200 205

Ala Leu Glu Leu Ser Gln Leu Glu Asn Arg Ile Leu Asn Gln Thr Ala
210 215 220

Asp Met Leu Gln Leu Ala Ser Lys Tyr Lys Asp Leu Glu His Lys Phe
225 230 235 240

Gln His Leu Ala Met Leu Ala His Asn Gln Ser Glu Val Ile Ala Gln
245 250 255

Leu Glu Glu His Cys Gln Arg Val Pro Ala Ala Arg Pro Met Pro Gln
260 265 270

Pro Pro Pro Ala Ala Pro Pro Arg Val Tyr Gln Pro Pro Thr Tyr Asn
275 280 285

Arg Ile Ile Asn Gln Ile Ser Thr Asn Glu Ile Gln Ser Asp Gln Asn
290 295 300

Leu Lys Val Leu Pro Pro Ser Leu Pro Thr Met Pro Ala Leu Thr Ser
305 310 315 320

Leu Pro Ser Ser Thr Asp Lys Pro Ser Gly Pro Trp Arg Asp Cys Leu
325 330 335

Gln Ala Leu Glu Asp Gly His Ser Thr Ser Ser Ile Tyr Leu Val Lys
340 345 350

Pro Glu Asn Thr Asn Arg Leu Met Gln Val Trp Cys Asp Gln Arg His
355 360 365

Asp Pro Gly Gly Trp Thr Val Ile Gln Arg Arg Leu Asp Gly Ser Val
370 375 380
Asn Phe Phe Arg Asn Trp Glu Thr Tyr Lys Val Arg Pro Leu Gly Leu
385 390 395 400
Tyr Ala Leu Pro Val Arg
405

<210> 203
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> ANGPTL2蛋白4
<400> 203

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

Ala Ala Arg Pro Met Pro Gln Pro Pro Pro Ala Ala Pro Pro Arg Val
210 215 220
Tyr Gln Pro Pro Thr Tyr Asn Arg Ile Ile Asn Gln Ile Ser Thr Asn
225 230 235 240
Glu Ile Gln Ser Asp Gln Asn Leu Lys Val Leu Pro Pro Ser Leu Pro
245 250 255
Thr Met Pro Ala Leu Thr Ser Leu Pro Ser Ser Thr Asp Lys Pro Ser
260 265 270
Gly Pro Trp Arg Asp Cys Leu Gln Ala Leu Glu Asp Gly His Ser Thr
275 280 285
Ser Ser Ile Tyr Leu Val Lys Pro Glu Asn Thr Asn Arg Leu Met Gln
290 295 300
Val Trp Cys Asp Gln Arg His Asp Pro Gly Gly Trp Thr Val Ile Gln
305 310 315 320
Arg Arg Leu Asp Gly Ser Val Asn Phe Phe Arg Asn Trp Glu Thr Tyr
325 330 335
Lys Gln Gly Phe Gly Asn Ile Asp Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Leu Glu
340 345 350
Asn Ile Tyr Trp Leu Thr Asn Gln Gly Asn Tyr Lys Leu Leu Val Thr
355 360 365
Met Glu Asp Trp Ser Gly Arg Lys Val Phe Ala Glu Tyr Ala Ser Phe
370 375 380
Arg Leu Glu Pro Glu Ser Glu Tyr Tyr Lys Leu Arg Leu Gly Arg Tyr
385 390 395 400
His Gly Asn Ala Gly Asp Ser Phe Thr Trp His Asn Gly Lys Gln Phe
405 410 415
Thr Thr Leu Asp Arg Asp His Asp Val Tyr Thr Gly Asn Cys Ala His
420 425 430
Tyr Gln Lys Gly Gly Trp Trp Tyr Asn Ala Cys Ala His Ser Asn Leu
435 440 445
Asn Gly Val Trp Tyr Arg Gly Gly His Tyr Arg Ser Arg Tyr Gln Asp
450 455 460
Gly Val Tyr Trp Ala Glu Phe Arg Gly Gly Ser Tyr Ser Leu Lys Lys
465 470 475 480
Val Val Met Met Ile Arg Pro Asn Pro Asn Thr Phe His
485 490

<210> 204
<211> 493
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> ANGPTL2蛋白5

<400> 204

Met Arg Pro Leu Cys Met Thr Tyr Trp Trp Leu Gly Leu Leu Ala Thr
1 5 10 15
Val Gly Ala Ala Thr Gly Pro Glu Ala Asp Val Glu Gly Thr Glu Asp
20 25 30
Gly Ser Gln Arg Glu Tyr Ile Tyr Leu Asn Arg Tyr Lys Arg Ala Gly
35 40 45
Glu Ser Pro Asp Lys Cys Thr Tyr Thr Phe Ile Val Pro Gln Gln Arg
50 55 60
Val Thr Gly Ala Ile Cys Val Asn Ser Lys Glu Pro Glu Val His Leu
65 70 75 80
Glu Asn Arg Val His Lys Gln Glu Leu Glu Leu Leu Asn Asn Glu Leu
85 90 95
Leu Lys Gln Lys Arg Gln Ile Glu Thr Leu Gln Gln Leu Val Glu Val
100 105 110
Asp Gly Gly Ile Val Ser Glu Val Lys Leu Leu Arg Lys Glu Ser Arg
115 120 125
Asn Met Asn Ser Arg Val Thr Gln Leu Tyr Met Gln Leu Leu His Glu
130 135 140
Ile Ile Arg Lys Arg Asp Asn Ala Leu Glu Leu Ser Gln Leu Glu Asn
145 150 155 160
Arg Ile Leu Asn Gln Thr Ala Asp Met Leu Gln Leu Ala Ser Lys Tyr
165 170 175
Lys Asp Leu Glu His Lys Phe Gln His Leu Ala Met Leu Ala His Asn
180 185 190
Gln Ser Glu Val Ile Ala Gln Leu Glu Glu His Cys Gln Arg Val Pro
195 200 205
Ala Ala Arg Pro Met Pro Gln Pro Pro Pro Ala Ala Pro Pro Arg Val
210 215 220
Tyr Gln Pro Pro Thr Tyr Asn Arg Ile Ile Asn Gln Ile Ser Thr Asn
225 230 235 240
Glu Ile Gln Ser Asp Gln Asn Leu Lys Val Leu Pro Pro Ser Leu Pro
245 250 255
Thr Met Pro Ala Leu Thr Ser Leu Pro Ser Ser Thr Asp Lys Pro Ser
260 265 270
Gly Pro Trp Arg Asp Cys Leu Gln Ala Leu Glu Asp Gly His Ser Thr

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

<210> 205
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> ANGPTL2蛋白6
<400> 205
Met Arg Pro Leu Cys Met Thr Tyr Trp Trp Leu Gly Leu Leu Ala Thr
1 5 10 15
Val Gly Ala Ala Thr Gly Pro Glu Ala Asp Val Glu Gly Thr Glu Asp
20 25 30
Gly Ser Gln Arg Glu Tyr Ile Tyr Leu Asn Arg Tyr Lys Arg Ala Gly

35 40 45

Glu Ser Pro Asp Lys Cys Thr Tyr Thr Phe Ile Val Pro Gln Gln Arg
50 55 60

Val Thr Gly Ala Ile Cys Val Asn Ser Lys Glu Pro Glu Val His Leu
65 70 75 80

Glu Asn Arg Val His Lys Gln Glu Leu Glu Leu Leu Asn Asn Glu Leu
85 90 95

Leu Lys Gln Lys Arg Gln Ile Glu Thr Leu Gln Gln Leu Val Glu Val
100 105 110

Asp Gly Gly Ile Val Ser Glu Val Lys Leu Leu Arg Lys Glu Ser Arg
115 120 125

Asn Met Asn Ser Arg Val Thr Gln Leu Tyr Met Gln Leu Leu His Glu
130 135 140

Ile Ile Arg Lys Arg Asp Asn Ala Leu Glu Leu Ser Gln Leu Glu Asn
145 150 155 160

Arg Ile Leu Asn Gln Thr Ala Asp Met Leu Gln Leu Ala Ser Lys Tyr
165 170 175

Lys Asp Leu Glu His Lys Phe Gln His Leu Ala Met Leu Ala His Asn
180 185 190

Gln Ser Glu Val Ile Ala Gln Leu Glu Glu His Cys Gln Arg Val Pro
195 200 205

Ala Ala Arg Pro Met Pro Gln Pro Pro Pro Ala Ala Pro Pro Arg Val
210 215 220

Tyr Gln Pro Pro Thr Tyr Asn Arg Ile Ile Asn Gln Ile Ser Thr Asn
225 230 235 240

Glu Ile Gln Ser Asp Gln Asn Leu Lys Val Leu Pro Pro Ser Leu Pro
245 250 255

Thr Met Pro Ala Leu Thr Ser Leu Pro Ser Ser Thr Asp Lys Pro Ser
260 265 270

Gly Pro Trp Arg Asp Cys Leu Gln Ala Leu Glu Asp Gly His Ser Thr
275 280 285

Ser Ser Ile Tyr Leu Val Lys Pro Glu Asn Thr Asn Arg Leu Met Gln
290 295 300

Val Trp Cys Asp Gln Arg His Asp Pro Gly Gly Trp Thr Val Ile Gln
305 310 315 320

Arg Arg Leu Asp Gly Ser Val Asn Phe Phe Arg Asn Trp Glu Thr Tyr
325 330 335

Lys Gln Gly Phe Gly Asn Ile Asp Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Leu Glu
340 345 350

Asn Ile Tyr Trp Leu Thr Asn Gln Gly Asn Tyr Lys Leu Leu Val Thr
355 360 365
Met Glu Asp Trp Ser Gly Arg Lys Val Phe Ala Glu Tyr Ala Ser Phe
370 375 380
Arg Leu Glu Pro Glu Ser Glu Tyr Tyr Lys Leu Arg Leu Gly Arg Tyr
385 390 395 400
His Gly Asn Ala Gly Asp Ser Phe Thr Trp His Asn Gly Lys Gln Phe
405 410 415
Thr Thr Leu Asp Arg Asp His Asp Val Tyr Thr Gly Asn Cys Ala His
420 425 430
Tyr Gln Lys Gly Gly Trp Trp Tyr Asn Ala Cys Ala His Ser Asn Leu
435 440 445
Asn Gly Val Trp Tyr Arg Gly Gly His Tyr Arg Ser Arg Tyr Gln Asp
450 455 460
Gly Val Tyr Trp Ala Glu Phe Arg Gly Gly Ser Tyr Ser Leu Lys Lys
465 470 475 480
Val Val Met Met Ile Arg Pro Asn Pro Asn Thr Phe His
485 490

<210> 206
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> ANGPTL2蛋白7
<400> 206

Met Arg Pro Leu Cys Met Thr Tyr Trp Trp Leu Gly Leu Leu Ala Thr
1 5 10 15
Val Gly Ala Ala Thr Gly Pro Glu Ala Asp Val Glu Gly Thr Glu Asp
20 25 30
Gly Ser Gln Arg Glu Tyr Ile Tyr Leu Asn Arg Tyr Lys Arg Ala Gly
35 40 45
Glu Ser Pro Asp Lys Cys Thr Tyr Thr Phe Ile Val Pro Gln Gln Arg
50 55 60
Val Thr Gly Ala Ile Cys Val Asn Ser Lys Glu Pro Glu Val His Leu
65 70 75 80
Glu Asn Arg Val His Lys Gln Glu Leu Glu Leu Leu Asn Asn Glu Leu
85 90 95
Leu Lys Gln Lys Arg Gln Ile Glu Thr Leu Gln Gln Leu Val Glu Val
100 105 110

Asp Gly Gly Ile Val Ser Glu Val Lys Leu Leu Arg Lys Glu Ser Arg
115 120 125
Asn Met Asn Ser Arg Val Thr Gln Leu Tyr Met Gln Leu Leu His Glu
130 135 140
Ile Ile Arg Lys Arg Asp Asn Ala Leu Glu Leu Ser Gln Leu Glu Asn
145 150 155 160
Arg Ile Leu Asn Gln Thr Ala Asp Met Leu Gln Leu Ala Ser Lys Tyr
165 170 175
Lys Asp Leu Glu His Lys Phe Gln His Leu Ala Met Leu Ala His Asn
180 185 190
Gln Ser Glu Val Ile Ala Gln Leu Glu Glu His Cys Gln Arg Val Pro
195 200 205
Ala Ala Arg Pro Met Pro Gln Pro Pro Pro Ala Ala Pro Pro Arg Val
210 215 220
Tyr Gln Pro Pro Thr Tyr Asn Arg Ile Ile Asn Gln Ile Ser Thr Asn
225 230 235 240
Glu Ile Gln Ser Asp Gln Asn Leu Lys Val Leu Pro Pro Ser Leu Pro
245 250 255
Thr Met Pro Ala Leu Thr Ser Leu Pro Ser Ser Thr Asp Lys Pro Ser
260 265 270
Gly Pro Trp Arg Asp Cys Leu Gln Ala Leu Glu Asp Gly His Ser Thr
275 280 285
Ser Ser Ile Tyr Leu Val Lys Pro Glu Asn Thr Asn Arg Leu Met Gln
290 295 300
Val Trp Cys Asp Gln Arg His Asp Pro Gly Gly Trp Thr Val Ile Gln
305 310 315 320
Arg Arg Leu Asp Gly Ser Val Asn Phe Phe Arg Asn Trp Glu Thr Tyr
325 330 335
Lys Gln Gly Phe Gly Asn Ile Asp Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Leu Glu
340 345 350
Asn Ile Tyr Trp Leu Thr Asn Gln Gly Asn Tyr Lys Leu Leu Val Thr
355 360 365
Met Glu Asp Trp Ser Gly Arg Lys Val Phe Ala Glu Tyr Ala Ser Phe
370 375 380
Arg Leu Glu Pro Glu Ser Glu Tyr Tyr Lys Leu Arg Leu Gly Arg Tyr
385 390 395 400
His Gly Asn Ala Gly Asp Ser Phe Thr Trp His Asn Gly Lys Gln Phe
405 410 415
Thr Thr Leu Asp Arg Asp His Asp Val Tyr Thr Gly Asn Cys Ala His

420 425 430

Tyr Gln Lys Gly Gly Trp Trp Tyr Asn Ala Cys Ala His Ser Asn Leu
435 440 445

Asn Gly Val Trp Tyr Arg Gly Gly His Tyr Arg Ser Arg Tyr Gln Asp
450 455 460

Gly Val Tyr Trp Ala Glu Phe Arg Gly Gly Ser Tyr Ser Leu Lys Lys
465 470 475 480

Val Val Met Met Ile Arg Pro Asn Pro Asn Thr Phe His
485 490

<210> 207

<211> 2138

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ANGPTL2 mRNA 1

<400> 207

aactgaggct gctgctgtcg gcctggggat ggaccccaag ccctgagtgg tgctgttgga 60
cccaggacct gcaaggagca cgcactaagg cagctacgga ccacgctgtg agggagagca 120
ggttgggagc agccccagtg acaccagagc cagcctcatc cctaagagct tctaagagca 180
tagactgctg ccagctgagg ccagtaaggc agggctgctc ggcggccagt ccagcctaag 240
actcgggacc tctcctggag gccacggcca ggctgtcccg ctgatggcac cgggaagcat 300
gtgaagaccc tgctccaggg ccaagcagga gagaagaggt ttcaagagac ctcattcata 360
aagaccaagg agcacactgc aaggaccatg aggccactgt gtatgactta ctggtggctt 420
ggactgctgg ccaccgtggg agctgttaca ggcccagagg ctgatgttga gggcgcagag 480
gatggttcgc agagagagta catttacctc aacaggtaca agagggcagg tgagtcccca 540
gacaagtgca cctacacttt cattgtgccc cagcagcggg tcacaggtgc catttgtgtc 600
aactccaaag agcccgaggt gcacctggag aaccgtgtgc acaagcagga gctggagctg 660
ctcaacaatg agctgcttaa gcagaagcgg cagatcgaga cgctgcagca gctggtagag 720
gtagatggcg gcatcgtgag cgaggtgaag ctcgtgcgca aggagagccg caacatgaac 780
tctcgggtca cacagctgta catgcagctt ctacacgaga tcattcgcaa gcgagacaat 840
gcgctggagc tttcccagct ggagaacagg atcctgaacc agacagctga catgctgcag 900
ctggtgagca agtacaagga cctggagcac aagttccagc acctggatat gctggcacac 960
aaccaatcag aggtcattgc ccagcttgaa gagcactgcc aacgtgtacc tgcagccagg 1020
cctgtgcccc agccaccccc agccacgcca cctcgggtct accagccacc aacctacaac 1080
cgcatcatca accagatctc cactaatgag atccagagtg accagaatct gaaggtgctg 1140
ccaccctccc tgcccaccat gcctgccctt accagtctcc catcttccac tgataagcca 1200
tcaggtccat ggagagattg tctacaggcc ctggaggatg gtcacagcac cagctccatc 1260
tacctggtga agccggagaa taccaaccgc cttatgcagg tgtggtgcga ccagagacat 1320
gaccctgggg gttggactgt catccagaga cgcctggatg gctctgtcaa cttcttcagg 1380

aactgggaga cctataagca agggtttggg aacatcgacg gcgaatactg gctgggcctg 1440
gagaacatct actggctgac gaaccaaggc aactacaaat tgcttgtaac catggaggac 1500
tggtctggcc gcaaagtctt tgcagagtat gctagcttcc gactggagcc agaaagcgag 1560
tactataagc tgcggctggg gcgttatcac ggcaacgcag gcgactcctt tacctggcac 1620
aacggcaaac agttcaccac cctggacagg gaccatgatg tctacacagg aaactgtgcc 1680
cactatcaga agggaggatg gtggtacaat gcctgtgctc actccaacct caatggggtc 1740
tggtaccgtg ggggccatta ccggagccga taccaggatg gggtctactg ggctgagttc 1800
cgaggaggat cttactcact caagaaggtg gtgatgatga ttcggcccaa ccccaacact 1860
ttccattaag ctctctctgc ctggccactt acggcattgc cagaagccat cccaactgtg 1920
cgacgtcagc acagctcttc actggcccac ctcaggctgg gaggacagag tgctggactc 1980
tgctctccaa gtggctgtca gatgatggag atgaaagggc ttctctgccc ctcctgcctt 2040
cttttacacc cagccatccc tgtattccag gacaggacag aactgcaatc ttccaatcag 2100
ttaagtctta ataaaaattt caactgccaa aaaaaaaa 2138

<210> 208
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> ANGPTL2蛋白1
<400> 208

Met Arg Pro Leu Cys Met Thr Tyr Trp Trp Leu Gly Leu Leu Ala Thr
1 5 10 15
Val Gly Ala Val Thr Gly Pro Glu Ala Asp Val Glu Gly Ala Glu Asp
20 25 30
Gly Ser Gln Arg Glu Tyr Ile Tyr Leu Asn Arg Tyr Lys Arg Ala Gly
35 40 45
Glu Ser Pro Asp Lys Cys Thr Tyr Thr Phe Ile Val Pro Gln Gln Arg
50 55 60
Val Thr Gly Ala Ile Cys Val Asn Ser Lys Glu Pro Glu Val His Leu
65 70 75 80
Glu Asn Arg Val His Lys Gln Glu Leu Glu Leu Leu Asn Asn Glu Leu
85 90 95
Leu Lys Gln Lys Arg Gln Ile Glu Thr Leu Gln Gln Leu Val Glu Val
100 105 110
Asp Gly Gly Ile Val Ser Glu Val Lys Leu Val Arg Lys Glu Ser Arg
115 120 125
Asn Met Asn Ser Arg Val Thr Gln Leu Tyr Met Gln Leu Leu His Glu
130 135 140
Ile Ile Arg Lys Arg Asp Asn Ala Leu Glu Leu Ser Gln Leu Glu Asn

145 150 155 160
Arg Ile Leu Asn Gln Thr Ala Asp Met Leu Gln Leu Val Ser Lys Tyr
165 170 175
Lys Asp Leu Glu His Lys Phe Gln His Leu Asp Met Leu Ala His Asn
180 185 190
Gln Ser Glu Val Ile Ala Gln Leu Glu Glu His Cys Gln Arg Val Pro
195 200 205
Ala Ala Arg Pro Val Pro Gln Pro Pro Pro Ala Thr Pro Pro Arg Val
210 215 220
Tyr Gln Pro Pro Thr Tyr Asn Arg Ile Ile Asn Gln Ile Ser Thr Asn
225 230 235 240
Glu Ile Gln Ser Asp Gln Asn Leu Lys Val Leu Pro Pro Ser Leu Pro
245 250 255
Thr Met Pro Ala Leu Thr Ser Leu Pro Ser Ser Thr Asp Lys Pro Ser
260 265 270
Gly Pro Trp Arg Asp Cys Leu Gln Ala Leu Glu Asp Gly His Ser Thr
275 280 285
Ser Ser Ile Tyr Leu Val Lys Pro Glu Asn Thr Asn Arg Leu Met Gln
290 295 300
Val Trp Cys Asp Gln Arg His Asp Pro Gly Gly Trp Thr Val Ile Gln
305 310 315 320
Arg Arg Leu Asp Gly Ser Val Asn Phe Phe Arg Asn Trp Glu Thr Tyr
325 330 335
Lys Gln Gly Phe Gly Asn Ile Asp Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Leu Glu
340 345 350
Asn Ile Tyr Trp Leu Thr Asn Gln Gly Asn Tyr Lys Leu Leu Val Thr
355 360 365
Met Glu Asp Trp Ser Gly Arg Lys Val Phe Ala Glu Tyr Ala Ser Phe
370 375 380
Arg Leu Glu Pro Glu Ser Glu Tyr Tyr Lys Leu Arg Leu Gly Arg Tyr
385 390 395 400
His Gly Asn Ala Gly Asp Ser Phe Thr Trp His Asn Gly Lys Gln Phe
405 410 415
Thr Thr Leu Asp Arg Asp His Asp Val Tyr Thr Gly Asn Cys Ala His
420 425 430
Tyr Gln Lys Gly Gly Trp Trp Tyr Asn Ala Cys Ala His Ser Asn Leu
435 440 445
Asn Gly Val Trp Tyr Arg Gly Gly His Tyr Arg Ser Arg Tyr Gln Asp
450 455 460

Gly Val Tyr Trp Ala Glu Phe Arg Gly Gly Ser Tyr Ser Leu Lys Lys
465 470 475 480
Val Val Met Met Ile Arg Pro Asn Pro Asn Thr Phe His
485 490

<210> 209
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> ANGPTL2蛋白2
<400> 209

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

Tyr Gln Pro Pro Thr Tyr Asn Arg Ile Ile Asn Gln Ile Ser Thr Asn
225 230 235 240
Glu Ile Gln Ser Asp Gln Asn Leu Lys Val Leu Pro Pro Ser Leu Pro
245 250 255
Thr Met Pro Ala Leu Thr Ser Leu Pro Ser Ser Thr Asp Lys Pro Ser
260 265 270
Gly Pro Trp Arg Asp Cys Leu Gln Ala Leu Glu Asp Gly His Ser Thr
275 280 285
Ser Ser Ile Tyr Leu Val Lys Pro Glu Asn Thr Asn Arg Leu Met Gln
290 295 300
Val Trp Cys Asp Gln Arg His Asp Pro Gly Gly Trp Thr Val Ile Gln
305 310 315 320
Arg Arg Leu Asp Gly Ser Val Asn Phe Phe Arg Asn Trp Glu Thr Tyr
325 330 335
Lys Gln Gly Phe Gly Asn Ile Asp Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Leu Glu
340 345 350
Asn Ile Tyr Trp Leu Thr Asn Gln Gly Asn Tyr Lys Leu Leu Val Thr
355 360 365
Met Glu Asp Trp Ser Gly Arg Lys Val Phe Ala Glu Tyr Ala Ser Phe
370 375 380
Arg Leu Glu Pro Glu Ser Glu Tyr Tyr Lys Leu Arg Leu Gly Arg Tyr
385 390 395 400
His Gly Asn Ala Gly Asp Ser Phe Thr Trp His Asn Gly Lys Gln Phe
405 410 415
Thr Thr Leu Asp Arg Asp His Asp Val Tyr Thr Gly Asn Cys Ala His
420 425 430
Tyr Gln Lys Gly Gly Trp Trp Tyr Asn Ala Cys Ala His Ser Asn Leu
435 440 445
Asn Gly Val Trp Tyr Arg Gly Gly His Tyr Arg Ser Arg Tyr Gln Asp
450 455 460
Gly Val Tyr Trp Ala Glu Phe Arg Gly Gly Ser Tyr Ser Leu Lys Lys
465 470 475 480
Val Val Met Met Ile Arg Pro Asn Pro Asn Thr Phe His
485 490

```
   1 gcctttctgg ggcctggggg atcctcttgc actggtgggt ggagagaagc gcctgcagcc
  61 aaccagggtc aggctgtgct cacagtttcc tctggcggca tgtaaaggct ccacaaagga
 121 gttgggagtt caaatgaggc tgctgcggac ggcctgagga tggaccccaa gccctggacc
 181 tgccgagcgt ggcactgagg cagcggctga cgctactgtg agggaaagaa ggttgtgagc
 241 agccccgcag gacccctggc cagccctggc cccagcctct gccggagccc tctgtggagg
 301 cagagccagt ggagcccagt gaggcagggc tgcttggcag ccaccggcct gcaactcagg
 361 aacccctcca gaggccatgg acaggctgcc ccgctgacgg ccagggtgaa gcatgtgagg
 421 agccgccccg gagccaagca ggagggaaga ggtaaggggc cagctctgcg gccatgagag
 481 gcaggggcga gaggcagccg ctggccccgt ggctagggct tccagaaccc tgaccctcca
 541 gctgggggtg tgtgctgctg gatctcagag ggtcactccc tgctatcgct tggagccaaa
 601 cgaggcatgt ccggggcaga acctgtggac atttggtggt gtttgggggc acatgatcat
 661 gggctggcat ctcgaggact tcatgagtaa gcctcactct cctcttttgg acaaagagcc
 721 tttggggtgc cggccggcag ctcccggcac ggcagagcag ctgggagtgt gcgtgtgtgt
 781 aggtgtgtgc ttagagggca gcgtactgaa gagctgcaga aggcaggggt ggcccaagga
 841 cttgggtagt cactttgaag ctttggattc ctatgccccc aggccgggac aatgtgaggc
 901 aaaggcaagc gctgtgctga ggcgctggga gcccctgctc ggagagttac aggagctggg
 961 ctgcctctgc tcacaccctc cagctggcga ggagagcaga ggcacccagc acgggaacgg
1021 acgcatcacc caggggctgc tgcactggat ggtaccccgg gtctccaact gagtggatgt
1081 ggccaagata cagggaggat gcggcttccc tggtaccccc gcaaggggac agcaggggct
1141 ccacatacca agtcgcctga aagcactcag tattagataa catttccaaa caaattcttc
1201 actgatcctt cccttctcct tctatgatat gtgtgtcatg ggtcagctct tgcctctgct
1261 gtaggattat gagagctccc agaggccagt tcagttactt ggaaaagcat ctcctttcac
1321 cccactctct ggggaaaatt gagaatgcca cttccaaagc cggccaaatg ctccccacat
1381 gtatttttcc aaatggaggc agagtagggc agtcctcatg agctggcttc aaatcccagc
1441 tcttctacct actagccaat ggctctggca gaacacttag cctttctaaa cctcagtttt
1501 cttatctgtg aaatgggata atactgccca ggtggtaaca atggccagag agtaacagct
1561 aacacttata ttgcacttac tctatgccag actcaacttg tagaatcctc atgaccaccc
1621 tatagcacag gcattattat tcatccctgt tttataggtg aggaaactga ggtaaagtaa
1681 tgtgcccatg gctacatggc tagtaagtgc caggaccagg acttgaaccc agtggtgtgg
1741 ctccggagcc actcaaccac accctactgc tttctaggag aaagctaggc gcccatgcct
1801 aggaaggcct tggcttagtg cctggtgcac agcaaaccct gagcaaacct tggtcactga
1861 tgattacaaa ccacaacaat caggactggc acagagggaa gggaagagca gagacacgaa
1921 ttctttttt ttttttttga gatggagtct cgctctgtca cccaggctgg agtgcagtgg
1981 catgatctcg gctcactgca aactccgcct gctgggttca cgccattctc ctgcctcagc
2041 ctcccgagta gctggggcta caggtgccca ccaccacgcc cagctaattt tgtgtgtgtg
2101 tattttcagt agagacgggt ttcaccacgt tagccaggat ggtctcgatc tcctgacctc
2161 gtgatccgcc cacctcggcc tcccgaagtg ctgggattgc aggcgtgagc cactgcaccc
2221 ggccagagac ccaaattctt tccctgttct ggacatatcc tgctagggtt ttcagaaaat
2281 cccacgagac agagataata ctgtggctac tatcactgcc cacactggag ggctttccag
2341 gagcctgagg agaggggggc tttatgtctg gggtttgggt ttggggccac ctgcagcatg
2401 cctgcatcct agaagtccat actaagaaaa agtgcagaca tattaacaaa aggatctaat
2461 accaacctta caggaggaag ggcatcctgc ttcccacatg ggcactgcct gtctgcctat
2521 tgatctcccc agcagaacca tagtggataa gaaaatgcag ctaccttagt gctgtgggaa
2581 gctcacaaaa tcaggaggat ccatagtcag gtttgccccg gagttgcaga ggaagaggca
2641 aggaatggcc atcaccaagt ctggcactat ggtggccatg tctggtggat cttacaccag
2701 acaacactga tacatcttag cccaggagag gagcttctgt gctgtggccc cctgaggttc
2761 cagtgggctc cctgcacgct tggaagcatt ttgaaaaggt gacatcaagt atttgcttct
2821 ctagcacaag gcctctgggg ctactgaagc cacaggtttc cctgctccag cctggaacca
2881 tggtggctca ctgtcttctc tgggcagctt aggatgagca gaggctctga ctgacttcat
2941 gagcttggca aaaaaaatgg gactacttac tactaatgag gcagtctggg tggaacagac
3001 aaaaatgtgt aacgcacatg gtccagcagg ggactacatg ttattgctga agctcacggg
3061 cagagcaaat aagctgttcc tccatctggc cctccatccc ccagtgattt aggaagtacc
3121 cactgggcta aataaggcat atacattatg tcatttcatc ctcaccacaa ccctagaagg
3181 taggttctag ttttagcatc ccatttttaca gatgggaaaa ctaagtctcg agaggttaac
3241 ttgcccaaag tcacacagtt atgtgattat gtgggactgg aacccagctc tgtctggctc
3301 caaagccccc gacttcctct cacttcagtg ccttgtttag acacctcaac ttctcttatc
3361 ctgactgtca ctgggtccct gcccagtgtc gtcagtagcc acatctgctt tggttgctgt
3421 cctatcgaat gctgcaccaa cccctctgaa aaccatggac ttactcaact ttagcgcatc
3481 ccttgctctt catggaagcc tacttctgag gcaaaatagg catgactgtt actcttagag
3541 atgagcctca gcacagttat gagggtacct gttatgtggt aatatggtca gtgacaagag
```

FIG.1A ANGPTL2基因组序列(SEQ ID NO:1)

```
3601 gaactgagct tcgaaaccag gttggctgac ttgttccacg tgcctgggtg ctctgcgata
3661 ctgtctcacc acatcagcac caggaaactc tgtccccagc tcagtggggg cagagcctca
3721 gggaaacact ggtccatgtg actaagatac tattgatgcg ctttctacat ccgtacttgg
3781 aggctccttt aggactgaag aatcagagct caggtcctca tcacccacac tgggccacac
3841 acgagcaatt tctgagaaaa catcagggag atggcaatgg gtagctacaa tagaacaaac
3901 ataacagaca gcagccctgc caaagcaggt acattcagca actggcctct ctgaatcaca
3961 gcccatttaa tctggaatgg tctcaactga cagcaggcag atgggggagg ggctctgctt
4021 catagagccc acagcccagc aggactgggc agacagtaaa taatcacaca aacacacaac
4081 tgtgtgaaag ctgtaaagag gtggcacaag gagctaagag ggtcctcaag gtgggtggtg
4141 ctgtccccgt cttacagaag tggaaactgg gggtcagggt gcagcacctc tcccacggtc
4201 tctccatgca tgggccaaaa agcaaagatt gaaacccaga cctgtgctgg ttccacccca
4261 gcctgctgcc atcctggaca accacactgt ggaaatctca agaaagaatc aattcattga
4321 atagcatttc ttttttgtga atttatataa aacaccccaa atagaagagt tattcagcca
4381 caggcagctt ggagtttgtg gtgatacact ggtcacgtca gaagcctcat tctgggggta
4441 gtttctatga caaaactgtg ttctttcaca tggactgtga gccatatgac tgagttcata
4501 acagtgttgg gggttacaac gttacgatgg cctgtcacat gtacacatca atcacaagcc
4561 acattttggt cccaggaatg ttaaaatgtt gggtgtggca ggagaatccc ttgaacccgg
4621 gaggcggagg ttgcagtgag ctgagatcgc gccactgcac tccagtctgg tgatagagca
4681 agactccatc tcaaaaataa aaaataaaat gttgggtgtg gggagccagg cctctcacaa
4741 ctgaactatt gtgtcagtcc attctctgct gaaatcagcc tgtctggggc cagcagcccc
4801 agagcctcag caacccccctg ctgcctagtt gtccagacag gcagtaccaa gaccaccaag
4861 gaaaagccca gaatggactc tgttcttatc ttcaagagat gcctgaggac ctgcccagct
4921 ccaagaatcc ttaaagtcct gcctgaggtg gtcccactcc aacctccatg agggaaaggc
4981 tgtgtctgtc tcagttactg ccgaatctct aatacccact cagggccagg tagaaaagat
5041 atctgtggaa tgaatgaatc aatgaagcaa gcctcaggcc caggctctca agcaaacaag
5101 cttctctacc ccagggtgcc acaccattcc tctctctgtt gtccagccaa gggcttttct
5161 gaggctaggt caggtgcccc acagcccccc aagtttccct atctgggcat ggatctcttt
5221 gcattacaaa tgcctagtct ctgtctcacc tactaccgtg gacccccttga gggtaaggac
5281 ctcacccacc ttgttcctgt tctacctcca gccgctggca cagtggctgg aagaggagaa
5341 cttattggga aatacattat acaaatgaag ttcttgaatt cctatttagt aacctaggtg
5401 ccatcctgga tactcagtag tcagaggagg aatctgccct ggccctgctt tttaaagaag
5461 ctgtagtcag gagggagata accagatgac tgcaatctga gtcttgggtg ttgagttgga
5521 agcagccaca gctgcacttg tgagctgaag gagggaggga agacctcact gaatggatgg
5581 cttcatggtg aggtcaactt aggaagacag gcaggcatca gccaggacag tgggggaagg
5641 tactcgaggc aggaagcaca gcacatgcaa aggcagggag gcatgacaac acaaggtctg
5701 tttttaagca ggacgctgac atgatcagat gtgggtgtca gacagacagc cctggagctg
5761 catgcagtgt agactgcagg ggagagagca cccaaaggca gggaggccaa ttaggattgt
5821 gtgggtaaga aacctggccc tgggttagac aaatctgtta ctgggcccag ctccaccact
5881 tggtagcact gtgcccctgg acaagtggct tcatccctta cctttgtttg ctcatctgtg
5941 aaatgaggat agtcatagcc cctgcctcaa agagctaccg ggatcagtga ggcagacaca
6001 aacattggtt gtcccagtgt ttgaggaaca agtccatcca aacagccaag gtggccctgg
6061 tgccaacttc tcagcctggt ccagaaaagc agccccaggc aaggcctgga cttcccaaga
6121 aagtcaccct ggggcagtgc tgtccaccca gcccttgact tctccctctt gtctagggct
6181 ttcccagttg tagggctcca gagcacacta ggcactgccg gaaatgcagc agccaactca
6241 gaagctggac tctgaaatgg cttctgcaga ctcttccccg cctctgctct gttggccaag
6301 gctcctggca cagaggcctc agtgcacaga ctttgggggа atctcaaaat ggttcccaaa
6361 taacgcactg tgaaaaagta acagcagtgt ccttgtcccc cggaaaaggc aaccagctcc
6421 cccactccct aaccacatcc ccctctaccc tatgatctca tggtgtgacc acaacccgcc
6481 tcctccatga actcttcctg gagccagcaa ttcaccaatg gcaggagcac aagagcccaa
6541 agcatcaggc agattcgaac ccccagtgct actcctccag gcaaatctgt cttaccctgc
6601 ttctctgact catggctccc atcacccatg acaggtagta gcaatgcaca atggctagct
6661 gcatgggaag gctaaatggg tgggtgatgg agggctggat ggatggataa atggttcatt
6721 caatggtctt atgagagctg aactagaagg gtttgggaat tgactccaga ctccccaggt
6781 gccttctggt ggggaatcat tcatagcatc ctcagccagg aggggagggc agctggagat
6841 ctggatatgc cctccctggc ctccgggctg atggtgaatc atccaggaca aacaatgcac
6901 agtcctttca ccaggttctc caaggtgagg gtgtcactgc tcatcccaga tgcccatttt
6961 ggggtcttac cacttgcgtg atcaagcagc tctttccaac atccaacaaa acacaccctt
7021 gtgctgacct gaaagctatt tctacttatt cagtcaacag tgagtaacat gcaagctgca
7081 tctcagccat taaacaaaca agcacctttt attcatactg gttgaagaga caatcttgat
7141 gcaaggcagg gtttggacct agcagttgac agctaaatcc cagttgtgat atttacttcc
7201 aagtgatctt gaacaagcga cctaaccttt ctagacttgg gtttcctcta ctgccaaatg
7261 cagatataat acctttctct taggtaatgg gatcatatag tttgttgctc agtcaggaca
```

FIG.1A(续)

```
 7321 atattgagag tgaaaagggg gtgctattaa taactacata agaccgcaac cagcatggcg
 7381 aaaccctgtc tctactaaaa atacaaaaat tagccaggtg tggtgacagg cacctgtaat
 7441 cctagctgct caggaggttg aggcaggaga actgcttgaa agcgggaggc agaggttgca
 7501 gtgagctgag atggtgccat tgcactccag cctgggtgac aagagcgaaa ctccatctca
 7561 aaataataat aataataata ataattacgt aagacaacag acctcaactg gggccaacca
 7621 ggatgtatgg tcccctactc atagagctat taagagccaa tgagatagag tacagctggg
 7681 cacccaaatt cacaacaaac gacagccatt attagcaata ctactggtca cctgatcagc
 7741 tgggcctttt ccttcatctg gatccctccc acatcttgga ttaccaactg gtttggatac
 7801 ttccctacca gcacaccata catttcaaca gcttagtagg aacacctgct agctaatgtt
 7861 gatgttttca tctgtcttct gtcctgatga tagtttcaca aacttgattc atgctcaggt
 7921 ccaccagact cactcaagca cagctcaggc ttctagcttc ccagaacccc gacgtcaggg
 7981 gccagctggc agttccagat tccctgactg ccttggcaga ggcccgcttc tcaggcctcc
 8041 tgcagtgctg ggatgcctct tatggcgtgg acccattatt ggccttcatc tgtgatcaca
 8101 gaccaatggg cagtgctgac cagaggacgg gtggtgaggg ggtggttctg taagtcctcc
 8161 aggcaggact acaacctgga ctgatgatga atcaactcct gagatccgga tttaatttgg
 8221 aggcttccct gggatctgca ggcctaatga cggcaagagc actcctgtcg tcgtcctgcc
 8281 tagagggtca gagaacaacc tcttttgggt ttccagtcac tttggcactt tggtttctct
 8341 ttattcacag tatggtatct ttgggggtta ttttgggatc tgttagtggc tctactactt
 8401 attaatttgt gatttgggca aatgactcac gatcctcaaa tctcaatagt ttcctcaact
 8461 gcaaataggg ataaatgtca gctttgctgt tagccttaaa agtatctttg tgggcatcag
 8521 aaaattgcta caatataaat ataaaaaaca taaagactat gaatgtgagt tgtgtcccct
 8581 agagtagcac agtgctcaag tggggccacc atgcatggcg gccctcaaat aacaggccgc
 8641 cttccgaggg ctgttgggaa gattaagtga gataatgtat ataaagtgct tgagccatag
 8701 tgacaattta ttgttgttat tcttttaatt gctggaactt ttctcatttc taacctttgg
 8761 ggtgaactca aaagaggatc ccaggccggc agcttctgct gcagggcaga acacacagct
 8821 ccatctgatg aaaatgacag ctcttcccac aaagtggccc cttgcttggg ctgtggcacc
 8881 acagtggtga gagggatgcg gacacatgat gtgtggcccc accacatcag gccaagcggg
 8941 gacattcaga ggcagcccac cggagactgg gtgggaccca agccctggag aggctgcctc
 9001 ccagtgtaca aaggctgtca cgtggcacag tcacaccagc ctcacttgtg gggagggaaa
 9061 acccatgcgt gatggaaact cctcacaata caatgtggaa aagcaatttt aagaatcgtt
 9121 tttattttaa ttctgaagcc aaggaaaaca gttggatttg cttttctttg ttggacacag
 9181 gaaaaaagtg aggagcatca ctttgattgg agttgagttc ttcttcagtc ctaagatggc
 9241 tggaatgccg gggtgggggt ggggggtgtt acttctcttg agatacaatg agttgaataa
 9301 atatcaagag agcaaaagta aacaaactta ttactgccca ttaagagccg ccaaactggc
 9361 aaaaaactgc tgggggagg ggaggaattg gggttggagt cttggactcc aaggaaaata
 9421 aatgactctg aggctcaaag agaagcccaa ggagcatggc ccttggtatc aggttgaccc
 9481 aagtcctagg ctcagtcacc tttggctgtt atctgccgtg tgttcctggg caaatcactg
 9541 agcctgtttg ggttgcaatg tctccgttga taaaacaggg gtgaataaca acccaccgga
 9601 ttacctggga caatgtatgt caggcgccca gcacagtgcc ctgttccttc ccttccttcc
 9661 tgtaacccaa tcagttctga gtcaccccca ctaagcctag gccccacaga ggtgtaacag
 9721 taggactcag aatcaatgta gttacaagag gtcccactgc tcgcaacatg acctcaaagt
 9781 cagctacccc tacacctttt tgagcttcag tttcctcagc ctagaaatgg gcataacact
 9841 agtaagtcac tctgagtgtt ggaatgatta gatgagagaa tgttgatgtg aagggtctgg
 9901 aagccctaaa gccctgtgca agcattagtc aaggagatgg tgtgagtgct tggcacactg
 9961 cctggcccac acccagcatc ctcactgttg ttggttttgt ttcagctttg ttgttcttgc
10021 tatcgtattg ctaacacatt attccaatct cccgcttctg atgcacttcc atgctgctca
10081 cctagtgtgc aaggtgggtt ggatcatccc atttcacaga aaagactcag cctttgaggt
10141 ctcaagtgca atggcaagaa ctctgtcggg gagctgtgag agcccatgtt tgggagagga
10201 tagaactcaa ccataaatag tgcaaatcaa atctggaggt ccaggaaggc ttggaaacca
10261 accttgtctt gcagccaggt tgcctcctgg gcctctggca gtttcttggc cacagtggag
10321 ccctgcgccc acatgggcac agagaggtgt ctgtcaccca ctgcctcagg tgagcagcct
10381 gaagaaggcg ttggcccagc aggcctgccc tagcccaggg tcgggggcgg ctcctcccca
10441 ttgttctggg gtgggtgtga ccactagcac aggggcagcc aaagcaccgt tggaaacgag
10501 gcaaacactt ccaaactcag ctgggtttcc actgacgtca ctgcagcccc acctcctagc
10561 agagcccaaa ccagaagctc ccacacacct ttctctgcct agcctcagag aggcctgagc
10621 aggccatagg aatcatgctt gggctttgtc atttaagtgg aaaacagctc agcaaggccc
10681 cagggagcac agggtctctt ttgtaactgc tcactggctg gtccaaggtg gagcccagac
10741 ccagggtcct cactggagaa gcccccaaag gggttcaggg aggacaaaat ctttaggtcc
10801 tgtgtcatac ttgttatttt agcacagatt aatgtgaaat cagaaagtag tgatgctaat
10861 acccttttac tagtaaaaac cagattaaat acatgcctgt gtcatcgtta agagttagca
10921 ggttccaatc cagcagacca gggttgagcc ctggttctgc caccttctag ctttctgatt
10981 ttgggcaagt cactcagcct cactgagtct cagtttcctc acctgtaaaa tgtaaacagc
```

FIG.1A(续)

```
11041 aacagtatct accttaaaag gagattatga gaacacggga aactggaaaa cacttgcaaa
11101 atgtttagtc cagggtcagg tatatagcgg accttggtca atggatgtta ttaataaata
11161 cacacatagg ccctcctctg cgcagctctg acctcctcag gcagtcactt gtccatggga
11221 tccctgcccc aatctatccc tctttccagc actcccagct gctcagcagc tgttggcagg
11281 tgtgtcttgt cattccatca acaaatattt attgagctcc tatgtatttc aggccacgtg
11341 gtaggcactg cacatggagc agtgaccaac acaaacacct ccctaccatc atgcagcttg
11401 cattcaaggg aacggggagg agacagcgtg tatcttatgg tgataaggac actggagggg
11461 gaatgtggtg aggtcacaat cttaaatcag cagggagggt ctaactgaga aggtggtatt
11521 tcagcaaaga ttgaaagagg taagggaaca aacaacgaag aaggggggcag ggaccagcaa
11581 gtataaaggc cctgagtcct aactgtgctt agaacacttg acagacaacc aaaaggtcaa
11641 ccaggtggtt ggaggagatg atcgtagggg agaggggtca gagatgagac cagggaggaa
11701 gtgggggcca gatcatagag tgccttggag acccactagc ttttcctcca agatggtgag
11761 ccactggggg gttttgaata gaagagtgac cccgtttgac tttttaaaaa ggaccactct
11821 ggctgtgaag ttgaggacag aaggtaggat gggcaaggct ggggcaggga ggctagttag
11881 gaaattactc caatagtcca ggtaaatgat gcaggtgggt tgcaacaggg tggtggcagg
11941 gaggtgggga gacacaggac tctaagaata tttctggcat cgtaatttgg cggtgaatta
12001 gatgtggggt atgaaagaaa gaaaggcgtc taggatgact tcaagacttt cggcctgagc
12061 aaccagagtg gacatttatg aacacaggaa aaactgggat gaacaggttg ggttggagat
12121 acggggaaaa acgagttcat ttctggatga gttgagatac ctagcagata gtcaagtgga
12181 aatgtcaaaa aagcagctgt atgtatgagt ctagagtcct ggggagagtt ccagaaataa
12241 atgcggatgt aatcagtact tgagggtgat caccaacgtg acctctggat gagatgacta
12301 aggtaaagaa aattctgagg actgagtttt gggtcccctc aacagtagag aaaggacagg
12361 aatatgagga tgaaccagca caggctctga ggaggaacag ccggcaagac aggaggcagg
12421 gtggcgctct ggaaaggaag gtcaagaagg gagcccaact gtatcccaca gtgtgagagg
12481 gaaaatatta atgaggatca agaaccagcc cttccatctg gcaaacagac aggggatcct
12541 gtctagggca acctagaatg aaggggagcg ggcaaagcct gatgagggtg ggctcaagag
12601 agaccaggaa gagaggaact ttctggaaat ggtgagtgca ggcatctctt tggaggcttt
12661 gctaaaaagg ggagcagaga aatgcaacaa gagctgcaga ggggatgtga ggtcaagaga
12721 gggttttaag ttgagagaaa aaaccgtatg attataggaa aaccatcctg atgttgggga
12781 gacggtgagg actgctggag caaggccctc gagtgggcaa gagaagggat ctagcacgtg
12841 tcctcccctc cctcttggcc catttaactc ctactcattc ctcaagggtc agtgtaaagg
12901 gcactttctc agggaagcat tcctgaccct ctaggtcaat tccctgtaat actcctttac
12961 agcatgtgac agttgtgctt tctggcattt gggaatggca taatgatgtg aaagccccat
13021 gagggcaggg actggctcca tcctgttggt agctgtatcc ctagccacta gcatgctgtc
13081 cagcaaatca caggtgttca atcaacatct ggtgaaagga tgaatggtcc aagaatagaa
13141 gtgaagcaaa tctggagaca cattctgtgt tctgctccct tctaacttaa tcacgttgca
13201 gtggtcagga ctgtgctgtc actggctact gcaaatattt ggattcagaa gagctcagtt
13261 gtttgttcct gttttggctc tgtagcttag ctaacacagt gaccagagcc acgtaactgg
13321 acacatcctt ccactgatat tgtccactaa accctgaatg tattccataa catgtctaac
13381 gattcatttg tttatcaaat atttgcccaa agtgcaatat cctgggaata cagggttgaa
13441 tcagacagac gacatgccct catggagtta gaatccaaca gagaagatca aacagaactg
13501 ctattcagca cagcggtgat gggtattaca aggggaaagt tcaggggtg tgaaagtata
13561 gaatagggag actcaacagt ctgaggaacc aaaggtagca gaagagagag accagaaaac
13621 cctccctctg cctcccctcc ccagcctgaa gctgcctgga tacgattctc aggctctagg
13681 ccaggagttc agcaaggggg ctgcgggcat tggagctggc tctgggagta gcagggccat
13741 ggcctcctgc cttcagatgc cctgagaccc tccctcttcc cttctacctc tgctggggct
13801 tgcctgtctc ctcttgcttc cagaatggct gcctgttctc tgactccaag agaatataac
13861 ccagcatcct gaagcagagt ttttggaaag ctctgcctgc ctggcgagaa ggctgggatc
13921 actgatggca cagggcactg acagtggtgg gaccatcact gattctcccc tctgtttact
13981 ttcaggcttt catagattct attcacaaag aataaccacc attttgcaag gaccatgagg
14041 ccactgtgcg tgacatgctg gtggctcgga ctgctggctg ccatgggagc tgttgcaggc
14101 caggaggacg gttttgaggg cactgaggag ggctcgccaa gagagttcat ttacctaaac
14161 aggtacaagc gggcgggcga gtcccaggac aagtgcacct acaccttcat tgtgccccag
14221 cagcgggtca cgggtgccat ctgcgtcaac tccaaggagc ctgaggtgct tctggagaac
14281 cgagtgcata agcaggagct agagctgctc aacaatgagc tgctcaagca gaagcggcag
14341 atcgagacgc tgcagcagct ggtggaggtg gacggcggca ttgtgagcga ggtgaagctg
14401 ctgcgcaagg agagccgcaa catgaactcg cgggtcacgc agctctacat gcagctcctg
14461 cacgagatca tccgcaagcg ggacaacgcg ttggagctct cccagctgga gaacaggatc
14521 ctgaaccaga cagccgacat gctgcagctg gccagcaagt acaaggacct ggagcacaag
14581 taccagcacc tggccacact ggcccacaac caatcagaga tcatcgcgca gcttgaggag
14641 cactgccaga gggtgccctc ggccaggccc gtcccccagc caccccccgc tgccccgccc
14701 cgggtctacc aaccacccac ctacaaccgc atcatcaacc agatctctac caacgagatc
```

FIG.1A(续)

```
14761 cagagtgacc agaacctgaa ggtgctgcca ccccctctgc ccactatgcc cactctcacc
14821 agcctcccat cttccaccga caagccgtcg ggtaagtgct tctgggatcg tgttacatgt
14881 gggtctcaga gccaggcacc aggcttccct tggctgtgtc cacaaatggg gaaaagccat
14941 ggccagttga agccaggcca aagacatgca caatccccca gcaatccctt gggctgagct
15001 gctggagcca gcagggtgac gggtggcagg ggaaccacat tccttagatg gatcctcaaa
15061 gatattacca aaaaatggag tttcagaaga gggcaaacac tctctggttt ctgacaggaa
15121 agaacccaga gcctgtagtt ttctaggctc tgcatgagat cccgtgtgtt ggcagataga
15181 agagaatgtc tctcctgcag ctcatgcact gtgcctggca cagggttggc cttctgtaaa
15241 tgttcaccaa ataaacaatg ggccaaaaga aaagaaagta ttacccatgt taagaatatg
15301 ataaacacat tgtaggggct gggcatggga aggagtcctt cctaaagccc acacacttcc
15361 tagagtctgc tgctgtctag aattttcaat gatgcttcca tatgctctta catacacgtt
15421 tcatcttaaa atacagcaat tctccgaata ccgttatggg ggaggaatgg gattgctggc
15481 aggttttaaa gcttaaccaa gatactggca ccggacattt ccatgtatgt tacataatta
15541 actcctggag ctccttgcgg acaggatgaa taacttgcta ataggcttag gatgttcagg
15601 ctagatttgc attcaggtct tttcacttta aatctctggc tgacttctct atgctctagg
15661 actctaggaa tcatcatttc tggaagaagc aggccagagg ctcccctgtc agaatgtcag
15721 cacacatcca gtcccctgaa gctcagcccc ttgttcatcc agaacacctg agccttccca
15781 gtgggctgcc atatgagaac tatattcatc tctgcataaa tgaaccatgt atctactcca
15841 agtcagtgct ttcggtacca tttcattgta taggcaggga gagattttta ctgaaaatat
15901 cctgctttac acttatttca cacttttaaa aataaccacc agtactggga atagcagctt
15961 cttgctaatt ccaaagaggg gctgaacctg agtgcaggag ggtggccagt gcagaggaca
16021 agggcagcat tgttttcaga tggggtgggt gaggtgagct aaatgcaaag tgagcatcca
16081 ctgcagcacc tcaaaggaaa gacctggcct gggtgcagga ttgagagcag gcgctttgga
16141 gtaggctggc ttggatttaa atccggtttc caccactgat tagctctggg acattaggca
16201 agtcactttg tccccctgag gctcggtttc ctcatctgtt aattgaggat agattaaaat
16261 agtgcctgtc actttaggaa acgaaatact gcaaaaaaca tgtttagcac aatgctgggt
16321 ccacggtaaa ctacaagcct cctttgatct aggtcttttc atcttaaaac aaggagactg
16381 aaataaacag tccctttttt agctctggcg ttccatctgt acacgtgtct gctttaaatc
16441 agaagctctg aaagagaggg cagggtgtgt taatttgtct tgatagaata ccgagagggt
16501 aaaacgtgcc cttgggcacc aaacaaaggc tcagttgaat gttgttataa ccctgactgg
16561 agacaggctg gactcaatgg ttactcaaca gatctcctct ggcctaagtg tctctggttt
16621 ctaactcaaa acatttcagg acattcctgg gcttgaacta agctggcaga tacatagtat
16681 aggaataaga cctgggtttg catccatgct ctacccccttg gttagctgtt cgctcatgag
16741 atagttattt aactcttctg agcctcaatt ttctcctctg taaaatgggg acaagggtca
16801 taacctcaca gtgttatgct gtggatacaa tacaatcaag catgaaacat tatgtcatgt
16861 agtaaagcca acatttgctg agcccctact acatgctagt cgcagcacta gacttgggga
16921 agtaggtgac aattgtggtc cctgacctcc agaaactcag tctggggtag acggcaggtg
16981 catgaatgca tctgggatcc gtccaatgcc catgatttct agtccctaac atcagcacat
17041 cagatctgac aatggatttc tctgggaggg agtatccgtc gaggccaaaa tttctaaaat
17101 caggaatgca gtgaaaactg ggctgtctga tcactgtggt gataccctgg tgtgctaagt
17161 gccctggggg acagtaaggt ggcatgacta attctgccta gagggaaggg agagattaga
17221 tagacgtggc acttctttgt tgcatcttga aggatttgta agattttacc aggcagacct
17281 gggagttggg aacccaagtg actagtgggt ccctgatgga gatgagtctg tgcaagggcc
17341 caggggcaca gttctattcc tggcacctca aatggttcaa tctcctgctt ctttgtgttc
17401 acaacccagt gtgggctgtg tgtatccaag tgtcctgcac tcgcccgtct tttgtctccc
17461 acttaagaaa gcacgccgtc atgggaggga atggcagtga tttcatcaca gagataactg
17521 gaatgcatta gaatttatcc ttctttgtta cgcaaggatc cccaaatgtt ggtacttgct
17581 cattaccagt agatttcttg tgacccatct caccactgag ctcccacaca aggcgctgcc
17641 agctgggatt gagtgcctag ctgtggaaga tgaatgggta gacagagccc aggaagagag
17701 cagctggggg agggtcctgc cctctcctgg tgttgaggac taaactggga ggaaaaaaca
17761 gatggtctct ctgcacggaa cagtcagggc atccaatgag cagagaacat tcttatcagg
17821 tctgttcaga gagcttgggg caggttctta tcctggaaga caaaacactc ttctgtgctc
17881 ttacccaaca gatcctttgt tcttagggac atcacttagc cagaaatacc tttgcaatta
17941 aacacctttg catccgagcc ttggcagctt ccaaaccttt cactcagcag cctcagagcc
18001 atgtgctctt ttcttcgtct gcccacagca tgcccttccc caggggacta agggagccat
18061 ggctgcttat ctgaagctgt accacaagcc tgttcccagc cttactgaga cagtaacagg
18121 gtggtcccag gccaggatgg cctactgaga gcctgagtga ggaggcacag gcagctcctg
18181 gcttccctgg ctcctcacct gggctttgtc ctgtgtctct caggtctggc cagacccaaa
18241 ggcattttga ttaggatgat tctgtgatga ggcctgggcc aaatggccct atctgtggtc
18301 ctctgcccca cctatcctgc tgctgctatt agaagaggaa ggctccaggg gtcattctct
18361 aagaggcaaa ggatagagca ggcacctggg ttctgggagg cctggtactg tttctcaggc
18421 cacccaaggc agagccacac atttgccagc cctcctgcac agtgcccatc ccagagactg
```

FIG.1A(续)

```
18481 atcagggagg aaaggacagc gccaacagca gctgccacag acgggctttg tcagaaacta
18541 atctttaaag accaaaagga gtgagcactt ttagctgttt tctctcctga gaaagagaat
18601 acaaccagtt cactttattt ctcaatgagt gaagaagaag gggccataaa accatgaaat
18661 actggaacta ttaggggcct ctcagatccc ctagcatggc cttcctgtaa cagagcctgt
18721 tggtggcaga gcagagatcg accctgggac ttgtaccttg caggatattg aggttcatag
18781 aggtcaagta acttagccaa gggtacacag ctagtaagtg gcttggccaa ggctcaaacc
18841 aaagtatgtt ttaactactc tggatattgc acacttccac gggaaggctg gaggggaact
18901 ggtgtaaaaa tcaccccgtg aatgtctgat ttggccccag ctgccacagg gacctgacct
18961 tctatctcta cttcctgacc ttctagctct acttcctggt accacgttcc aaacagttcc
19021 ttaaaatgag ctctgggaac aaaggtggta gatttgttat tagaacatgg ttccaatgac
19081 acaaaacact gtcgctacca acccaccaac atcatgctcc ccctccctag gcctagcagg
19141 aaccagccaa gctccccagt agaaagtaca acgtgcacct gactcccagc aaatggaccc
19201 aactgaagtc taatttttaa tttttatcaa atctggacat atcctctggg gttccttcta
19261 ctcagcattt caatgtatag ctaagtcttt caacatatag ctaagtgtga agttctgatt
19321 tctttaaatg ttagccctga ctgtataaat gtcagtagac atgaccttcc cttgggacca
19381 catgaggagg tccccacatt gcttcactga caagagtgct agcaggaagc caccccatct
19441 cacaacagat gggctattgg gctatggcca ggatggcatg gacaacttga acaagagtgt
19501 tttcctagat ggattttcca cctgtatttt attccaccct ataaggtagg aaatacgtac
19561 acgattgtgg ttccccagca caatggtatg ttttaaaaca gagaaatata tgatgttgta
19621 gctcccattc tttctggagg tcaagcaagc aaccaggtga aaaggtgtca acccatgtgt
19681 ggctgggtca gcttcagtag gctgggcatc caggcccaag cactgcagag aggtggagaa
19741 gcacagggtg tgtgtggtga tggtggcgag tgagggtgac tctgcccatc ctgagtcagc
19801 cttcaaggtc acagaggctg agggaaaagc ccacacaggt ctcctgcctc cagagcgtgt
19861 gctgtttcca ctgtacaata ctttctttta ttctaaaagg ttttgttaaa caaaataaga
19921 tttcaaattc agtacaaact acataatcca gtgatttctc aaagagcact ctttgctagc
19981 ttcttcctaa acaaaatcta ctctaggaag atggcccacc tggatgatgg ttccaggagg
20041 gccagctccc ttattgcttt gctttctctt cctcctcttc tggtaccttg gggaactgat
20101 cacaaagagc cttttgaggg tgatggaaag ctacccctcc attcctcagg cagttttcca
20161 aagatgacac ttggctaaat gctcagggta tttacagtca taggagataa actatcaact
20221 tgttactgtt aaaaaaatct tgagatctgg gatcttgatg cctgaaaatc ccaagattgg
20281 tacttggcaa actgaaagaa atctagaaaa ccctagagat caggcatctg tggccagcta
20341 actggtcata caaatggatt gttgtggtga acttgtatag tattaatcct gagatgctgt
20401 ccccctccac ccccaccccc acaaaaaaaa taaataaagt agtattaagt tagcctcata
20461 caaatgctgg caccatgctc ctggacttct cagcctccat aactgtgagc caaataaact
20521 tcctttcttt ataaattacc cagtctatgc tattctgtta tagcagcaga aaatggacta
20581 tgttcagtct tgtaaaagta atgaagtata tacttccagt ggtttatacc cacatcagtg
20641 aaggatgcag gcagcagaga cctcttgatg ggaacactgg agatgatctt tcctactatc
20701 cccgcatcac cactgcctca acttcggctc tccctggcat gaatctggtc aaagattatg
20761 ctgaaaataa gcctgatggt cctcatctta tatctcaaga tgagcctgtg gaactacagg
20821 gcctggagta tttatgtgat cctttgttta aaaaaaaata agttactttt ccctgatatt
20881 tttgaataca gtaagtcaaa actactatac acacagagaa aaatcttgct aagacaattt
20941 gtttacgtta taaatgcaac agctcctaaa tgttgaaatt aagtatctta gatggtatgt
21001 ctagagtagg gtccaaatga acaaaaaatc cactcatctg gcaccatccc agacataatg
21061 tgcagagaga ccactacaaa ctgtccaggc tttcccacaa agcaggtttc ctttgccagg
21121 gtttggtctg gatgtggatt atcatctgtt gtggggtctc tctttccaga tggatttatt
21181 attattggtt ctcagctgga aagcacagaa tgaaggtagc aaaggggatg cagctcagga
21241 tggtgaagga tggagggtga aggatggagg gtcaaggata gaggattgaa ggatggaggg
21301 aggcacacag agcattgagg gactcatgga gtgagcctgc aagggttcct gcctgaaagg
21361 agcccacagt cttatgggga cacagatccc caacaatcct aatgtggtgt gataactgca
21421 gcacagaagg tggacctgag ttctaatccc agatcctcca ctttccagtc atgtgatcct
21481 cttgagccct ggctttctca caggtgcagg ggcttatgag gatgaaatga aacggtgtgc
21541 aaagcacatg gcaggtgaaa ggctctagat acatgatcat caccattctt accttattcc
21601 agtagagata aatatacaaa gcattttggg aacactgaaa aggataaagt agctttcctg
21661 gggttgggga aagcttcctg aaggaggtga tgaggaaggt aagggccttg tggtgctctc
21721 agaaccacca ccagtgatag tcaagaaatc atgaagacaa gtcttggtgc cagacaaatg
21781 tcctgctttc agaaaaagaa tgcataccag aaatcacata caactggctt gtggtgaagc
21841 cccagtaaaa ttatagaaaa gagtacacaa agggttcgtg agcatttgga agattaaaag
21901 gtcaccaatg aaagccgaca taggttctta aagaagaaac caatgaagct gatcccttcc
21961 ttggaaaggg ttaatacact cgccaactat gggactgcta cctgtccata tctgtggatt
22021 gtagtcatgg gtctgataag ttcttccatg atgtgcctgc aggacagcac cacagtctct
22081 gacagagcca tggccactct cattagtgtg cctgtggaac cctggggcac tgcccacctc
22141 tacatcagag acctccctca cccaggaagc cttgggtaca actggccact gcccccaggg
```

FIG.1A(续)

```
22201 agccaaggtg agctgctcac ctctgtacac agtgagacca ctaaagcccc ttctaaactc
22261 ttttttaaaa tgtctttaaa gcccctgttt ctcctcctgc ccaacagcgc tggtggaaac
22321 ctaagagcga cgcaatgctt tggacagtgg cctctggaaa gtagtgctgc aatgtctgtt
22381 tctcccgagg tcaaatgagc agaaacagga cctttataag ccctttctgg gccctaagag
22441 ctcttacttg agaggcctca ggctgtatca catgcattga aatgacctac ctcacacatt
22501 taatagaatt tttactggaa caattttgaa aggatttaat acttttgctt ttaaaattat
22561 ttggctaaga gtaactcaat taatttatgg ttggatctca tttctcagta aacatcaagc
22621 atattcagga attcttggga agtgaaaaaa atctaaccta caagttgttt tcaaaagtag
22681 taacattttc atgaagacaa aatttaacaa ttaatgaact tgacaagatg tcacactttg
22741 tagtaattta attacataca ataaattttg attttgcagt tttcttttca tattttagag
22801 ccagtaagtc tttttaggcc tcaaacattt tcatcaactc ctgaaacact cattggcccc
22861 aggcaccatg cccatcgttt gagggctaaa gcggcctgaa agcaggcaca agcatttgga
22921 ccttttccct ggaatgatca gaaatgacat gtgtgatatc aactctgagg ttctgcagga
22981 actgaaatgc ctttgggacc atacaagcta ttcctgtgtt taggttattg ttttgtactc
23041 tggttcgctg aaaagcagtg attgacatag aatatatata catccataac cagaatctta
23101 ttttgccaag cctctggata aatgagattc gaagaccccc aataactgct tctcactgta
23161 gccacccctc acaccccatc ccccgaccct gtgtgtctgt tctcctgccc tcatggggtg
23221 cccagtgagt cctgatgctg gcctgggtgg gactctcacc taagcaggcc acgtgccgtg
23281 gcactcagat gcattaattt gggtaggaaa ttgcagatcc aatttcaaca gttagtcatt
23341 tctcctgtta gaaaaatgtt tcagggagtg gtaagaagac tttttggaga cagaccatca
23401 gtgagagtaa ctgaaaacag catacagttc tcatgaaaag cagactgcat cttagtgata
23461 tcacagaagc ctctccctag tgcctgcgta tggactaaaa tattcacagg agcaacttcc
23521 cagaaccaag agccccccag aacatttccc acaggccaca gggtcctctg agtggcctaa
23581 ggtggtcaaa ttctgacacc tggggctgga ctcaggggat aaaaaggact gtcaggctgc
23641 tggccagcca tggggtccag tcccgctgtg ggcaggaagg actctgctcc tccccccaca
23701 cctcaggcac gtcagagaga agaggcatcc ctcttgccca cggaggcctc actgcttagc
23761 tcccagcctc aaggtcagat attcacggag ccatgttttc ctagtaagag gggcactgca
23821 ctgagagctg atgcagtttg tgagcccatt tctccactag ggcctggacg ggtaaatcag
23881 gctgatgctg gtctgcccca gacccacaga gagagaactg gaaataggaa gttatgcttg
23941 cctggcctag gtgccggttc taactcagct tgaccagaaa ggccctgtgt tgggagtagc
24001 aagcactgta tcagccatca atcaagtggg tcctggtttc ctgggaggcc atggtccttg
24061 tgtgcctaat ccctgtcaag aaccccagag aggaggaagg aagcacccaa agctgatcac
24121 ctccaacact taccagggta tggcagtggg gtccgggctg agacctgtgt acttggtact
24181 cccctacttg ctgatgtccc tcctctggag gcctcctgac cccagaccct gtgtgcctac
24241 ccatccttgt tgcttcttca gggaaccaca cagactcggc tcagccacgg ggctgcattt
24301 ctcttcacgt ggaacatttg gccacagctc ccccaagaat gtaaatgtgg tctttataga
24361 gatgaggtcg cagcactcgc tccactctga gcccaggtgc tgccgagtta gtgttggcct
24421 gatgctctgg gcagagctgc cctctcagaa ggggcgccaa gttaaacacc gctaggtact
24481 ctgcactggt ccaaagggag cgctttgccc actgcacgtt gaaaactcag tttcattgac
24541 aaaaaagatt tccattcttc atgtcaatat atctttgtgg ccttctccac tgaaattctg
24601 acttaaaaat acatggaaaa catctactgg taaatatctt acatttagtc ttgtattgaa
24661 aagcaaatat agtaacgtgt gtggaggagg aattagttgg gggggtgaac aacttcaaaa
24721 atgtcagctt tcatctatca aaggaaacag aaagggataa tcttcacaga gcacctgccc
24781 cagctggctc ccatgctggc cgctcttggg ttcatgacat cctcagaata gctatggtct
24841 cttcccattt cacagaagaa gaaattgagg ctcaatgagg acactgccca aagtcacact
24901 gtgcataggt gaggccatcg agattggagc caagggctcc tgactccaag tgtggagtct
24961 ccctccagcc ctcgcttcct cagccaggtc ttcctccatc gaggccagac ccttgcctgg
25021 ccccctacga gggcattatt tatatggaac agctatagat ttttcacagt attatttata
25081 tgttacagtt gtggatttct catcaaagta ggatgttttg tctctgctat tttaaaggag
25141 ccacataatt ttactgctga caatttttca atgttaactc tttttctgac taattttcat
25201 ccatcagtga tgtttctgac ctttgccact ggtgccttta atgtgtgaaa aggaaatgtg
25261 tttgaatgca ggagatttca cagaggtcta ctaagggttc taagggaaat tgtgtttgaa
25321 tttgtgtttt tgatggaagc taatggggcc tgattgtcat gtgaaattcc gtgtacagac
25381 acatatgcac attttttgta acagcagaaa atactaaaca tttctacaca atttgatacc
25441 tactcgatta ttctagaaag ccttaaaaga attaccccgt ttgccttttt taaaaaaaga
25501 aaaacttctt ctacatcata acagacacta caatcgttga aaaatgggca aagaacacca
25561 aaaggtaaat acggaagaaa aaaatcatta aagattttta aaagttttac acctcgacaa
25621 agaactgtaa atttttatgt tttatttttt tcgctggctg actggcaaag attaacatta
25681 gttctaagga cacagagcta agtcagcatg gatccctcat tcttgagttc gttctggttg
25741 ggggaaaaga agtagtgtgt gagctctgca caccccctgg gtgcatacac ctgctgtgtc
25801 ctttacccac caggtaacct tgaggggctc ctctaatgac cacagggtct gctttcctac
25861 ctcacaggag tgtcaggagg gtcacctgtg gaaatacgtg gctaggacca taggaaatgc
```

FIG.1A(续)

```
25921 tcagtacaca ctggctatta ttattactac ttcagtcact actcttagag caaggagttt
25981 ataacctggg actttgggaa tccattacct tctgaaactg tatacagaat tgtgtgagtc
26041 tgtgcatttt tctgaataaa ggatctagaa ccatccccaa attcttaaag ggactagtag
26101 ccccaaaaca tttaaaaaca cttgccttta aaaagagccc ttggtggaaa tgccaaaggt
26161 aaaactgaga tcattcatgg cgcccacaaa ggcagcccca gctggagcca cgaggccaac
26221 tgccactctc ccagcagcct ccacagcctc tccctacgtg gcgcctcctt caaaggcagc
26281 ctttacctct gacaattctg cagcagtcct ggcagctgtg cagtaagagg ctgggctgct
26341 cgctctcagt gggcgttatt ttgcaggctt ctgccggatc ttccgtcacc agcattcaca
26401 tcgaacggcc tctcctgtgc tgctgacttg gtaaggagct gggaggcctc ccacgcccac
26461 cggcgctctg ctccagctgt tggggacaga ctcccattct ctgcctccat ccctggggct
26521 tcagctaaac acaaccaaaa ccttttctc cttcacaaat gctctttctg gaggtctagc
26581 ctccccttcc ctgggaagga tactgaggga gtggtggggg aaaggcagga agtggcactg
26641 gcaaaggaag cagctgcttg tgccccatct gctaccctgg ggtggggagc attgggtcct
26701 gccccatccc ttagagaaga ggcctggcaa aaaggtaaat gggtgagaag atccttcctc
26761 cccagaagat gaagggagaa gcccctgagt taagtgtcag cacccaaacc aatctttctt
26821 atcggggcaa tactgggcag tgggaagcaa ggaatgagca agacagcccc tgccttcccg
26881 tcaggttcta ggtggatgaa tgctcaaaca caaggcttct tcctcaggaa cagcccacct
26941 gagatgtcta acagagacca gaaacctaaa tctttctggt ttataactat tacgtgtgaa
27001 ctagttgagc ccaaacacca gccaggaagg aatctgagaa gtgtgacctg taccagaaaa
27061 gctgagtata cctgtcactg atgggcacct cccttcaact cacacagaaa gagaaaggac
27121 aggagtctac aggaattcaa gtggggagga ggtagtgagg tcagctcctc ccttgcaggg
27181 cgtcagagcg gccccaccct gccctgagct tccgctgccc agcaccgcat ctgcagaggc
27241 tgggactcaa tacacagttg ttgaataaac atacaaattg atagaaaaca tacaatggta
27301 ctttcttagc acttttgtcc ttaaccagtc tcattgtggg gatttttatt tatttatttt
27361 tttgagacgg agtcttgtct tgctctgcca ctcaggctgg agtgcagtgg ggccatctca
27421 gctcactgca acctccacct cctggattca agggattctc ctgcctcacc ctcccgggta
27481 gctgggatca caggtgcgtg ccaccacaca cggctaattt tttgtatttt tagtagagac
27541 agggtttcac catgttagcc aggatggtct cgatctcctg actttgtgat ctgcctgcct
27601 cagcctccca aagtgctggg attacaggcg tgagccaccg tgcccggccc tatgaggaat
27661 attttgaaga gactgaagca aaatgtgatt ttctttcttt cagccatttt catctgaatg
27721 gctaggcctt gaccttctaa agcttcctca gatcaatgag aaaggcccca gcctgtccag
27781 acccttggtg actcaagttt gtaccttctt gctgatgtga ccaacaatgg aacataagaa
27841 actgcctggg gagggcagag ttgatgggca ggggtgggga gggctaaaag accagtggta
27901 taacacccat tccttctgac tgggctgccc aagctcagtg cagtcacaaa gaatcacaga
27961 accctctggt ctcagtttca gaagagagcc atggattggg ctgtatcctg gacatcatcc
28021 tttaagttta tgagcctgca aggaggacct cagaatgcgt gagtgccaag catctggccc
28081 tcactgagct tcctttggaa aacacacaga ttcagctgaa agggaacctg gccccctaaa
28141 aacacacttg aagagcagtg aatgaattgc agaaatatcc caaagtctct ggctacatgg
28201 ccaaattctg ggcatggcct aggcccctgt gactgtggaa gttcatttag taaaagctgc
28261 agcagtcatc acgaagcact gtcactggaa gggcagacgt ggagtcagaa ttgaagggtg
28321 ccaactgtac ttggccccca gaaacagtaa tccagtggaa ctgagtttcc ttgcagaagc
28381 aaagccatca gagcctgcag gcactgactg atgttgccac gtttagtagg tccacatctc
28441 tttttcctaa tataatgaac acgaaaaaga tcactccagc aacttccccc aaatgatctc
28501 agtaatcctg acaacactat atgagggaaa tctgatcttc cttctacaat cagaagaaac
28561 tgggggctgg gagaatgaag aagtctgcca aaagtcaaac tgtgaggcgg gtgagaggag
28621 aaagtgagct tggagtatgg gcatcctgac ccctggtccg aggctcttgt ctttataatt
28681 acttattaaa ctcgcaaaac aaaaattggt tacctcagac cgtgggcctg tggctcccag
28741 ctggagcctc aacagaggtt gtgcctgctt ggggtgcagc tgggggtgcg gcctggtgac
28801 aggcaggtct gtgatgtata tgcatgtctg tgtccccagg cccatggaga gactgcctgc
28861 aggccctgga ggatggccac gacaccagct ccatctacct ggtgaagccg gagaacacca
28921 accgcctcat gcaggtgtgg tgcgaccaga gacacgaccc cgggggctgg accgtcatcc
28981 agagacgcct ggatggctct gttaacttct tcaggaactg ggagacgtac aaggtgagac
29041 tcggcagggg atgtctgtgc tgcccacaag gtgactggcc caccccaaga gaggcctgag
29101 caaccaatag aagagcccac tcagaggtac atgctgacca agcccaggcc tgtgcggccc
29161 caacaacaca tatacctgag gcgagaagga tgcagacagg gccattttgc aaacccacca
29221 ggggtagtga ggaccagcgc ctcctctgcc tgctgctaga aactgctgca ggacaagagt
29281 cagtagacca gaccaccaca gccccacagg acagggtgag agtttagaaa cgctggtatg
29341 ggggcccagg ggtgaggagc atttcactcc caagtggggt ttccatgggg aaagacccgc
29401 tctcaaagcc cagaaggcgc aagtcccaag aggctcccag ttcctgggag aatcccccaa
29461 aaagtcctgg tagggagttg tggcaatgct caagtcctaa ttccaggctc atcctctggg
29521 ctccctggtt cccagggagt tgaaatgctc atctgtgtag cagggaaagt tgccaggact
29581 cagtcataca tcgttcttcc ccctctaaac agaggtagta ctaaggaagg caagagtggc
```

FIG.1A(续)

```
29641 tctgtttgct gagtgcccaa cccgtgccag caccatgcta agggctttcg tgcattattt
29701 tgtttaatct cgtatcaacc tcctgaggga ggttctgtta tggacccagc ttacagatga
29761 aagtgtggag taatttgctc agggttgcaa agccaggaat tggcccagta gtgactgcag
29821 ctgaggcctc tgacactgaa gctcacaaac tacctgaagc catgatgcct tgcacacatg
29881 gctctgccat gccccttctt gagtctcctg tcctggttgt cccccacccc acctcctgaa
29941 cagcctgtgt ctctgctttt ttctcctctt ccacctacat taggagcggg agactcctcc
30001 tttcttagag gcaatacagt gcaatgatta agactgggtt cttggttcaa atcctggttc
30061 accctcaggc attctgagac cctgagcctc tctgggcctc agttcatcca tactagggag
30121 gataatgata gcacttagtt cttcgagttg acatgaggat tagtaaaaca acctatgtaa
30181 agttcttaaa acagtgccag cacatcacaa gcgctcaata ctaaataatt attgtattaa
30241 tgaatcaccg attcccaaga ctttagtggc cgtaactcag ctgctgaccc caaaaccaca
30301 tgcaaaaaaa aacaataacc acaaaaccac tgggttttag acctagaggg gagcgccggt
30361 ggatgggaca catgcgtcac agctcacacc cgtctggtgc gttacagctt acacgtgacc
30421 ctcacacaca gctcatctcc agagaaggag gtgaagctca gtgaaggtca gagatttgtc
30481 tgaggaatgc ctgctgcgtg cctacttagt gccaggccct ccacctgcca cagcacacgt
30541 gttcctgcag caagcctgtg gggaaggtaa tatagcctcc ctgatgtaag aacaaggaat
30601 ctggggttca catgatgcct ggcacagggt aggcactcta catatttttg aataatgtgt
30661 gagtcatgga gagattaaga ggtggagtag gggtctgaac caggtctgct tcatgctctg
30721 cttgtttccc aggcccctct atccagggct gagtgtctga cagccaagcc tgctggctgc
30781 aggtgctgca ggctccacat taacactctc ctgggttttc cccagcaagg gtttgggaac
30841 attgacggcg aatactggct gggcctggag aacatttact ggctgacgaa ccaaggcaac
30901 tacaaactcc tggtgaccat ggaggactgg tccggccgca aagtctttgc agaatacgcc
30961 agtttccgcc tggaacctga gagcgagtat tataagctgc ggctggggcg ctaccatggc
31021 aatgcgggtg actcctttac atggcacaac ggcaagcagt tcaccaccct ggacagagat
31081 catgatgtct acacaggtag gaaaagtgga gtcaaaccca ggtgcagggt agggaaaaga
31141 ggtcaaccag agccagagcc cctgactcca gggcttggaa acgggaagat cccagggtga
31201 gaagcagctg ggccaagctg cctgaccctg ttaccacccc ctgagggtcc cttctcctgc
31261 ccacaggtcc ccttcacaaa gctgggtcac agtggcattt acaaattaag aaaaaaaaaa
31321 tgggatgggg cgagacataa agaggtatac aaatcacacg taccagggcc agctggggcc
31381 aatgcagaaa gacatgtgtt gggctgtggc ctcaccactt ctgtcccagg cacctggtat
31441 agagctaacc aactgcgtag gctctgggcc acacacctgg gctccagtgc tggccccacc
31501 tcctaccagc catgtgtcct tgggcatact gctaaatctc cgtgggtctc agtttctgca
31561 tctggaagta aggacaagaa ctacattgca gagtagggag aagggtagag agaatgtacc
31621 taaagtgctt tgtctaggat ttggcacata gcgagggctc catacaaact ggctttcttc
31681 atggtcactg ttactgcatg taatgctagt gcagtgctga gaggaagcta ttaagaggaa
31741 agcagatagg agagagaaag tgatttgtct aagatcacat gcttcaaatc taggtcttta
31801 ctaagaagtc tttattaaac aaaaaacaag agaaaaaaac agaaaatcag aagaaacaga
31861 gatatggtct ggccctgagt ccagatatca gcctcccaca cagttaatgc ctccccaggg
31921 ccaacaccca gtttcttgag atgaaggcct ctcagtctgc catgctcctc cctgaggctg
31981 gcaccacctg acggccgatg ctgcctccag gctcaggctg tctgctctca agggcaaacc
32041 cagtcccctc ctgcctccat ttcctatgtg gtcttggtca gaaggctact ccctcccact
32101 tgagaagcga gctctcaaga ctgtcctaca aatggcctgt acttcaggca ggccctggaa
32161 cctacatact aaggtggagg ggatcctcat gccaggtccc catagcagcc acattctgaa
32221 gggtaattct cccaacatca ggggacagga gggacatgac ctgcccatcc ctgtatcaca
32281 cagacacctc tgtccgccca ctgacactga actggcctgg cccgaagggg ccctggaaga
32341 ggaacaggcc ctcattctga agcagtaggg gctgccgagg cttctagaag agcagggcag
32401 aaggataacc ttcagagctg gtcagaccct gggacacagg ggctgctaca gcctttctgg
32461 agggccacct ccttagggag cggaaagtgt attctatgat ccaaactcag atctagccag
32521 cagcaaaatc agtagctggc aaggtccttg tccctggagg tgtgtgggac ctccgctggc
32581 aaagaggagg ctggttatgg cgtgcccaag gatctccctg ctataccagt ccaacactgc
32641 cacttggtcc ctgtggcctg gaatcatggc ccagagggac ccccagaaaa actctgggaa
32701 aacctggctc cacctccctt cttgctttct gcctcagact gagtgcgacc tcctcacctc
32761 atcccacggc ctcggccacc tgctctgttg ggccctccaa cccacaattc tgactggagc
32821 agcccctccc ctgagtacgg ggtccccttg ccaggcccag tcaggaaagt ggggaccccc
32881 cttcactaag agcaatgctg gcagatagtg gccccctgtc ctcctgccac agagtgcact
32941 gcccctgcat gcccgcgcac accttcccac agtttttact gttgttctga actgcttgtc
33001 cttggcagca aaattcagca tgatgtgata atgccaagag ttttatggaa atatctttcc
33061 tttgtgaagt aatacaaaaa attgtttgga tggaatacaa gctggggagg actggaggag
33121 catttcttct taaacacttt ctttgtcatt ctttaaagac tcctgatcca acagtttcaa
33181 ctcaaaaatt cctaagaaaa agcttttctc cctccccgcc cacctcaggc catctccatt
33241 tcctatcaga acacaaggtg tggagttccc ttggggcctc ctttgcaccc agccctgggc
33301 taggtgtcaa gtacgcatcc tcattcaatc ctcagagccg ccctgtgcgg caggcgtcat
```

FIG.1A(续)

```
33361 ttttattctc attttacaga tgaggataca gtggctggga gaggtcaagt cacttgtctg
33421 agatcacaca gctagttagt tacaaagctg agcctcaaag gcgggcctga agcatggcct
33481 ctcaccaccc atggagacgg gtccaccttt caagcgttct tgctccagat gcctcccaga
33541 gagggctttg ccgaaagccc tgagcactat ggacgcaagt agaatggcct cctcccagac
33601 accctctcac tgccttctct cttgcaggaa actgtgccca ctaccagaag ggaggctggt
33661 ggtataacgc ctgtgcccac tccaacctca acggggtctg gtaccgcggg ggccattacc
33721 ggagccgcta ccaggacgga gtctactggg ctgagttccg aggaggctct tactcactca
33781 agaaagtggt gatgatgatc cgaccgaacc ccaacacctt ccactaagcc agctcccctt
33841 cctgacctct cgtggccatt gccaggagcc caccctggtc acgctggcca cagcacaaag
33901 aacaactcct caccagttca tcctgaggct gggaggaccg ggatgctgga ttctgttttc
33961 cgaagtcact gcagcggatg atggaactga atcgatacgg tgttttctgt ccctcctact
34021 ttccttcaca ccagacagcc cctcatgtct ccaggacagg acaggactac agacaactct
34081 ttctttaaat aaattaagtc tctacaataa aaacacaact gcaaagtacc ttcataatat
34141 acatgtgtat gagcctccct tgtgcacgta tgtgtatacc acatatatat gcatttagat
34201 atacatcaca tgtgatatat ctagatccat atataggttt gccttagata cctaaataca
34261 catatattca gttctcagat gttgaagctg tcaccagcag ctttgctctt aggagaaaag
34321 catttcatta gtgttgtatt acttgagtct aagggtagat cacagactgt gtggtctcaa
34381 ctgaaaggat caccttggc atctgtgtgc ctggattctt ccagaatgtc tacaatgcta
34441 atctctcaca tagaggttcc cagcttctta agaacccctt ttggcaccta atcaaatttc
34501 aaaatccctc cccccacatt ttcatacttt tccccattct caggactttt caccatccat
34561 cacccactta tcccttcatt tgacaccatt cattaagtgc cttctgtgtg tcagtccctg
34621 gccactcact gcagttcaag gccccctttc cgctctgctg tactcctcgc ctacctactc
34681 cttgcctttt ctgtcgcaca gcccccttctt tccaggcgag attcctcagc ttctgagtag
34741 gaaacactcc gggctccagg tttctggttg ggaagggaag gccaggccaa aagctccacc
34801 ggccgtatag ataatgtact cgcagttttg tatcttccat tcatacttta acctacaggt
34861 catttgagtc ttcacacaaa taataaccta tctggccagg agaattatct cagaacagaa
34921 gtcatcagat catcagagcc cccagatggc tacagaccag agattccacg ctctcaggct
34981 gactagagtc cgcatctcat ctccaaacta cacttccctg gagaacaagt gccacaaaaa
35041 tgaaaacagg ccacttctca ggagttgaat aatcaggggt caccggaccc cttggttgat
35101 gcactgcagc atggtggctt tctgagtcct gttggccacc aagtgtcagc ctcagcactc
35161 ccgggactat tgccaagaag gggcaaggga tgagtcaaga aggtgagacc cttcccggtg
35221 ggcacgtggg ccaggctgtg tgagatgttg gatgtttggt actgtccatg tctgggtgtg
35281 tgcctattac ctcagcattt ctcacaaagt gtaccatgta gcatgttttg tgtataaaa
35341 agggagggtt tttttaaaaa tatattccca gattatcctt gtaatgacac gaatctgcaa
35401 taaaagccat cagtgct
```

FIG.1A(续)

```
   1 gcctttctgg ggcctggggg atcctcttgc actggtgggt ggagagaagc gcctgcagcc
  61 aaccagggtc aggctgtgct cacagtttcc tctggcggca tgtaaaggct ccacaaagga
 121 gttgggagtt caaatgaggc tgctgcggac ggcctgagga tggaccccaa gccctggacc
 181 tgccgagcgt ggcactgagg cagcggctga cgctactgtg agggaaagaa ggttgtgagc
 241 agccccgcag gacccctggc cagccctggc cccagcctct gccggagccc tctgtggagg
 301 cagagccagt ggagcccagt gaggcagggc tgcttggcag ccaccggcct gcaactcagg
 361 aacccctcca gaggccatgg acaggctgcc ccgctgacgg ccagggtgaa gcatgtgagg
 421 agccgccccg gagccaagca ggagggaaga ggctttcata gattctattc acaaagaata
 481 accaccattt tgcaaggacc atgaggccac tgtgcgtgac atgctggtgg ctcggactgc
 541 tggctgccat gggagctgtt gcaggccagg aggacggttt tgagggcact gaggagggct
 601 cgccaagaga gttcatttac ctaaacaggt acaagcgggc gggcgagtcc caggacaagt
 661 gcacctacac cttcattgtg ccccagcagc gggtcacggg tgccatctgc gtcaactcca
 721 aggagcctga ggtgcttctg gagaaccgag tgcataagca ggagctagag ctgctcaaca
 781 atgagctgct caagcagaag cggcagatcg agacgctgca gcagctggtg gaggtggacg
 841 gcggcattgt gagcgaggtg aagctgctgc gcaaggagag ccgcaacatg aactcgcggg
 901 tcacgcagct ctacatgcag ctcctgcacg agatcatccg caagcgggac aacgcgttgg
 961 agctctccca gctggagaac aggatcctga accagacagc cgacatgctg cagctggcca
1021 gcaagtacaa ggacctggag cacaagtacc agcacctggc cacactggcc cacaaccaat
1081 cagagatcat cgcgcagctt gaggagcact gccagagggt gccctcggcc aggcccgtcc
1141 cccagccacc ccccgctgcc ccgccccggg tctaccaacc acccacctac aaccgcatca
1201 tcaaccagat ctctaccaac gagatccaga gtgaccagaa cctgaaggtg ctgccacccc
1261 ctctgcccac tatgcccact ctcaccagcc tcccatcttc caccgacaag ccgtcgggcc
1321 catggagaga ctgcctgcag gccctggagg atggccacga caccagctcc atctacctgg
1381 tgaagccgga gaacaccaac cgcctcatgc aggtgtggtg cgaccagaga cacgaccccg
1441 ggggctggac cgtcatccag agacgcctgg atggctctgt taacttcttc aggaactggg
1501 agacgtacaa gcaagggttt gggaacattg acggcgaata ctggctgggc ctggagaaca
1561 tttactggct gacgaaccaa ggcaactaca aactcctggt gaccatggag gactggtccg
1621 gccgcaaagt ctttgcagaa tacgccagtt tccgcctgga acctgagagc gagtattata
1681 agctgcggct ggggcgctac catggcaatg cgggtgactc ctttacatgg cacaacggca
1741 agcagttcac caccctggac agagatcatg atgtctacac aggaaactgt gcccactacc
1801 agaagggagg ctggtggtat aacgcctgtg cccactccaa cctcaacggg gtctggtacc
1861 gcgggggcca ttaccggagc cgctaccagg acggagtcta ctgggctgag ttccgaggag
1921 gctcttactc actcaagaaa gtggtgatga tgatccgacc gaaccccaac accttccact
1981 aagccagctc cccctcctga cctctcgtgg ccattgccag gagcccaccc tggtcacgct
2041 ggccacagca caaagaacaa ctcctcacca gttcatcctg aggctgggag gaccgggatg
2101 ctggattctg ttttccgaag tcactgcagc ggatgatgga actgaatcga tacggtgttt
2161 tctgtccctc ctactttcct tcacaccaga cagcccctca tgtctccagg acaggacagg
2221 actacagaca actctttctt taaataaatt aagtctctac aataaaaaca caactgcaaa
2281 gtaccttcat aatatacatg tgtatgagcc tcccttgtgc acgtatgtgt ataccacata
2341 tatatgcatt tagatataca tcacatgtga tatatctaga tccatatata ggtttgcctt
2401 agatacctaa atacacatat attcagttct cagatgttga agctgtcacc agcagctttg
2461 ctcttaggag aaaagcattt cattagtgtt gtattacttg agtctaaggg tagatcacag
2521 actgtgtggt ctcaactgaa aggatcaccc ttggcatctg tgtgcctgga ttcttccaga
2581 atgtctacaa tgctaatctc tcacatagag gttcccagct tcttaagaac ccctttggc
2641 acctaatcaa atttcaaaat ccctcccccc acattttcat acttttcccc attctcagga
2701 cttttcacca tccatcaccc acttatccct tcatttgaca ccattcatta agtgccttct
2761 gtgtgtcagt ccctggccac tcactgcagt tcaaggcccc ctttccgctc tgctgtactc
2821 ctcgcctacc tactccttgc cttttctgtc gcacagcccc ttctttccag gcgagattcc
2881 tcagcttctg agtaggaaac actccgggct ccaggtttct ggttgggaag ggaaggccag
2941 gccaaaagct ccaccggccg tatagataat gtactcgcag ttttgtatct tccattcata
3001 ctttaaccta caggtcattt gagtcttcac acaaataata acctatctgg ccaggagaat
3061 tatctcagaa cagaagtcat cagatcatca gagcccccag atggctacag accagagatt
3121 ccacgctctc aggctgacta gagtccgcat ctcatctcca aactacactt ccctggagaa
3181 caagtgccac aaaaatgaaa acaggccact tctcaggagt tgaataatca ggggtcaccg
3241 gaccccttgg ttgatgcact gcagcatggt ggctttctga gtcctgttgg ccaccaagtg
3301 tcagcctcag cactcccggg actattgcca agaaggggca agggatgagt caagaaggtg
3361 agacccttcc cggtgggcac gtgggccagg ctgtgtgaga tgttggatgt ttggtactgt
3421 ccatgtctgg gtgtgtgcct attacctcag catttctcac aaagtgtacc atgtagcatg
3481 ttttgtgtat ataaaaggga gggttttttt aaaaatatat tcccagatta tccttgtaat
3541 gacacgaatc tgcaataaaa gccatcagtg ct
```

FIG.1B ANGPTL2 cDNA序列(SEQ ID NO:2)

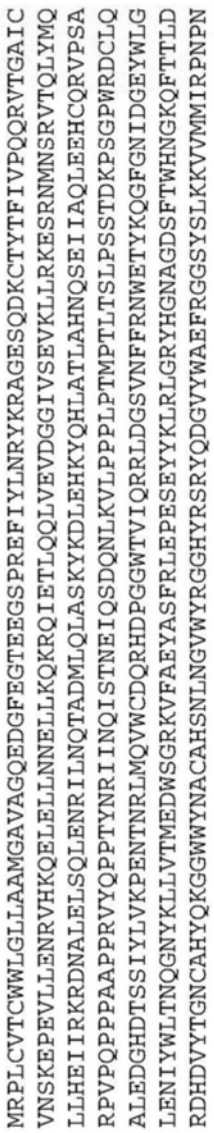


FIG.1C ANGPTL2蛋白序列(SEQ ID NO:3)

亚型号	登录号	与规范序列相比的序列变异(SEQ ID NO: 3)
亚型X1	XP_006717093.1	274-274：P → L；以及275-493：缺失
亚型2	Q9UKU9-2	1-302:缺失

FIG.1D ANGPTL2亚型

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES号	具有设计的ASO	ASO号	具有化学结构的ASO
4	87	105	DES-0001	TtacatgccgccagaggAA	ASO-0001	OxyTs DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAmcs DNAgs DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAgs OxyAs OxyA
5	96	111	DES-0190	GAgcctttacatgcCG	ASO-0190	OxyGs OxyAs DNAgs DNAcs DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAgs DNAcs OxyMCs OxyG
6	571	586	DES-0095	ATagcagggagtgaCC	ASO-0095	OxyAs OxyTs DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAas OxyMCs OxyMC
7	1169	1186	DES-0189	GAAAtgttatctaaTACT	ASO-0189	OxyGs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAas DNAas OxyTs OxyAs OxyMCs OxyT
8	1175	1192	DES-0094	TGTttggaaatgttATCT	ASO-0094	OxyTs OxyGs OxyTs DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAts OxyAs OxyTs OxyMCs OxyT
9	1261	1276	DES-0188	GCtctcataatccTAC	ASO-0188	OxyGs OxyMCs DNAts DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAcs OxyTs OxyAs OxyMC
10	1766	1782	DES-0093	TtctcctagaaagCAGT	ASO-0093	OxyTs DNAts DNAcs DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAgs OxyMCs OxyAs OxyGs OxyT
11	2228	2247	DES-	AcagggaaagaatttggGTC	ASO-	OxyAs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs

FIG.2

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
			0187		0187	DNAgs OxyGs OxyTs OxyMC
12	2507	2524	DES-0092	ATcaataggcagacagGC	ASO-0092	OxyAs OxyTs DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAcs DNAas DNAgs OxyGs OxyMC
13	2922	2940	DES-0186	AtgaagtcagtcagagcCT	ASO-0186	OxyAs DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAcs OxyMCs OxyT
14	3307	3324	DES-0091	AgtgagaggaagtcagGG	ASO-0091	OxyAs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs DNAas DNAgs OxyGs OxyG
15	3659	3676	DES-0185	TGatgtggtgagacagTA	ASO-0185	OxyTs OxyGs DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAcs DNAas DNAgs OxyTs OxyA
16	4045	4061	DES-0090	ATttactgtctgccCAG	ASO-0090	OxyAs OxyTs DNAts DNAas DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAcs DNAts DNAgs DNAcs DNAcs OxyMCs OxyAs OxyG
17	4435	4451	DES-0184	GtcatagaaactacCCC	ASO-0184	OxyGs DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAas DNAgs DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyMC
18	4582	4598	DES-0089	CCacacccaacatttTA	ASO-0089	OxyMCs OxyMCs DNAas DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyA
19	4819	4835	DES-	TGgacaactaggcagCA	ASO-	OxyTs OxyGs DNAgs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAgs OxyMCs

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
			0183		0183	OxyA
20	5228	5244	DES-0088	ACAgagactaggcATTT	ASO-0088	OxyAs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAcs DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAcs OxyAs OxyTs OxyTs OxyT
21	5495	5511	DES-0182	ACACccaagactcagAT	ASO-0182	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMCs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAgs OxyAs OxyT
22	5947	5963	DES-0087	AggggctatgactatCC	ASO-0087	OxyAs DNAgs DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAts DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAcs DNAts DNAas DNAts OxyMCs OxyMC
23	6195	6211	DES-0181	CtagtgtgctctggaGC	ASO-0181	OxyMCs DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAas OxyGs OxyMC
24	6331	6350	DES-0086	AttttgagattcccccaaAG	ASO-0086	OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAas OxyAs OxyG
25	6331	6347	DES-0180	TTgagattcccccAAAG	ASO-0180	OxyTs OxyTs DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAcs DNAcs DNAcs OxyAs OxyAs OxyAs OxyAs OxyG
26	6332	6350	DES-0085	AttttgagattcccccCAAA	ASO-0085	OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAcs DNAcs DNAcs OxyMCs OxyAs OxyAs OxyA
27	6332	6349	DES-0179	TtttgagattcccccCAAA	ASO-0179	OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAcs DNAcs DNAcs OxyMCs OxyAs

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
						OxyAs OxyA
28	6333	6350	DES-0084	AttttgagattccccCAA	ASO-0084	OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAcs DNAcs OxyMCs OxyAs OxyA
29	6333	6352	DES-0178	CCAttttgagattccccAA	ASO-0178	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAcs DNAcs DNAcs OxyAs OxyA
30	6334	6351	DES-0083	CattttgagattccccCA	ASO-0083	OxyMCs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAcs DNAcs DNAcs OxyMCs OxyA
31	6335	6351	DES-0177	CattttgagattcccCC	ASO-0177	OxyMCs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAcs DNAcs OxyMCs OxyMC
32	6336	6352	DES-0081	CcattttgagattcccCC	ASO-0081	OxyMCs DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAcs OxyMCs OxyMC
33	6336	6354	DES-0082	AaccattttgagattcccCC	ASO-0082	OxyAs DNAas DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAcs OxyMCs OxyMC
34	6336	6353	DES-0176	AccattttgagattcccCC	ASO-0176	OxyAs DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAcs OxyMCs OxyMC

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
35	6337	6353	DES-0080	ACcattttgagattccCC	ASO-0080	OxyAs OxyMCs DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyMCs OxyMC
36	6337	6355	DES-0174	GaaccattttgagattccCC	ASO-0174	OxyGs DNAas DNAas DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyMCs OxyMC
37	6337	6354	DES-0175	AACcattttgagattccCC	ASO-0175	OxyAs OxyAs OxyMCs DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyMCs OxyMC
38	6338	6354	DES-0079	AACCattttgagattCC	ASO-0079	OxyAs OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyMC
39	6338	6355	DES-0173	GAAccattttgagattCC	ASO-0173	OxyGs OxyAs OxyAs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts OxyMCs OxyMC
40	6667	6683	DES-0078	CcacccatttagcctTC	ASO-0078	OxyMCs DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAts OxyTs OxyMC
41	7076	7092	DES-0172	TAATggctgagatgcAG	ASO-0172	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAgs DNAgs DNAcs DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs OxyAs OxyG
42	7321	7338	DES-0077	CCTtttcactctcaatAT	ASO-0077	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAts

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
						OxyAs OxyT
43	7817	7834	DES-0171	AAGctgttgaaatgTATG	ASO-0171	OxyAs OxyAs OxyGs DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAts DNAgs OxyTs OxyAs OxyTs OxyG
44	8207	8222	DES-0076	CTCCaaattaaatCCG	ASO-0076	OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas DNAas DNAts OxyMCs OxyMCs OxyG
45	8557	8573	DES-0170	ACAActcacattcATAG	ASO-0170	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAcs OxyAs OxyTs OxyAs OxyG
46	9075	9091	DES-0075	GTATtgtgaggagttTC	ASO-0075	OxyGs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAts OxyTs OxyMC
47	9329	9345	DES-0169	CTTAatgggcagtAATA	ASO-0169	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyAs DNAas DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAts OxyAs OxyAs OxyTs OxyA
48	9820	9837	DES-0074	GttatgcccatttctaGG	ASO-0074	OxyGs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAts DNAas OxyGs OxyG
49	10185	10203	DES-0168	CtatcctctcccaaacaTG	ASO-0168	OxyMCs DNAts DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAcs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAas OxyTs OxyG
50	10432	10448	DES-0073	CAGaacaatggggagGA	ASO-0073	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAgs DNAas DNAgs OxyGs OxyA

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
51	10844	10861	DES-0167	TATTagcatcactactTTT	ASO-0167	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAas DNAcs OxyTs OxyTs OxyT
52	11233	11250	DES-0072	GCtggaaagagggataGA	ASO-0072	OxyGs OxyMCs DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAts DNAas OxyGs OxyA
53	11712	11729	DES-0166	TCcaaggcactctatgAT	ASO-0166	OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAcs DNAts DNAas DNAts DNAgs OxyAs OxyT
54	11982	12000	DES-0071	TAAttcaccgccaaatTAC	ASO-0071	OxyTs OxyAs OxyAs DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAmcs DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts OxyTs OxyAs OxyMC
55	12298	12315	DES-0165	GAATtttctttacctTAG	ASO-0165	OxyGs OxyAs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAcs DNAcs DNAts OxyTs OxyAs OxyG
56	12839	12857	DES-0070	CaagaggggaggggaggaCA	ASO-0070	OxyMCs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAas OxyMCs OxyA
57	13126	13142	DES-0164	ACttctattcttggaCC	ASO-0164	OxyAs OxyMCs DNAts DNAcs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAgs DNAas OxyMCs OxyMC
58	13483	13499	DES-0069	AGttctgtttgatCTTC	ASO-0069	OxyAs OxyGs DNAts DNAts DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts OxyMCs OxyTs OxyTs OxyMC

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
59	13848	13864	DES-0163	CTgggttatattctCTT	ASO-0163	OxyMCs OxyTs DNAgs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAts OxyMCs OxyTs OxyT
60	14003	14022	DES-0068	Atggtggttattctttgtga	ASO-0068	OxyAs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAts OxyGs OxyA
61	14014	14031	DES-0162	CCttgcaaaatggtggTT	ASO-0162	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAgs OxyTs OxyT
62	14188	14203	DES-0067	TGtaggtgcacttgTC	ASO-0067	OxyTs OxyGs DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAgs OxyTs OxyMC
63	14206	14222	DES-0161	TGctggggcacaatGAA	ASO-0161	OxyTs OxyGs DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAts OxyGs OxyAs OxyA
64	14274	14291	DES-0066	TtatgcactcggttctCC	ASO-0066	OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAgs DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAcs DNAts OxyMCs OxyMC
65	14304	14320	DES-0160	GctcattgttgagcaGC	ASO-0160	OxyGs DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAcs DNAas OxyGs OxyMC
66	14305	14321	DES-0065	AgctcattgttgagcAG	ASO-0065	OxyAs DNAgs DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAgs OxyMCs OxyAs OxyG

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
67	14305	14322	DES-0159	CAgctcattgttgagcAG	ASO-0159	OxyMCs OxyAs DNAgs DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAcs OxyAs OxyG
68	14306	14322	DES-0064	CAgctcattgttgagCA	ASO-0064	OxyMCs OxyAs DNAgs DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAgs OxyMCs OxyA
69	14306	14323	DES-0158	GcagctcattgttgagCA	ASO-0158	OxyGs DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAgs OxyMCs OxyA
70	14307	14323	DES-0063	GcagctcattgttgaGC	ASO-0063	OxyGs DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas OxyGs OxyMC
71	14414	14429	DES-0157	GagttcatgttgcgGC	ASO-0157	OxyGs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs OxyGs OxyMC
72	14464	14479	DES-0062	GCttgcggatgatcTC	ASO-0062	OxyGs OxyMCs DNAts DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAcs OxyTs OxyMC
73	14555	14571	DES-0156	CAggtccttgtacttGC	ASO-0156	OxyMCs OxyAs DNAgs DNAgs DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyGs OxyMC
74	14575	14592	DES-0061	Caggtgctggtacttg TG	ASO-0061	OxyMCs DNAas DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAgs OxyTs OxyG

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
75	14713	14729	DES-0155	CggttgtaggtgggtGG	ASO-0155	OxyMCs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAts OxyGs OxyG
76	14719	14738	DES-0058	TtgatgatgcggttgtagGT	ASO-0058	OxyTs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAgs OxyGs OxyT
77	14719	14737	DES-0059	TgatgatgcggttgtagGT	ASO-0059	OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAgs OxyGs OxyT
78	14719	14735	DES-0060	ATgatgcggttgtagGT	ASO-0060	OxyAs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAgs OxyGs OxyT
79	14719	14734	DES-0153	TGatgcggttgtagGT	ASO-0153	OxyTs OxyGs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAgs OxyGs OxyT
80	14719	14736	DES-0154	GatgatgcggttgtagGT	ASO-0154	OxyGs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAas DNAgs OxyGs OxyT
81	14720	14738	DES-0056	TtgatgatgcggttgtaGG	ASO-0056	OxyTs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAas OxyGs OxyG
82	14720	14736	DES-0057	GAtgatgcggttgtaGG	ASO-0057	OxyGs OxyAs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAas OxyGs OxyG
83	14720	14737	DES-	TgatgatgcggttgtaGG	ASO-	OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAas

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
			0151		0151	OxyGs OxyG
84	14720	14735	DES-0152	ATgatgcggttgtAGG	ASO-0152	OxyAs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAts OxyAs OxyGs OxyG
85	14721	14738	DES-0054	TTGatgatgcggttgtAG	ASO-0054	OxyTs OxyTs OxyGs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAts OxyAs OxyG
86	14721	14739	DES-0055	GttgatgatgcggttgtAG	ASO-0055	OxyGs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAts OxyAs OxyG
87	14721	14737	DES-0149	TGAtgatgcggttgtAG	ASO-0149	OxyTs OxyGs OxyAs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAts OxyAs OxyG
88	14721	14736	DES-0150	GATGatgcggttgtAG	ASO-0150	OxyGs OxyAs OxyTs OxyGs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAts OxyAs OxyG
89	14722	14738	DES-0052	TTGatgatgcggttgTA	ASO-0052	OxyTs OxyTs OxyGs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs OxyTs OxyA
90	14722	14737	DES-0053	TGAtgatgcggttgTA	ASO-0053	OxyTs OxyGs OxyAs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs OxyTs OxyA
91	14722	14741	DES-0147	TggttgatgatgcggttgTA	ASO-0147	OxyTs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs OxyTs OxyA

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
92	14722	14739	DES-0148	GttgatgatgcggttgTA	ASO-0148	OxyGs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs OxyTs OxyA
93	14724	14741	DES-0051	TGgttgatgatgcggtTG	ASO-0051	OxyTs OxyGs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts OxyTs OxyG
94	14724	14742	DES-0146	CtggttgatgatgcggtTG	ASO-0146	OxyMCs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts OxyTs OxyG
95	14725	14741	DES-0050	TGgttgatgatgcggTT	ASO-0050	OxyTs OxyGs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs OxyTs OxyT
96	14725	14742	DES-0145	CtggttgatgatgcggTT	ASO-0145	OxyMCs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAmcs DNAgs DNAgs OxyTs OxyT
97	14727	14744	DES-0144	ATctggttgatgatgcGG	ASO-0144	OxyAs OxyTs DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAcs OxyGs OxyG
98	14791	14807	DES-0049	AtagtgggcagagggGG	ASO-0049	OxyAs DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs OxyGs OxyG
99	14796	14812	DES-0143	TgggcatagtgggcaGA	ASO-0143	OxyTs DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAas OxyGs

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
						OxyA
100	15034	15050	DES-0048	CATCtaaggaatgtgGT	ASO-0048	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAts DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAgs OxyGs OxyT
101	15380	15397	DES-0142	AAGCatcattgaaaATTC	ASO-0142	OxyAs OxyAs OxyGs OxyMCs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas OxyAs OxyTs OxyTs OxyMC
102	15795	15811	DES-0047	AGATgaatatagttCTC	ASO-0047	OxyAs OxyGs OxyAs OxyTs DNAgs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAts OxyMCs OxyTs OxyMC
103	16173	16189	DES-0141	CCagagctaatcagtGG	ASO-0141	OxyMCs OxyMCs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAts OxyGs OxyG
104	16500	16515	DES-0046	CCaagggcacgtttTA	ASO-0046	OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAmcs DNAgs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyA
105	16839	16855	DES-0140	ACATaatgtttcatgCT	ASO-0140	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAgs OxyMCs OxyT
106	17257	17273	DES-0045	CCTggtaaaatcttACA	ASO-0045	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAgs DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAts OxyAs OxyMCs OxyA
107	17600	17619	DES-0139	TcagtggtgagatgggtcAC	ASO-0139	OxyTs DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAgs DNAgs

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
						DNAts DNAcs OxyAs OxyMC
108	17605	17622	DES-0044	AgctcagtggtgagatGG	ASO-0044	OxyAs DNAgs DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAts OxyGs OxyG
109	17644	17660	DES-0138	CtaggcactcaatccCA	ASO-0138	OxyMCs DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAcs OxyMCs OxyA
110	17999	18016	DES-0043	GAAgaaaagagcacATGG	ASO-0043	OxyGs OxyAs OxyAs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAcs OxyAs OxyTs OxyGs OxyG
111	18522	18538	DES-0137	GtttctgacaaagccCCG	ASO-0137	OxyGs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAts DNAgs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyG
112	18760	18776	DES-0042	GaacctcaatatccTGC	ASO-0042	OxyGs DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAas DNAts DNAcs DNAcs OxyTs OxyGs OxyMC
113	19237	19253	DES-0136	AaccccagaggataTGT	ASO-0136	OxyAs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAts DNAas OxyTs OxyGs OxyT
114	19528	19544	DES-0041	TTATagggtggaaTAAA	ASO-0041	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas OxyTs OxyAs OxyAs OxyA
115	19904	19921	DES-	ATCTtattttgtttAACA	ASO-	OxyAs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAts DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyAs

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
			0135		0135	OxyMCs OxyA
116	20202	20219	DES-0039	GttgatagtttatctCCT	ASO-0039	OxyGs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAcs DNAts OxyMCs OxyMCs OxyT
117	20202	20221	DES-0040	AAgttgatagtttatctcCT	ASO-0040	OxyAs OxyAs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAcs OxyMCs OxyT
118	20202	20220	DES-0134	AGttgatagtttatctcCT	ASO-0134	OxyAs OxyGs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAcs DNAts DNAcs OxyMCs OxyT
119	20203	20220	DES-0038	AGttgatagtttatctCC	ASO-0038	OxyAs OxyGs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAcs DNAts OxyMCs OxyMC
120	20203	20219	DES-0132	GTTgatagtttatctCC	ASO-0132	OxyGs OxyTs OxyTs DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAcs DNAts OxyMCs OxyMC
121	20203	20221	DES-0133	AAGttgatagtttatctCC	ASO-0133	OxyAs OxyAs OxyGs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts DNAcs DNAts OxyMCs OxyMC
122	20204	20221	DES-0037	AAGTtgatagtttatCTC	ASO-0037	OxyAs OxyAs OxyGs OxyTs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAts OxyMCs OxyTs OxyMC

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
123	20288	20306	DES-0131	CTagatttctttcagtTTG	ASO-0131	OxyMCs OxyTs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAts OxyTs OxyTs OxyG
124	20681	20698	DES-0036	TAGTaggaaagatcatCT	ASO-0036	OxyTs OxyAs OxyGs OxyTs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAts OxyMCs OxyT
125	20989	21004	DES-0130	CTAgacataccatCTA	ASO-0130	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAgs DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAcs DNAas DNAts OxyMCs OxyTs OxyA
126	21242	21258	DES-0034	ACcctccatccttcaCC	ASO-0034	OxyAs OxyMCs DNAcs DNAcs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyMC
127	21242	21258	DES-0035	ACCCtccatccttcaCC	ASO-0035	OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyMC
128	21242	21258	DES-0129	ACCCtccatccttcaCC	ASO-0129	OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAas OxyMCs OxyMC
129	21403	21419	DES-0128	GcagttatcacaccACA	ASO-0128	OxyGs DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyAs OxyMCs OxyA
130	21816	21832	DES-0033	AcaagccagttgtATGT	ASO-0033	OxyAs DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAts OxyAs OxyTs OxyGs OxyT

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
131	22098	22114	DES-0127	CAggcacactaatgAGA	ASO-0127	OxyMCs OxyAs DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAgs OxyAs OxyGs OxyA
132	22560	22576	DES-0032	AGTtactcttagcCAAA	ASO-0032	OxyAs OxyGs OxyTs DNAts DNAas DNAcs DNAts DNAcs DNAts DNAts DNAas DNAgs DNAcs OxyMCs OxyAs OxyAs OxyA
133	22577	22594	DES-0126	CCAAccataaattaATTG	ASO-0126	OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts DNAts DNAas OxyAs OxyTs OxyTs OxyG
134	22978	22995	DES-0031	Caaaggcatttcagttcc	ASO-0031	OxyMCs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAts OxyTs OxyMCs OxyMC
135	23320	23337	DES-0125	GACtaactgttgaaATTG	ASO-0125	OxyGs OxyAs OxyMCs DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAas OxyAs OxyTs OxyTs OxyG
136	23725	23741	DES-0030	Gtgggcaagagggatgc	ASO-0030	OxyGs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAas DNAts OxyGs OxyMC
137	24063	24079	DES-0124	TtgacagggattagGCA	ASO-0124	OxyTs DNAts DNAgs DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAas DNAgs OxyGs OxyMCs OxyA
138	24402	24417	DES-0029	CCaacactaactcgGC	ASO-0029	OxyMCs OxyMCs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAmcs DNAgs OxyGs OxyMC

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
139	24402	24418	DES-0123	GccaacactaactcgGC	ASO-0123	OxyGs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAcs DNAts DNAmcs DNAgs OxyGs OxyMC
140	24403	24421	DES-0028	CaggccaacactaactcGG	ASO-0028	OxyMCs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAcs OxyGs OxyG
141	24404	24421	DES-0027	CaggccaacactaacTCG	ASO-0027	OxyMCs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyMCs OxyG
142	24404	24420	DES-0122	AGgccaacactaactCG	ASO-0122	OxyAs OxyGs DNAgs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts OxyMCs OxyG
143	24405	24421	DES-0121	CaggccaacactaACTC	ASO-0121	OxyMCs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAas OxyAs OxyMCs OxyTs OxyMC
144	24758	24774	DES-0026	GTgctctgtgaagATTA	ASO-0026	OxyGs OxyTs DNAgs DNAcs DNAts DNAcs DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAgs OxyAs OxyTs OxyTs OxyA
145	25209	25226	DES-0120	GCAaaggtcagaaacATC	ASO-0120	OxyGs OxyMCs OxyAs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAcs OxyAs OxyTs OxyMC
146	25616	25633	DES-0025	AATTtacagttcttTGTC	ASO-0025	OxyAs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyTs OxyMC

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
147	25966	25984	DES-0119	TtataaactccttgcTCTA	ASO-0119	OxyTs DNAts DNAas DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAts DNAgs DNAcs OxyTs OxyMCs OxyTs OxyA
148	26344	26359	DES-0024	AtaacgcccactGAGA	ASO-0024	OxyAs DNAts DNAas DNAas DNAmcs DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAcs DNAts OxyGs OxyAs OxyGs OxyA
149	26658	26674	DES-0118	TagcagatggggcACAA	ASO-0118	OxyTs DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyA
150	27085	27101	DES-0023	GagttgaagggaggtGC	ASO-0023	OxyGs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAts OxyGs OxyMC
151	27324	27340	DES-0117	CCcacaatgagactgGT	ASO-0117	OxyMCs OxyMCs DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAcs DNAts DNAgs OxyGs OxyT
152	27833	27849	DES-0022	CcaggcagtttcttATG	ASO-0022	OxyMCs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts DNAcs DNAts DNAts OxyAs OxyTs OxyG
153	28234	28251	DES-0116	ACTAaatgaacttccACA	ASO-0116	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyAs DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAcs OxyAs OxyMCs OxyA
154	28661	28678	DES-0021	TTAtaaagacaagagCCT	ASO-0021	OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAgs OxyMCs OxyMCs OxyT

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
155	28975	28991	DES-0115	CaggcgtctctggatGA	ASO-0115	OxyMCs DNAas DNAgs DNAgs DNAmcs DNAgs DNAts DNAcs DNAts DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAas DNAts OxyGs OxyA
156	28988	29005	DES-0020	TtaacagagccatccaGG	ASO-0020	OxyTs DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAas OxyGs OxyG
157	28992	29011	DES-0114	AagaagttaacagagccCATC	ASO-0114	OxyAs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAcs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
158	29003	29021	DES-0019	CcagttcctgaagaagTTA	ASO-0019	OxyMCs DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAgs OxyTs OxyTs OxyA
159	29004	29021	DES-0113	CCagttcctgaagaagTT	ASO-0113	OxyMCs OxyMCs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAgs OxyTs OxyT
160	29312	29330	DES-0018	TttctaaactctcaccCTG	ASO-0018	OxyTs DNAts DNAts DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyG
161	29758	29775	DES-0112	AATtactccacacttTCA	ASO-0112	OxyAs OxyAs OxyTs DNAts DNAas DNAcs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAcs DNAts DNAts OxyTs OxyMCs OxyA
162	30473	30490	DES-0017	GCattcctcagacaaaTC	ASO-0017	OxyGs OxyMCs DNAas DNAts DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAas

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
						OxyTs OxyMC
163	30866	30885	DES-0111	CagccagtaaatgttctcCA	ASO-0111	OxyMCs DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAts DNAts DNAcs DNAts DNAcs DNAcs OxyMCs OxyA
164	30876	30891	DES-0016	GTtcgtcagccagTAA	ASO-0016	OxyGs OxyTs DNAts DNAmcs DNAgs DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAas DNAgs OxyTs OxyAs OxyA
165	30879	30894	DES-0110	TtggttcgtcagcCAG	ASO-0110	OxyTs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAmcs DNAgs DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAcs OxyMCs OxyAs OxyG
166	30991	31006	DES-0015	CcagccgcagcttaTA	ASO-0015	OxyMCs DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAmcs DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAts DNAts DNAas OxyTs OxyA
167	31057	31073	DES-0109	TCcagggtggtgaacTG	ASO-0109	OxyTs OxyMCs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAcs OxyTs OxyG
168	31247	31264	DES-0014	GtgggcaggagaagggAC	ASO-0014	OxyGs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAgs OxyAs OxyMC
169	31631	31647	DES-0108	GTgccaaatcctagaCA	ASO-0108	OxyGs OxyTs DNAgs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAgs DNAas OxyMCs OxyA
170	32074	32090	DES-0013	AgtagccttctgacCAA	ASO-0013	OxyAs DNAgs DNAts DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAts DNAts DNAcs DNAts DNAgs DNAas DNAcs OxyMCs OxyAs OxyA

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
171	32492	32508	DES-0107	GAGTttggatcataGAA	ASO-0107	OxyGs OxyAs OxyGs OxyTs DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAas OxyGs OxyAs OxyA
172	32792	32808	DES-0012	AttgtgggttggaggGC	ASO-0012	OxyAs DNAts DNAts DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAgs OxyGs OxyMC
173	33121	33138	DES-0106	AGTGtttaagaagaAATG	ASO-0106	OxyAs OxyGs OxyTs OxyGs DNAts DNAts DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAas OxyAs OxyAs OxyTs OxyG
174	33604	33623	DES-0011	AAgagagaaggcagtgagAG	ASO-0011	OxyAs OxyAs DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAgs OxyAs OxyG
175	33627	33643	DES-0105	TagtgggcacagtttCC	ASO-0105	OxyTs DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyMC
176	33632	33649	DES-0010	TtctggtagtgggcacAG	ASO-0010	OxyTs DNAts DNAcs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAcs OxyAs OxyG
177	33709	33723	DES-0009	TcggtaatggccCC	ASO-0009	OxyTs DNAcs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAgs DNAcs DNAcs OxyMCs OxyMC
178	33709	33724	DES-0104	CtccggtaatggcCCC	ASO-0104	OxyMCs DNAts DNAcs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAs DNAas DNAts DNAgs DNAgs DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyMC
179	33710	33725	DES-	GctccggtaatggCCC	ASO-	OxyGs DNAcs DNAts DNAcs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES 号	具有设计的ASO	ASO 号	具有化学结构的ASO
			0008		0008	DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAgs OxyMCs OxyMCs OxyMC
180	33710	33724	DES-0103	CtccggtaatggcCC	ASO-0103	OxyMCs DNAts DNAcs DNAmcs DNAgs DNAgs DNAts DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAgs DNAcs OxyMCs OxyMC
181	33741	33758	DES-0102	GaactcagcccagtagAC	ASO-0102	OxyGs DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAgs OxyAs OxyMC
182	33742	33758	DES-0007	GaactcagcccagtaGA	ASO-0007	OxyGs DNAas DNAas DNAcs DNAts DNAcs DNAas DNAgs DNAcs DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAts DNAas OxyGs OxyA
183	33811	33827	DES-0101	TTAgtggaaggtgttGG	ASO-0101	OxyTs OxyTs OxyAs DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAts DNAts OxyGs OxyG
184	33901	33917	DES-0006	ACtggtgaggagttgTT	ASO-0006	OxyAs OxyMCs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAgs DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAgs DNAts DNAts DNAgs OxyTs OxyT
185	34010	34028	DES-0100	TgaaggaaagtaggagGGA	ASO-0100	OxyTs DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAas DNAgs OxyGs OxyGs OxyA
186	34127	34146	DES-0005	ACATgtatattatgaaggTA	ASO-0005	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAgs DNAts DNAas DNAts DNAas DNAts DNAts DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAgs OxyTs OxyA
187	34299	34316	DES-0099	TCtcctaagagcaaagCT	ASO-0099	OxyTs OxyMCs DNAts DNAcs DNAcs DNAts DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAcs DNAas DNAas DNAgs DNAgs OxyMCs OxyT

FIG.2(续)

SEQ ID No.	起始 (SEQ ID NO: 1)	终止 (SEQ ID NO: 1)	DES号	具有设计的ASO	ASO号	具有化学结构的ASO
188	34663	34678	DES-0004	GTaggtaggcgaggAG	ASO-0004	OxyGs OxyTs DNAas DNAgs DNAgs DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAmcs DNAgs DNAas DNAgs DNAgs OxyAs OxyG
189	34697	34715	DES-0098	CtggaaagaaggggctgTG	ASO-0098	OxyMCs DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAgs DNAcs DNAts DNAgs OxyTs OxyG
190	34824	34843	DES-0003	TGAAtggaagatacaaAACT	ASO-0003	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNAts DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAas OxyAs OxyAs OxyMCs OxyT
191	35009	35026	DES-0097	GttctccagggaagtgTA	ASO-0097	OxyGs DNAts DNAts DNAcs DNAts DNAcs DNAcs DNAas DNAgs DNAgs DNAgs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAgs OxyTs OxyA
192	35066	35082	DES-0002	TgacccctgattatTCA	ASO-0002	OxyTs DNAgs DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAts DNAgs DNAas DNAts DNAts DNAas DNAts OxyTs OxyMCs OxyA
193	35270	35289	DES-0096	TaataggcacacacccagAC	ASO-0096	OxyTs DNAas DNAas DNAts DNAas DNAgs DNAgs DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAas DNAgs OxyAs OxyMC

FIG.2(续)

ASO号	Angptl2/肌动蛋白mRNA (%UTC，SK-N-AS细胞，25 uM)	Angptl2/肌动蛋白mRNA (%UTC，SK-N-AS细胞，5 uM)
ASO-0001	47.74	54.41
ASO-0190	33.24	59.00
ASO-0095	73.48	91.60
ASO-0189	50.97	65.54
ASO-0094	12.89	19.06
ASO-0188	34.56	40.77
ASO-0093	38.06	57.01
ASO-0187	62.53	55.63
ASO-0092	34.64	49.90
ASO-0186	77.39	72.41
ASO-0091	53.72	60.38
ASO-0185	29.46	46.41
ASO-0090	40.50	45.37
ASO-0184	31.95	70.85
ASO-0089	36.96	43.24
ASO-0183	39.72	61.15
ASO-0088	16.13	25.86
ASO-0182	94.25	93.51
ASO-0087	54.07	58.66
ASO-0181	34.29	63.36
ASO-0180	58.76	71.68
ASO-0086	97.01	89.24
ASO-0179	75.27	75.23
ASO-0085	108.2	92.63
ASO-0084	79.12	96.56
ASO-0178	56.13	55.62
ASO-0083	78.94	77.91
ASO-0177	85.97	72.93
ASO-0081	88.18	73.60
ASO-0176	81.06	108.3
ASO-0082	82.35	71.47
ASO-0080	75.33	70.01
ASO-0175	47.34	59.85
ASO-0174	92.16	72.44
ASO-0079	18.72	32.35
ASO-0173	47.97	43.38
ASO-0078	57.28	53.32
ASO-0172	47.39	63.98
ASO-0077	56.46	63.23

FIG.3

ASO号	Angptl2/肌动蛋白mRNA (%UTC，SK-N-AS细胞，25 uM)	Angptl2/肌动蛋白mRNA (%UTC，SK-N-AS细胞，5 uM)
ASO-0171	69.62	58.66
ASO-0076	67.67	77.56
ASO-0170	45.34	50.97
ASO-0075	15.68	20.04
ASO-0169	57.70	67.37
ASO-0074	41.15	52.30
ASO-0168	75.89	84.04
ASO-0073	48.89	41.52
ASO-0167	47.92	51.97
ASO-0072	33.80	39.34
ASO-0166	72.30	86.22
ASO-0071	63.17	72.43
ASO-0165	44.00	58.62
ASO-0070	57.13	63.23
ASO-0164	44.28	52.20
ASO-0069	30.80	47.32
ASO-0163	56.52	60.64
ASO-0068	64.33	67.03
ASO-0162	42.56	50.37
ASO-0067	50.61	71.46
ASO-0161	97.28	71.76
ASO-0066	53.40	69.44
ASO-0160	96.85	102.2
ASO-0065	86.84	95.19
ASO-0159	92.09	119.0
ASO-0064	94.81	99.68
ASO-0158	100.5	102.7
ASO-0063	78.83	91.30
ASO-0157	75.07	78.56
ASO-0062	29.09	62.05
ASO-0156	38.02	50.75
ASO-0061	45.83	59.61
ASO-0155	103.3	78.90
ASO-0153	17.13	26.83
ASO-0060	25.33	42.55
ASO-0154	26.97	37.60
ASO-0059	36.06	54.50
ASO-0058	51.31	58.69
ASO-0152	18.91	30.18
ASO-0057	21.96	33.03
ASO-0151	32.72	44.69

FIG.3(续)

ASO号	Angptl2/肌动蛋白mRNA (%UTC，SK-N-AS细胞，25 uM)	Angptl2/肌动蛋白mRNA (%UTC，SK-N-AS细胞，5 uM)
ASO-0056	44.14	55.24
ASO-0150	24.81	29.98
ASO-0149	29.70	35.79
ASO-0054	22.18	29.35
ASO-0055	66.03	77.10
ASO-0053	14.11	26.25
ASO-0052	16.93	23.52
ASO-0148	46.08	55.76
ASO-0147	46.95	51.96
ASO-0051	13.86	22.36
ASO-0146	39.53	47.31
ASO-0050	12.52	18.31
ASO-0145	33.99	43.97
ASO-0144	17.65	24.76
ASO-0049	86.55	78.37
ASO-0143	36.05	41.11
ASO-0048	28.05	36.31
ASO-0142	14.92	24.14
ASO-0047	34.12	44.65
ASO-0141	51.18	60.60
ASO-0046	86.84	104.0
ASO-0140	54.18	54.00
ASO-0045	51.75	62.56
ASO-0139	59.30	70.87
ASO-0044	45.19	45.87
ASO-0138	68.51	78.14
ASO-0043	90.02	66.82
ASO-0137	15.72	20.36
ASO-0042	27.41	37.41
ASO-0136	41.08	50.67
ASO-0041	73.07	81.77
ASO-0135	48.34	39.81
ASO-0039	23.30	35.93
ASO-0134	32.60	40.35
ASO-0040	28.01	39.08
ASO-0132	11.20	12.59
ASO-0038	35.12	48.33
ASO-0133	16.16	23.72
ASO-0037	8.570	8.410
ASO-0131	32.53	37.34
ASO-0036	22.72	32.61

FIG.3(续)

ASO号	Angptl2/肌动蛋白mRNA (%UTC，SK-N-AS细胞，25 uM)	Angptl2/肌动蛋白mRNA (%UTC，SK-N-AS细胞，5 uM)
ASO-0130	60.03	65.08
ASO-0034	45.48	65.26
ASO-0035	47.35	63.47
ASO-0129	56.02	61.06
ASO-0128	56.02	61.06
ASO-0033	27.74	41.85
ASO-0127	90.48	90.36
ASO-0032	15.25	17.38
ASO-0126	25.51	38.23
ASO-0031	29.61	43.25
ASO-0125	69.25	73.11
ASO-0030	67.83	64.95
ASO-0124	76.06	88.45
ASO-0029	45.69	64.05
ASO-0123	68.56	69.35
ASO-0028	42.97	51.00
ASO-0122	21.25	29.49
ASO-0027	15.80	26.62
ASO-0121	17.53	33.07
ASO-0026	18.66	33.43
ASO-0120	62.34	71.24
ASO-0025	16.67	21.81
ASO-0119	57.58	66.78
ASO-0024	60.26	75.60
ASO-0118	87.56	77.10
ASO-0023	110.3	82.28
ASO-0117	69.62	69.83
ASO-0022	74.24	83.63
ASO-0116	35.05	55.37
ASO-0021	52.65	65.50
ASO-0115	89.42	82.63
ASO-0020	74.62	75.09
ASO-0114	54.24	57.89
ASO-0019	69.91	72.23
ASO-0113	83.28	83.69
ASO-0018	74.94	73.61
ASO-0112	38.41	44.32
ASO-0017	43.10	56.44
ASO-0111	62.05	57.21
ASO-0016	24.46	53.50
ASO-0110	34.99	50.88

FIG.3(续)

ASO号	Angptl2/肌动蛋白mRNA (%UTC，SK-N-AS细胞，25 uM)	Angptl2/肌动蛋白mRNA (%UTC，SK-N-AS细胞，5 uM)
ASO-0015	64.73	78.17
ASO-0109	76.81	74.94
ASO-0014	118.2	82.21
ASO-0108	31.84	45.52
ASO-0013	43.45	51.45
ASO-0107	34.15	58.83
ASO-0012	81.26	69.70
ASO-0106	45.19	58.35
ASO-0011	89.13	75.18
ASO-0105	63.64	78.84
ASO-0010	62.89	63.16
ASO-0009	48.20	66.00
ASO-0104	74.63	71.43
ASO-0103	84.41	105.0
ASO-0008	70.81	74.13
ASO-0102	82.55	104.7
ASO-0007	84.29	98.18
ASO-0101	37.22	48.91
ASO-0006	74.24	74.05
ASO-0100	83.51	89.37
ASO-0005	91.36	81.88
ASO-0099	47.07	62.78
ASO-0004	118.7	83.67
ASO-0098	69.59	61.24
ASO-0003	55.33	88.39
ASO-0097	42.29	52.63
ASO-0002	95.94	92.45
ASO-0096	56.72	72.79

FIG.3(续)

ASO号	SK-N-AS细胞中的IC50 (M)
ASO-0094	2.57E-07
ASO-0088	5.56E-07
ASO-0079	5.32E-07
ASO-0075	4.15E-07
ASO-0153	1.16E-06
ASO-0152	5.67E-07
ASO-0057	6.49E-07
ASO-0150	4.96E-07
ASO-0054	6.80E-07
ASO-0053	6.15E-07
ASO-0052	7.00E-07
ASO-0051	2.91E-07
ASO-0050	4.20E-07
ASO-0144	5.19E-07
ASO-0142	1.22E-06
ASO-0137	2.77E-07
ASO-0039	1.46E-06
ASO-0132	9.17E-08
ASO-0133	4.55E-07
ASO-0037	8.43E-08
ASO-0032	1.91E-07
ASO-0122	7.47E-07
ASO-0027	1.38E-06
ASO-0121	2.96E-06
ASO-0026	8.72E-07
ASO-0025	2.08E-07

FIG.4

ASO号	ANGPTL2/GAPDH (对照%)
ASO-0027	85
ASO-0037	79
ASO-0094	84
ASO-0079	80
ASO-0050	68
ASO-0150	18
ASO-0132	71

FIG.5