



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113646432 A

(43) 申请公布日 2021.11.12

(21) 申请号 202080022870.2

(22) 申请日 2020.01.21

(30) 优先权数据

62/795,665 2019.01.23 US

62/880,609 2019.07.30 US

62/902,683 2019.09.19 US

62/909,573 2019.10.02 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.09.21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/014373 2020.01.21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/154268 EN 2020.07.30

(71) 申请人 雷杰纳荣制药公司

地址 美国纽约

(72) 发明人 K·普拉文 C·舒尔曼

L·古尔斯基 T·T·多斯塔尔

G·阿贝卡西斯 A·巴拉斯

G·科波拉

(74) 专利代理机构 深圳永慧知识产权代理事务所(普通合伙) 44378

代理人 黄鑫

(51) Int.Cl.

G12N 15/113 (2006.01)

G07K 14/515 (2006.01)

G12Q 1/6827 (2006.01)

A61K 31/7088 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

权利要求书15页 说明书106页

序列表61页 附图28页

(54) 发明名称

用血管生成素样7 (ANGPTL7) 抑制剂治疗眼科疾病

(57) 摘要

本公开提供了治疗患有眼科疾病的患者的方法、鉴定发展眼科疾病的风险增加的受试者的方法、检测人血管生成素样7 (ANGPTL7) 变体核酸分子和变体多肽的方法、以及ANGPTL7变体核酸分子和变体多肽。

1. 一种治疗患有IOP升高的患者的方法,所述方法包括向所述患者施用血管生成素样7 (ANGPTL7) 抑制剂。

2. 一种治疗患有青光眼的患者的方法,所述方法包括向所述患者施用ANGPTL7抑制剂。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的方法,其中所述ANGPTL7抑制剂包括与ANGPTL7 mRNA杂交的反义核酸分子、小干扰RNA (siRNA) 或短发夹RNA (shRNA)。

4. 根据权利要求1或权利要求2所述的方法,其中所述ANGPTL7抑制剂包括Cas蛋白和与ANGPTL7基因组核酸分子内的向导RNA (gRNA) 识别序列杂交的gRNA。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述Cas蛋白是Cas9或Cpf1。

6. 根据权利要求4或权利要求5所述的方法,其中所述gRNA识别序列包含或接近对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:1的第4,291位、根据SEQ ID NO:1的第4,287位、根据SEQ ID NO:1的第4,243位、根据SEQ ID NO:1的第4,325位或根据SEQ ID NO:1的第4,336位。

7. 根据权利要求4至6中任一项所述的方法,其中所述gRNA识别序列位于距离对应于以下位置的位置约1000、500、400、300、200、100、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个核苷酸处:根据SEQ ID NO:1的第4,291位、根据SEQ ID NO:1的第4,287位、根据SEQ ID NO:1的第4,243位、根据SEQ ID NO:1的第4,325位、或根据SEQ ID NO:1的第4,336位。

8. 根据权利要求4至7中任一项所述的方法,其中原间隔序列邻近基序 (PAM) 序列在所述gRNA识别序列下游约2至6个核苷酸处。

9. 根据权利要求4至8中任一项所述的方法,其中所述gRNA包含约17至约23个核苷酸。

10. 根据权利要求4至8中任一项所述的方法,其中所述gRNA识别序列包含根据SEQ ID NO:13-131和144-165中任一个的核苷酸序列。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其还包括检测编码人ANGPTL7多肽的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子在来自所述患者的生物样品中的存在或不存在。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中当所述患者是ANGPTL7参考型时,还以标准剂量向所述患者施用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂。

13. 根据权利要求11所述的方法,其中当所述患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合时,还以等于或小于所述标准剂量的剂量向所述患者施用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂。

14. 根据权利要求11至13中任一项所述的方法,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是编码ANGPTL7 Gln175His、Arg177Stop、Trp188Stop、Lys192Gln、Phe161Ile、Arg340His、Arg220His、Asn302Lys或Arg220Cys的核酸分子。

15. 根据权利要求11至13中任一项所述的方法,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是编码ANGPTL7 Gln175His、Trp188Stop、Lys192Gln、Phe161Ile或Arg177Stop的核酸分子。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:具有包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列的基因组核酸分子;具有包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶的核苷酸序列的mRNA分子;或由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列。

17. 根据权利要求15所述的方法,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:

具有包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列的基因组核酸分子;具有包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶的核苷酸序列的mRNA分子;或由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列。

18. 根据权利要求15所述的方法,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:具有包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的基因组核酸分子;具有包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的mRNA分子;或由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列。

19. 根据权利要求15所述的方法,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:具有包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的基因组核酸分子;具有包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的mRNA分子;或由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列。

20. 根据权利要求15所述的方法,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:具有包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶的核苷酸序列的基因组核酸分子;具有包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶的核苷酸序列的mRNA分子;或由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶的核苷酸序列。

21. 根据权利要求11至20中任一项所述的方法,其中所述检测步骤在体外进行。

22. 根据权利要求11至16和21中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置,或其互补序列;所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置,或其互补序列;和/或所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置,或其互补序列;其中:当所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子;当所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子;以及当所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

23. 根据权利要求11至15、17和21中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置,或其互补序列;所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置,或其互补序列;和/或所述生物样品中的所述

ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置,或其互补序列;其中:当所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子;当所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子;以及当所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

24. 根据权利要求11至15、18和21中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置;所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置;和/或所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置;其中:当所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子;当所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子;以及当所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

25. 根据权利要求11至15、19和21中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置,或其互补序列;所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置,或其互补序列;和/或所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置,或其互补序列;其中:当所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子;当所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子;以及当所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

26. 根据权利要求11至15、20和21中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包含包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子

的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置;所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置;和/或所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置;其中:当所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子;当所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子;以及当所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

27. 根据权利要求11至16、21和22中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:a)使所述生物样品接触与以下分子的核苷酸序列的一部分杂交的引物:所述ANGPTL7基因组核酸分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置;所述ANGPTL7 mRNA分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置;和/或所述ANGPTL7 cDNA分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置;b)使所述引物延伸至少通过以下分子的核苷酸序列的位置:所述ANGPTL7基因组核酸分子,所述位置对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位;所述ANGPTL7 mRNA分子,所述位置对应于根据SEQ ID NO:5的第529位;和/或所述ANGPTL7 cDNA分子,所述位置对应于根据SEQ ID NO:8的第529位;以及c)确定所述引物的延伸产物是否包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶;在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶;和/或在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶。

28. 根据权利要求11至15、17、21和23中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:a)使所述生物样品接触与以下分子的核苷酸序列的一部分杂交的引物:所述ANGPTL7基因组核酸分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置;所述ANGPTL7 mRNA分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置;和/或所述ANGPTL7 cDNA分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置;b)使所述引物延伸至少通过以下分子的核苷酸序列的位置:所述ANGPTL7基因组核酸分子,所述位置对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位;所述ANGPTL7 mRNA分子,所述位置对应于根据SEQ ID NO:6的第525位;和/或所述ANGPTL7 cDNA分子,所述位置对应于根据SEQ ID NO:9的第525位;以及c)确定所述引物的延伸产物是否包含:在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶;在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶;和/或在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶。

29. 根据权利要求11至15、18、21和24中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:a)使所述生物样品接触与以下分子的核苷酸序列的一部分杂交的引物:所述ANGPTL7基因组核酸分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置;所述ANGPTL7 mRNA分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置;和/或所述ANGPTL7 cDNA分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置;b)使所述引物延伸

至少通过以下分子的核苷酸序列的位置:所述ANGPTL7基因组核酸分子,所述位置接近对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置;所述ANGPTL7 mRNA分子,所述位置接近对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置;和/或所述ANGPTL7 cDNA分子,所述位置接近对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置;c) 确定所述引物的延伸产物是否包含:在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤;在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤;和/或在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤。

30. 根据权利要求11至15、19、21和25中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:a) 使所述生物样品接触与以下分子的核苷酸序列的一部分杂交的引物:所述ANGPTL7基因组核酸分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置;所述ANGPTL7 mRNA分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置;和/或所述ANGPTL7 cDNA分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置;b) 使所述引物延伸至少通过以下分子的核苷酸序列的位置:所述ANGPTL7基因组核酸分子,所述位置接近对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置;所述ANGPTL7 mRNA分子,所述位置接近对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置;和/或所述ANGPTL7 cDNA分子,所述位置接近对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置;c) 确定所述引物的延伸产物是否包含:在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤;在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤;和/或在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤。

31. 根据权利要求11至15、20、21和26中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:a) 使所述生物样品接触与以下分子的核苷酸序列的一部分杂交的引物:所述ANGPTL7基因组核酸分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置;所述ANGPTL7 mRNA分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置;和/或所述ANGPTL7 cDNA分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置;b) 使所述引物延伸至少通过以下分子的核苷酸序列的位置:所述ANGPTL7基因组核酸分子,所述位置接近对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置;所述ANGPTL7 mRNA分子,所述位置接近对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置;和/或所述ANGPTL7 cDNA分子,所述位置接近对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置;c) 确定所述引物的延伸产物是否包含:在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶;在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶;和/或在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶。

32. 根据权利要求22至31中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括对所述整个核酸分子进行测序。

33. 根据权利要求11至16、21、22、27和32中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:a) 扩增编码所述人ANGPTL7多肽的所述核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;b) 用可检测标记来标记所述扩增的核酸分子;c) 使所述标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所述扩增的核酸分子的所述核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序

列;或在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;以及d)检测所述可检测标记。

34. 根据权利要求11至15、17、21、23、28和32中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:a) 扩增编码所述人ANGPTL7多肽的所述核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;b) 用可检测标记来标记所述扩增的核酸分子;c) 使所述标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所述扩增的核酸分子的所述核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;以及d) 检测所述可检测标记。

35. 根据权利要求11至15、18、21、24、29和32中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:a) 扩增编码所述人ANGPTL7多肽的所述核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤;在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤;或在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤;b) 用可检测标记来标记所述扩增的核酸分子;c) 使所述标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所述扩增的核酸分子的所述核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤;在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤;以及d) 检测所述可检测标记。

36. 根据权利要求11至15、19、21、25、30和32中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:a) 扩增编码所述人ANGPTL7多肽的所述核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤;在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤;或在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤;b) 用可检测标记来标记所述扩增的核酸分子;c) 使所述标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所述扩增的核酸分子的所述核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤;在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤;以及d) 检测所述可检测标记。

37. 根据权利要求11至15、20、21、26、31和32中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:a) 扩增编码所述人ANGPTL7多肽的所述核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶;在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶;或在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶;b) 用可检测标记来标记所述扩增的核酸分子;c) 使所述标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所述扩增的核酸分

子的所述核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶;在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶;以及d)检测所述可检测标记。

38.根据权利要求33至37中任一项所述的方法,其中所述样品中的所述核酸分子是mRNA,并且在所述扩增步骤之前将所述mRNA逆转录成cDNA。

39.根据权利要求11至16和21中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:使所述生物样品中的所述核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所述扩增的核酸分子的所述核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;以及检测所述可检测标记。

40.根据权利要求11至15、17和21中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:使所述生物样品中的所述核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所述扩增的核酸分子的所述核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;以及检测所述可检测标记。

41.根据权利要求11至15、18和21中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:使所述生物样品中的所述核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所述扩增的核酸分子的所述核酸序列的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤;在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤;以及检测所述可检测标记。

42.根据权利要求11至15、19和21中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:使所述生物样品中的所述核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所述扩增的核酸分子的所述核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤;在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤;以及检测所述可检测标记。

43.根据权利要求11至15、20和21中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括:使所述生物样品中的所述核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所述扩增的核酸分子的所述核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶;在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶;以及检测所述可检测标记。

44.一种用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂治疗患者的方法,其中所述患者患有眼科疾

病,所述方法包括以下步骤:

通过以下方式确定所述患者是否具有编码人血管生成素样7 (ANGPTL7) 多肽的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子:

从所述患者获得或已经获得生物样品;以及

对所述生物样品进行或已经进行基因分型测定法,以确定所述患者是否具有包含所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的基因型;并且

当所述患者是ANGPTL7参考型时,则以标准剂量向所述患者施用或继续施用治疗或抑制所述眼科疾病的所述治疗剂,以及向所述患者施用ANGPTL7抑制剂;并且

当所述患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合时,则以等于或小于标准剂量的量向所述患者施用或继续施用治疗或抑制所述眼科疾病的所述治疗剂,以及向所述患者施用ANGPTL7抑制剂;

其中具有编码所述人ANGPTL7多肽的所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的基因型的存在表明所述患者发展所述眼科疾病的风险降低。

45. 根据权利要求44所述的方法,其中所述患者是ANGPTL7参考型,并且以标准剂量向所述患者施用或继续施用治疗或抑制所述眼科疾病的所述治疗剂,并且施用ANGPTL7抑制剂。

46. 根据权利要求44所述的方法,其中所述患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合,并且以等于或小于标准剂量的量向所述患者施用或继续施用治疗或抑制所述眼科疾病的所述治疗剂,并且施用ANGPTL7抑制剂。

47. 根据权利要求44至46中任一项所述的方法,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是编码ANGPTL7 Gln175His、Arg177Stop、Trp188Stop、Lys192Gln、Phe161Ile、Arg340His、Arg220His、Asn302Lys或Arg220Cys的核酸分子。

48. 根据权利要求44至46中任一项所述的方法,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是编码ANGPTL7 Gln175His、Arg177Stop、Trp188Stop、Lys192Gln、Phe161Ile的核酸分子。

49. 根据权利要求44至48中任一项所述的方法,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:具有包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列的基因组核酸分子;具有包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶的核苷酸序列的mRNA分子;或由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列。

50. 根据权利要求44至48中任一项所述的方法,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:具有包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列的基因组核酸分子;具有包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶的核苷酸序列的mRNA分子;或由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列。

51. 根据权利要求44至48中任一项所述的方法,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:具有包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的基因组核酸分子;具有包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的mRNA分子;或由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包

含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列。

52. 根据权利要求44至48中任一项所述的方法,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:具有包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的基因组核酸分子;具有包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的mRNA分子;或由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列。

53. 根据权利要求44至48中任一项所述的方法,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:具有包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶的核苷酸序列的基因组核酸分子;具有包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶的核苷酸序列的mRNA分子;或由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶的核苷酸序列。

54. 根据权利要求44至49中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定法包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置,或其互补序列;所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置,或其互补序列;或所述生物样品中的由mRNA分子产生的所述ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置,或其互补序列;其中:当所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子;当所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子;以及当所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

55. 根据权利要求44至48和50中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定法包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置,或其互补序列;所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置,或其互补序列;或所述生物样品中的由mRNA分子产生的所述ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置,或其互补序列;其中:当所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子;当所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子;以及当所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子的所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

56. 根据权利要求44至48和51中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定法包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置;所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置;或所述生物样品中的由mRNA分子产生的所述ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置;其中:当所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子;当所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子;以及当所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

57. 根据权利要求44至48和52中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定法包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置,或其互补序列;所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置,或其互补序列;或所述生物样品中的由mRNA分子产生的所述ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置,或其互补序列;其中:当所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子;当所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子;以及当所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

58. 根据权利要求44至48和53中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定法包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置;所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置;或所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中所述测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置;其中:当所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子;当所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶时,则所

述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子;以及当所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子的所述测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶时,则所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

59. 根据权利要求44至49和54中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定法包括:a)使所述生物样品接触与以下分子的核苷酸序列的一部分杂交的引物:所述ANGPTL7基因组核酸分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置;所述ANGPTL7 mRNA分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置;或所述ANGPTL7 cDNA分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置;b)使所述引物延伸至少通过以下分子的核苷酸序列的位置:所述ANGPTL7基因组核酸分子,所述位置对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位;所述ANGPTL7 mRNA分子,所述位置对应于根据SEQ ID NO:5的第529位;或所述ANGPTL7 cDNA分子,所述位置对应于根据SEQ ID NO:8的第529位;以及c)确定所述引物的延伸产物是否包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶;在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶;或在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶。

60. 根据权利要求44至48、50和55中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定法包括:a)使所述生物样品接触与以下分子的核苷酸序列的一部分杂交的引物:所述ANGPTL7基因组核酸分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置;所述ANGPTL7 mRNA分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置;或所述ANGPTL7 cDNA分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置;b)使所述引物延伸至少通过以下分子的核苷酸序列的位置:所述ANGPTL7基因组核酸分子,所述位置对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位;所述ANGPTL7 mRNA分子,所述位置对应于根据SEQ ID NO:6的第525位;或所述ANGPTL7 cDNA分子,所述位置对应于根据SEQ ID NO:9的第525位;以及c)确定所述引物的延伸产物是否包含:在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶;在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶;或在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶。

61. 根据权利要求44至48、51和56中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定法包括:a)使所述生物样品接触与以下分子的核苷酸序列的一部分杂交的引物:所述ANGPTL7基因组核酸分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置;所述ANGPTL7 mRNA分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置;或所述ANGPTL7 cDNA分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置;b)使所述引物延伸至少通过以下分子的核苷酸序列的位置:所述ANGPTL7基因组核酸分子,所述位置接近对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置;所述ANGPTL7 mRNA分子,所述位置接近对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置;或所述ANGPTL7 cDNA分子,所述位置接近对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置;c)确定所述引物的延伸产物是否包含:在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤;在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤;或在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤。

62. 根据权利要求44至48、52和57中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定法包括:a)使所述生物样品接触与以下分子的核苷酸序列的一部分杂交的引物:所述ANGPTL7基

基因组核酸分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置;所述ANGPTL7 mRNA分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置;或所述ANGPTL7 cDNA分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置;b)使所述引物延伸至少通过以下分子的核苷酸序列的位置:所述ANGPTL7基因组核酸分子,所述位置接近对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置;所述ANGPTL7 mRNA分子,所述位置接近对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置;或所述ANGPTL7 cDNA分子,所述位置接近对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置;c)确定所述引物的延伸产物是否包含:在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤;在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤;或在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤。

63.根据权利要求44至48、53和58中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定法包括:a)使所述生物样品接触与以下分子的核苷酸序列的一部分杂交的引物:所述ANGPTL7基因组核酸分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置;所述ANGPTL7 mRNA分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置;或所述ANGPTL7 cDNA分子,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置;b)使所述引物延伸至少通过以下分子的核苷酸序列的位置:所述ANGPTL7基因组核酸分子,所述位置接近对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置;所述ANGPTL7 mRNA分子,所述位置接近对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置;或所述ANGPTL7 cDNA分子,所述位置接近对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置;c)确定所述引物的延伸产物是否包含:在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶;在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶;或在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶。

64.根据权利要求59至63中任一项所述的方法,其中所述检测步骤包括对所述整个核酸分子进行测序。

65.根据权利要求44至49、54、59和64中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定法包括:a)扩增编码所述人ANGPTL7多肽的所述核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;b)用可检测标记来标记所述扩增的核酸分子;c)使所述标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所述扩增的核酸分子的所述核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;以及d)检测所述可检测标记。

66.根据权利要求44至48、50、55、60和64中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定法包括:a)扩增编码所述人ANGPTL7多肽的所述核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;b)用可检测标记来标记所述扩增的核酸分子;c)使所述标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中所述改变特异

性探针包含在严格条件下与所述扩增的核酸分子的所述核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;以及d)检测所述可检测标记。

67. 根据权利要求44至48、51、56、61和64中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定法包括:a) 扩增编码所述人ANGPTL7多肽的所述核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;b) 用可检测标记来标记所述扩增的核酸分子;c) 使所述标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所述扩增的核酸分子的所述核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;以及d) 检测所述可检测标记。

68. 根据权利要求44至48、52、57、62和64中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定法包括:a) 扩增编码所述人ANGPTL7多肽的所述核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;b) 用可检测标记来标记所述扩增的核酸分子;c) 使所述标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所述扩增的核酸分子的所述核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;以及d) 检测所述可检测标记。

69. 根据权利要求44至48、53、58、63和64中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定法包括:a) 扩增编码所述人ANGPTL7多肽的所述核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;b) 用可检测标记来标记所述扩增的核酸分子;c) 使所述标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所述扩增的核酸分子的所述核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;以及d) 检测所述可检测标记。

70. 根据权利要求65至69中任一项所述的方法,其中所述样品中的所述核酸分子是

mRNA,并且在所述扩增步骤之前将所述mRNA逆转录成cDNA。

71. 根据权利要求44至49中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定法包括:使所述生物样品中的所述核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所述扩增的核酸分子的所述核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;以及检测所述可检测标记。

72. 根据权利要求44至48和50中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定法包括:使所述生物样品中的所述核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所述扩增的核酸分子的所述核苷酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的所述核苷酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;以及检测所述可检测标记。

73. 根据权利要求44至48和51中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定法包括所述扩增的核酸分子的所述核酸序列,所述扩增的核酸分子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤;以及检测所述可检测标记。

74. 根据权利要求44至48和52中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定法包括:使所述生物样品中的所述核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所述扩增的核酸分子的所述核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤;以及检测所述可检测标记。

75. 根据权利要求44至48和53中任一项所述的方法,其中所述基因分型测定法包括:使所述生物样品中的所述核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与所述扩增的核酸分子的所述核酸序列杂交的核苷酸序列,所述扩增的核酸分子的所述核酸序列包含:在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;或在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶;以及检测所述可检测标记。

76. 根据权利要求44至75中任一项所述的方法,其中所述核酸分子存在于从所述人受试者获得的细胞内。

77. 根据权利要求44至76中任一项所述的方法,其中所述ANGPTL7抑制剂包括与ANGPTL7 mRNA杂交的反义核酸分子、小干扰RNA(siRNA)或短发夹RNA(shRNA)。

78. 根据权利要求44至76中任一项所述的方法,其中所述ANGPTL7抑制剂包括Cas蛋白

和与ANGPTL7基因组核酸分子内的向导RNA (gRNA) 识别序列杂交的gRNA。

79. 根据权利要求78所述的方法, 其中所述Cas蛋白是Cas9或Cpf1。

80. 根据权利要求78或权利要求79所述的方法, 其中所述gRNA识别序列包含或接近对应于以下位置的位置: 根据SEQ ID NO:1的第4,291位、根据SEQ ID NO:1的第4,287位、根据SEQ ID NO:1的第4,243位、根据SEQ ID NO:1的第4,325位或根据SEQ ID NO:1的第4,336位。

81. 根据权利要求78至80中任一项所述的方法, 其中所述gRNA识别序列位于距离对应于以下位置的位置约1000、500、400、300、200、100、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个核苷酸处: 根据SEQ ID NO:1的第4,291位、根据SEQ ID NO:1的第4,287位、根据SEQ ID NO:1的第4,243位、根据SEQ ID NO:1的第4,325位或根据SEQ ID NO:1的第4,336位。

82. 根据权利要求78至81中任一项所述的方法, 其中原间隔序列邻近基序 (PAM) 序列在所述gRNA识别序列下游约2至6个核苷酸处。

83. 根据权利要求78至82中任一项所述的方法, 其中所述gRNA包含约17至约23个核苷酸。

84. 根据权利要求78至83中任一项所述的方法, 其中所述gRNA识别序列包含根据SEQ ID NO:13-131和144-165中任一个的核苷酸序列。

用血管生成素样7 (ANGPTL7) 抑制剂治疗眼科疾病

[0001] 序列表参考

[0002] 本申请包括作为文本文件电子提交的序列表,所述文本文件命名为18923801602SEQ,于2020年1月18日创建,大小为111千字节。该序列表以引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本公开一般涉及用血管生成素样7 (ANGPTL7) 抑制剂治疗患有眼科疾病的患者、鉴定发展眼科疾病的风险增加的受试者的方法、检测ANGPTL7变体核酸分子和变体多肽的方法、以及ANGPTL7变体核酸分子和ANGPTL7变体多肽。

背景技术

[0004] 青光眼是一系列损害眼睛视神经的病症,并且可导致部分视力丧失和失明。青光眼有若干类型,主要形式是开角型青光眼,其中眼内液体积聚并且使眼内压力(眼内压; IOP)增加至可能损害视神经的水平。在低眼压性或正常眼压性青光眼中,眼压正常的人会出现视神经损害和侧视变窄。在闭角型青光眼中,眼睛前部的液体不能正常排出,这可以导致眼压突然升高。在先天性青光眼中,儿童出生时眼睛有缺陷,这会减慢正常的液体排出。青光眼治疗包括药物治疗、激光小梁成形术和常规手术。虽然这些治疗可以挽救剩余的视力,但是它们并不能改善因青光眼而丧失的视力。

[0005] ANGPTL7是一种分泌型糖蛋白,在结构上与生长因子的血管生成素家族相关。ANGPTL7含有C端(纤维蛋白原样)和N末端(卷曲)结构域。ANGPTL7主要存在于角膜的基质层和小梁网的胞外基质中。

发明内容

[0006] 本公开提供了治疗患有IOP升高的患者的方法,所述方法包括向所述患者施用ANGPTL7抑制剂。

[0007] 本公开提供了治疗患有青光眼的患者的方法,所述方法包括向所述患者施用ANGPTL7抑制剂。

[0008] 在一些实施方案中,所述方法还包括检测编码人ANGPTL7多肽的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子在来自所述患者的生物样品中的存在或不存在。在一些实施方案中,所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:具有包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列的基因组核酸分子;具有包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶的核苷酸序列的mRNA分子;或由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列。在一些实施方案中,所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:具有包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列的基因组核酸分子;具有包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶的核苷酸序列

的mRNA分子;或由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列。在一些实施方案中,所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:具有包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的基因组核酸分子;具有包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的mRNA分子;或由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列。在一些实施方案中,所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:具有包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的基因组核酸分子;具有包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的mRNA分子;或由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列。在一些实施方案中,所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:具有包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶的核苷酸序列的基因组核酸分子;具有包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶的核苷酸序列的mRNA分子;或由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶的核苷酸序列。

[0009] 在一些实施方案中,所述检测步骤包括对所述生物样品中的所述ANGPTL7基因组核酸分子的所述核苷酸序列、所述生物样品中的所述ANGPTL7 mRNA分子的所述核苷酸序列或所述生物样品中的所述ANGPTL7 cDNA分子的所述核苷酸序列的至少一部分进行测序。

[0010] 在一些实施方案中,所述检测步骤包括:使所述生物样品中的所述核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,以及检测所述可检测标记。

[0011] 本公开还提供了用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂来治疗患者的方法,其中所述患者患有眼科疾病,所述方法包括以下步骤:确定所述患者是否具有编码人ANGPTL7多肽的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子,所述确定通过以下步骤进行:从所述患者获得或已经获得生物样品;以及对所述生物样品进行或已经进行基因分型测定法,以确定所述患者是否具有包含ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的基因型;并且当所述患者是ANGPTL7参考型时,则以标准剂量向所述患者施用或继续施用治疗或抑制所述眼科疾病的所述治疗剂,以及向所述患者施用ANGPTL7抑制剂;并且当所述患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合时,则以等于或小于标准剂量的量向所述患者施用或继续施用治疗或抑制所述眼科疾病的所述治疗剂,以及向所述患者施用ANGPTL7抑制剂;其中具有编码所述人ANGPTL7多肽的所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的基因型的存在表明所述患者发展所述眼科疾病的风险降低。

附图说明

[0012] 专利或申请文件含有至少一个以彩色绘制的附图。美国专利及商标局将根据要求和必要费用的支付来提供具有彩色附图的本专利或专利申请公开的副本。

[0013] 图1显示了曼哈顿图,该图描绘了在UKB和GHS研究的元分析中欧洲血统个体中的罕见($NAF < 0.01$)、蛋白质改变变体(包括预测会影响剪接的那些变体)与IOP的关联。显著性阈值: 1×10^{-5} (蓝线)和 5×10^{-8} (红线)。

[0014] 图2A-2F显示了在欧洲血统个体中ANGPTL7中的Gln175His(图2A、2C和2E)和

Arg177* (图2B、图2D和图2F) 变体与IOP和青光眼的关联;与IOP关联的影响以标准偏差单位衡量;使用BOLT-LMM来计算关联p值,并且根据年龄、年龄平方、性别、主要主成分,以及根据UKB、基因分型阵列和评估中心进行调整(图2A和2B);表示UK Biobank中跨基因型的Goldmann相关(IOPg)的箱线图(图2C和2D);与非携带者相比,Gln175His杂合和纯合携带者的中位数IOPg分别低0.8mmHg和4.1mmHg(图2C);与非携带者相比,Arg177*杂合携带者的IOPg低1.4mmHg(图2D);对于Gln175His和Arg177*的四个系列进行与青光眼的关联。GHS VCRome:Geisinger约60,000名个体,用VCRome捕获;GHS IDT:约85,000名个体,用IDT捕获;UKB:UK Biobank;MSSM: Mt. Sinai Medical School BioMe Biobank;MDCS: Malmo饮食和癌症研究(图2E和2F);AAF=替代等位基因频率。

[0015] 图3显示了欧洲血统个体中的ANGPTL7和IOP水平的错义和预测功能丧失(pLOF)变体。这些图表示在ANGPTL7中1个pLOF和6个错义变体携带者中的Goldmann相关IOP(双眼的平均值)水平,这些变体通过五种不同的算法预测为有害的,并且在UK Biobank的约150,000名个体中,有至少4名携带者的IOP测量值的外显子组序列数据是可获得的。全部34个pLOF和预测有害错义ANGPTL7变体携带者的中位数IOP水平(15.11mmHg)以红线表示,非变体携带者的中位数IOP(15.51mmHg)以蓝线表示。品红色菱形标示每种变体携带者的中位数IOP。图下方是IOP的中位数和四分位距,以及对于每种变体的青光眼病例和对照携带者的数量。

[0016] 图4A-4E显示了各物种眼组织中的ANGPTL7表达;基于RNA测序的表达水平(以每百万转录物度量,TPM)在人(图4A)和非洲绿猴(图4B)眼睛的角膜、小梁网(TM)和巩膜中以及C57BL/6J小鼠(图4C)的角膜、TM、巩膜、视神经和脉络膜/RPE中最高。原位杂交(RNAScope)显示了人(图4D)和鼠(图4E)眼睛的TM、角膜和巩膜中的ANGPTL7/Angpt17(红色)表达。DAPI染色(蓝色)对细胞核进行复染。RPE:视网膜色素上皮;CB:睫状体;SC:施莱姆氏管;CM:睫状肌;AC:前房;TM:小梁网;RGC:视网膜神经节细胞;INL:内核层;ONL:外核层。

[0017] 图5显示了通过定量PCR(qPCR)测量的来自三个单独人眼睛的三个人小梁网(hTM)原代细胞系中的地塞米松(DEX)诱导的基因表达变化;hTM细胞用DEX处理72小时,然后进行qPCR分析;DEX处理增加了三个HTM细胞系中的两个的ANGPTL7表达;Ctrl表示未经处理的细胞,EtOH表示乙醇处理;ata表示为两次重复的平均值±标准误差,单因素ANOVA,*p=0.01,**p=0.001,***p=0.0001。

[0018] 图6A显示了小鼠眼睛中mAngpt17水平的增加会使IOP增加。通过玻璃体内途径将鼠Angpt17(mAngpt17)蛋白注射至小鼠眼睛中并且随时间推移测量IOP。在初始下降后,与对照眼睛相比,Angpt17治疗的眼睛中的IOP升高。数据表示为平均值±SEM。

[0019] 图6B显示了小鼠眼睛中mAngpt17水平增加会使IOP增加。通过前房内途径将鼠Angpt17(mAngpt17)蛋白注射至小鼠眼睛中并且随时间推移测量IOP。在初始下降后,与对照眼睛相比,Angpt17治疗的眼睛中的IOP升高。数据表示为平均值±SEM。

[0020] 图7A显示了ANGPTL7中的Trp188*与两个群组中的非洲血统个体的IOP的关联;

[0021] 图7B显示了ANGPTL7中的Trp188*与两个群组中的非洲血统个体的青光眼的关联;

[0022] 图7C显示了ANGPTL7中的富含欧洲Arg177*和富含非洲Trp188*的pLOF变体针对IOP的元分析。Arg177*变体以标记为“EUR”的群组表示,该群组仅包括欧洲血统个体。Trp188*变体以标记为“AFR”的群组表示,该群组仅包括非洲血统个体。

[0023] 图7D显示了ANGPTL7中的富含欧洲Arg177*和富含非洲Trp188*的pLOF变体针对青光眼的元分析。Arg177*变体以标记为“EUR”的群组表示,该群组仅包括欧洲血统个体。Trp188*变体以标记为“AFR”的群组表示,该群组仅包括非洲血统个体。

[0024] 图8A和8B显示了两种ANGPTL7变体(Gln175His和Arg177Stop)在HEK293全细胞裂解物中的表达;图8C和图8D显示了与野生型ANGPTL7相比,在细胞上清液中观察到的Gln175His变体的急剧减少;图8E显示了不能分泌至上清液中的Arg177Stop变体。

[0025] 图9A显示了在HEK293转染后48小时ANGPTL7野生型和变体的RT-PCR分析。计算相对于GAPDH管家基因的表达值。

[0026] 图9B显示了蛋白质印迹,其显示了ANGPTL7野生型、ANGPTL7 Gln175His和ANGPTL7 Arg177*的胞内蛋白质水平。

[0027] 图9C显示了ELISA测定法,其显示了ANGPTL7野生型、ANGPTL7 Gln175His和ANGPTL7 Arg177*的胞内蛋白质水平。对于定量,每种细胞裂解物都以1:1,000稀释。

[0028] 图9D显示了蛋白质印迹,所述蛋白质印迹显示了ANGPTL7野生型、ANGPTL7 Gln175His和ANGPTL7 Arg177*的胞外蛋白质水平。对三个独立的生物学重复进行重复分析。

[0029] 图9E显示了ELISA测定法,其显示了ANGPTL7野生型、ANGPTL7 Gln175His和ANGPTL7 Arg177*的胞外蛋白质水平。对于定量,每种上清液都以1:10,000稀释。对三个独立的生物学重复进行重复蛋白质印迹和ELISA分析。对技术重复(n=3)运行RT-PCR和ELISA分析。

具体实施方式

[0030] 与本公开的各方面相关的各种术语在整个说明书和权利要求书中使用。除非另外指示,否则此类术语将被赋予其在本领域中的普通含义。其他特别定义的术语应以与本文提供的定义一致的方式解释。

[0031] 除非另外明确说明,否则决不意图将本文陈述的任何方法或方面解释为要求以特定顺序执行其步骤。因此,在权利要求书或说明书中,当方法权利要求没有确切地说明步骤是限于特定顺序时,在任何方面决非意图推断顺序。这适用于任何可能的非表达的解释基础,包括关于步骤或操作流程的布置的逻辑问题,来源于语法组织或标点符号的普通含义,或本说明书描述的方面的数量或类型。

[0032] 除非上下文另外明确指出,否则如本文所用,单数形式“一个(种)(a/an)”和“所述(the)”包括复数个指代对象。

[0033] 如本文所用,术语“受试者”和“患者”可互换使用。受试者可以包括任何动物,包括哺乳动物。哺乳动物包括但不限于农场动物(例如,马、奶牛、猪)、伴侣动物(例如,狗、猫)、实验室动物(例如,小鼠、大鼠、兔)和非人灵长类动物。在一些实施方案中,受试者是人。

[0034] 如本文所用,“核酸”、“核酸分子”、“核酸序列”“多核苷酸”或“寡核苷酸”可以包括任何长度的核苷酸的聚合形式,可以包括DNA和/或RNA,并且可以是单链的、双链的或多链的。核酸的一条链还是指其互补序列。

[0035] 如本文所用,在特定实施方案中,根据需要,术语“包括”可以替换为“由……组成”或“基本上由……组成”。

[0036] “分离的”核酸分子是处于不同于其天然环境的条件下的多核苷酸,例如与血液和动物组织分离的多核苷酸。在优选的形式中,分离的核酸分子基本上不含其他多核苷酸,特别是动物来源的其他多核苷酸。以高度纯化形式(即纯度大于95%,更优选地纯度大于99%)提供核酸分子是优选的。当在上下文中使用时,术语“分离的”不排除以替代物理形式(诸如二聚体或替代的磷酸化或衍生形式)存在的相同的核酸分子。

[0037] ANGPTL7基因的某些变异与人受试者发展眼科疾病(诸如IOP升高和青光眼)的风险降低相关。例如,已经观察到将人ANGPTL7参考型(参见,SEQ ID NO:1)中的第4,291位胞嘧啶核苷酸改变为胸腺嘧啶或者将人ANGPTL7参考型(参见,SEQ ID NO:1)中的第4,287位鸟嘌呤核苷酸改变为胸腺嘧啶的遗传变异表明,具有这种改变的人可能发展眼科疾病(诸如IOP升高和青光眼)的风险降低。总之,本文所述的遗传分析表明ANGPTL7基因中的特定变体与发展眼科疾病(诸如IOP升高和青光眼)的风险降低相关。因此,可以对具有发展眼科疾病(诸如IOP升高和青光眼)的风险增加的作为ANGPTL7参考型的人受试者进行治疗,从而预防眼科疾病、减轻其症状和/或抑制症状的发展。因此,本公开提供了分离的ANGPTL7变体基因组核酸分子、变体mRNA分子和变体cDNA分子。另外,本公开提供了利用受试者中此类变体的鉴定来鉴定此类发展眼科疾病(诸如IOP升高和青光眼)的受试者或进行风险分层,或者将受试者诊断为发展眼科疾病(诸如IOP升高和青光眼)的风险增加,从而可以相应地治疗处于风险中的受试者或患有活动性疾病的受试者的方法。因此,本文提供了被发现与发展眼科疾病(诸如IOP升高和青光眼)的风险降低相关的ANGPTL7功能丧失变体核酸分子。

[0038] 出于本公开的目的,任何特定的人都可以归类为具有以下三种ANGPTL7基因型之一:i) ANGPTL7参考型;ii) 对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合,和iii) 对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为纯合。处于ANGPTL7参考型类别中的人不具有ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的拷贝。处于对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合的类别中的人具有ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的单个拷贝。ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是编码具有部分功能丧失、完全功能丧失、预测的部分功能丧失或预测的完全功能丧失的ANGPTL7多肽的任何ANGPTL7核酸分子(诸如,基因组核酸分子、mRNA分子或由mRNA分子产生的cDNA分子)。具有部分功能丧失(或预测的部分功能丧失)的ANGPTL7多肽的人是ANGPTL7亚等位基因的。ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子被认为是编码ANGPTL7 Gln175His、Arg177Stop、Lys192Gln、Phe161Ile、Trp188Stop、Arg340His、Arg220His、Asn302Lys或Arg220Cys的任何核酸分子。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Gln175His、Arg177Stop、Lys192Gln、Phe161Ile或Trp188Stop。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Gln175His、Arg177Stop、Trp188Stop、Lys192Gln或Phe161Ile。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Gln175His、Trp188Stop或Arg177Stop。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Gln175His。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Arg177Stop。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Trp188Stop。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Lys192Gln。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Phe161Ile。对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为纯合的类别中的人具有两个拷贝的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子。

[0039] 对于被基因分型或确定为ANGPTL7参考型的人受试者或患者,此类人受试者或患者发展眼科疾病的风险增加,诸如IOP升高、青光眼前期、青光眼和角膜滞后量减少。对于被基因分型或确定为ANGPTL7参考型或对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合的人受试者或患者,此类人受试者或患者可以用ANGPTL7抑制剂来治疗。

[0040] 本公开提供了治疗患有青光眼的患者的方法,所述方法包括向所述患者施用ANGPTL7抑制剂。在一些实施方案中,青光眼是原发性开角型青光眼、闭角型青光眼、正常眼压性青光眼、先天性青光眼、新生血管性青光眼、类固醇诱发的青光眼或与眼外伤相关的青光眼。

[0041] 本公开还提供了治疗患有IOP升高的患者的方法,所述方法包括向所述患者施用ANGPTL7抑制剂。在一些实施方案中,IOP升高是角膜补偿IOP (IOPcc) 或Goldmann相关IOP (IOPg)。

[0042] 本公开还提供了治疗患有青光眼前期的患者的方法,所述方法包括向所述患者施用ANGPTL7抑制剂。

[0043] 本公开还提供了治疗患有角膜滞后量减少的患者的方法,所述方法包括向所述患者施用ANGPTL7抑制剂。

[0044] 在一些实施方案中,ANGPTL7抑制剂包括反义分子。反义分子的实例包括但不限于反义核酸分子、小干扰RNA (siRNA) 和短发夹RNA (shRNA)。此类反义分子可以被设计为靶向ANGPTL7 mRNA的任何区域。在一些实施方案中,反义RNA、siRNA或shRNA与ANGPTL7基因组核酸分子或mRNA分子内的序列杂交并且降低受试者细胞中的ANGPTL7多肽的表达。在一些实施方案中,ANGPTL7抑制剂包括与ANGPTL7基因组核酸分子或mRNA分子杂交并且降低受试者细胞中的ANGPTL7多肽的表达的反义RNA。在一些实施方案中,ANGPTL7抑制剂包括与ANGPTL7基因组核酸分子或mRNA分子杂交并且降低受试者细胞中的ANGPTL7多肽的表达的siRNA。在一些实施方案中,ANGPTL7抑制剂包括与ANGPTL7基因组核酸分子或mRNA分子杂交并且降低受试者细胞中的ANGPTL7多肽的表达的shRNA。

[0045] 在一些实施方案中,ANGPTL7抑制剂包括在一个或多个识别序列处诱导一个或多个切口或双链断裂的核酸酶剂或者结合至ANGPTL7基因组核酸分子内的识别序列的DNA结合蛋白。识别序列可以位于ANGPTL7基因的编码区内,或影响基因表达的调节区内。DNA结合蛋白或核酸酶剂的识别序列可以位于内含子、外显子、启动子、增强子、调节区或任何非蛋白编码区中。识别序列可以包含或接近ANGPTL7基因的起始密码子。例如,识别序列可位于距离起始密码子约10、20、30、40、50、100、200、300、400、500或1,000个核苷酸处。又如,可以使用两种或更多种核酸酶剂,每种核酸酶剂靶向包含或接近起始密码子的核酸酶识别序列。又如,可以使用两种核酸酶剂,一种核酸酶剂靶向包含或接近起始密码子的核酸酶识别序列,另一种核酸酶剂靶向包含或接近终止密码子的核酸酶识别序列,其中核酸酶剂的切割可以导致两个核酸酶识别序列之间的编码区的缺失。可以在本文公开的方法和组合物中使用诱导切口或双链断裂成所期望的识别序列的任何核酸酶剂。结合至所期望的识别序列的任何DNA结合蛋白均可以用于本文公开的方法和组合物。

[0046] 适用于本文的核酸酶剂和DNA结合蛋白包括但不限于锌指蛋白或锌指核酸酶 (ZFN) 对、转录激活因子样效应物 (TALE) 蛋白或转录激活因子样效应物核酸酶 (TALEN)、或成簇规律间隔短回文重复序列 (CRISPR) /CRISPR相关 (Cas) 系统。识别序列的长度可以变

化,并且包括例如对于锌指蛋白或ZFN对为约30-36bp(即,对于每个ZFN为约15-18bp)、对于TALE蛋白或TALEN为约36bp、以及对于CRISPR/Cas向导RNA为约20bp的识别序列。

[0047] 在一些实施方案中,CRISPR/Cas系统可以用于修饰细胞内的ANGPTL7基因组核酸分子。本文公开的方法和组合物可以通过利用用于ANGPTL7核酸分子的定点切割的CRISPR复合物(包含与Cas蛋白复合的向导RNA(gRNA))来使用CRISPR-Cas系统。

[0048] Cas蛋白通常包含至少一个可以与gRNA相互作用的RNA识别或结合结构域。Cas蛋白还可以包含核酸酶结构域(例如,DNA酶或RNA酶结构域)、DNA结合结构域、解旋酶结构域、蛋白质-蛋白质相互作用结构域、二聚化结构域和其他结构域。合适的Cas蛋白包括例如野生型Cas9蛋白和野生型Cpf1蛋白(例如,FnCpf1)。Cas蛋白可以具有完全切割活性,以在ANGPTL7基因组核酸分子中产生双链断裂,或者它可以是在ANGPTL7基因组核酸分子中产生单链断裂的切口酶。Cas蛋白的其他实例包括但不限于Cas1、Cas1B、Cas2、Cas3、Cas4、Cas5、Cas5e(CasD)、Cas6、Cas6e、Cas6f、Cas7、Cas8a1、Cas8a2、Cas8b、Cas8c、Cas9(Csn1或Csx12)、Cas10、Cas10d、CasF、CasG、CasH、Csy1、Csy2、Csy3、Cse1(CasA)、Cse2(CasB)、Cse3(CasE)、Cse4(CasC)、Csc1、Csc2、Csa5、Csn2、Csm2、Csm3、Csm4、Csm5、Csm6、Cmr1、Cmr3、Cmr4、Cmr5、Cmr6、Csb1、Csb2、Csb3、Csx17、Csx14、Csx10、Csx16、CsaX、Csx3、Csx1、Csx15、Csf1、Csf2、Csf3、Csf4和Cu1966以及它们的同系物或修饰形式。Cas蛋白也可以与异源性多肽可操作地连接作为融合蛋白。例如,Cas蛋白可以融合至切割结构域、表观遗传修饰结构域、转录活化结构域或转录抑制结构域。Cas蛋白可以以任何形式提供。例如,Cas蛋白可以以蛋白质形式(诸如与gRNA复合的Cas蛋白)提供。或者,Cas蛋白可以以编码Cas蛋白的核酸分子(诸如RNA或DNA)形式提供。

[0049] 在一些实施方案中,ANGPTL7基因组核酸分子的靶向遗传修饰可以通过使细胞与Cas蛋白和一种或多种gRNA接触来产生,所述一种或多种gRNA与ANGPTL7基因组核酸分子中的靶基因组基因座内的一种或多种gRNA识别序列杂交。例如,gRNA识别序列可以位于SEQ ID NO:1的区域中。在一些实施方案中,gRNA识别序列包含或接近对应于根据SEQ ID NO:1的第4,291位、根据SEQ ID NO:1的第4,287位、根据SEQ ID NO:1的第4,243位、根据SEQ ID NO:1的第4,325位或根据SEQ ID NO:1的第4,336位的位置。例如,gRNA识别序列可以位于距离对应于根据SEQ ID NO:1的第4,291位的位置约1000、500、400、300、200、100、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个核苷酸处。gRNA识别序列可以位于距离对应于根据SEQ ID NO:1的第4,287位的位置约1000、500、400、300、200、100、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个核苷酸处。gRNA识别序列可以位于距离对应于根据SEQ ID NO:1的第4,243位的位置约1000、500、400、300、200、100、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个核苷酸处。gRNA识别序列可以位于距离对应于根据SEQ ID NO:1的第4,325位的位置约1000、500、400、300、200、100、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个核苷酸处。gRNA识别序列可以位于距离对应于根据SEQ ID NO:1的第4,336位的位置约1000、500、400、300、200、100、50、45、40、35、30、25、20、15、10或5个核苷酸处。还如,gRNA识别序列可以包含或接近ANGPTL7基因组核酸分子的起始密码子或ANGPTL7基因组核酸分子的终止密码子。例如,gRNA识别序列可位于距离起始密码子或终止密码子的约10、20、30、40、50、100、200、300、400、500或1,000个核苷酸处。

[0050] ANGPTL7基因组核酸分子中的靶基因组基因座内的gRNA识别序列位于原间隔序列邻近基序(PAM)序列附近,所述原间隔序列邻近基序序列是紧接着Cas9核酸酶靶向的DNA序

列之后的2-6个碱基对DNA序列。经典PAM是序列5'-NGG-3'，其中“N”是任何核碱基，其后是两个鸟嘌呤（“G”）核碱基。gRNA可以将Cas9运输至基因组中的任何位置以进行基因编辑，但是除了Cas9识别PAM的位点外，任何位点都不能进行编辑。此外，5'-NGA-3'可以是一种针对人细胞的高效非经典PAM。通常，PAM是gRNA靶向的DNA序列下游的约2-6个核苷酸。PAM可以侧接gRNA识别序列。在一些实施方案中，gRNA识别序列可以侧接在PAM的3'-末端上。在一些实施方案中，gRNA识别序列可以侧接在PAM的5'-末端上。例如，Cas蛋白的切割位点可以是PAM序列上游或下游的约1至约10、约2至约5个碱基对或三个碱基对。在一些实施方案中（诸如当使用来自酿脓链球菌（*S. pyogenes*）的Cas9或密切相关的Cas9时），非互补链的PAM序列可以是5'-NGG-3'，其中N是任何DNA核苷酸，并且紧接靶标DNA的非互补链的gRNA识别序列的3'。因此，互补链的PAM序列将是5'-CCN-3'，其中N是任何DNA核苷酸，并且紧接靶标DNA的互补链的gRNA识别序列的5'。

[0051] gRNA是一种结合至Cas蛋白并且将Cas蛋白靶向至ANGPTL7基因组核酸分子内的特定位置的RNA分子。一种示例性gRNA是有效指导Cas酶结合至或切割ANGPTL7基因组核酸分子的gRNA，其中gRNA包含与ANGPTL7基因组核酸分子内的gRNA识别序列杂交的DNA靶向区段，所述gRNA识别序列包含或接近对应于根据SEQ ID NO:1的第4,291位的位置，或包含或接近对应于根据SEQ ID NO:1的第4,287位的位置，或包含或接近对应于根据SEQ ID NO:1的第4,243位的位置，或包含或接近对应于根据SEQ ID NO:1的第4,325位的位置，或包含或接近对应于根据SEQ ID NO:1的第4,336位的位置。例如，可以选择与如下gRNA识别序列杂交的gRNA，所述gRNA识别序列位于距离对应于根据SEQ ID NO:1的第4,291位的位置约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、100、200、300、400、500或1,000个核苷酸处。还可以选择与如下gRNA识别序列杂交的gRNA，所述gRNA识别序列位于距离对应于根据SEQ ID NO:1的第4,287位的位置约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、100、200、300、400、500或1,000个核苷酸处。还可以选择与如下gRNA识别序列杂交的gRNA，所述gRNA识别序列位于距离对应于根据SEQ ID NO:1的第4,243位的位置约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、100、200、300、400、500或1,000个核苷酸处。还可以选择与如下gRNA识别序列杂交的gRNA，所述gRNA识别序列位于距离对应于根据SEQ ID NO:1的第4,325位的位置约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、100、200、300、400、500或1,000个核苷酸处。还可以选择与如下gRNA识别序列杂交的gRNA，所述gRNA识别序列位于距离对应于根据SEQ ID NO:1的第4,336位的位置约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、100、200、300、400、500或1,000个核苷酸处。其他示例性gRNA包含与ANGPTL7基因组核酸分子内的gRNA识别序列杂交的DNA靶向区段，所述gRNA识别序列位于SEQ ID NO:1的区域中。其他示例性gRNA包含与ANGPTL7基因组核酸分子内的gRNA识别序列杂交的DNA靶向区段，所述gRNA识别序列包含或接近起始密码子或终止密码子。例如，可以选择与如下gRNA识别序列杂交的gRNA，所述gRNA识别序列位于距离起始密码子约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、100、200、300、400、500或1,000个核苷酸处，或位于距离起始密码子或终止密码子约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、100、200、300、400、500或1,000个核苷酸处。gRNA的设计和合成描述于例如Mali等人，*Science*，2013，339，823-826；Jinek等人，*Science*，2012，337，816-821；Hwang等人，*Nat. Biotechnol.*，2013，31，227-229；Jiang等人，*Nat. Biotechnol.*，2013，31，233-239；和Cong等人，*Science*，2013，339，819-823中。合适的gRNA可以包含约17至约23个核苷酸、约18至约22个核苷酸或约19至约21个核苷酸。在一些

实施方案中,gRNA可以包含20个核苷酸。

[0052] 人ANGPTL7参考型基因的合适的gRNA识别序列的实例在SEQ ID NO:13-131和144-165中列出(参见表1-9)。

[0053] 表1:ANGPTL7 Arg177Stop变异附近的向导RNA识别序列

链	向导 RNA 识别序列	SEQ ID NO:	
+	CTGCAGGGACAGGAACAGGTTGG	13	
+	CAGAGTATCCCCTCTGCTTCAGG	14	
+	GGCTCTGCAGGGACAGGAACAGG	15	
+	GCTTCAGGTGTTCTGTGACATGG	16	
+	TGCAGGGACAGGAACAGGTTGGG	17	
+	TCTACTGGCTCTGCAGGGACAGG	18	
-	CCTTCTACCGGGACTGGAAGCAG	19	
[0054]	-	CCGTGGGGACTTCTGGCTGGGGA	20
-	CCGGGACTGGAAGCAGTACAAGC	21	
-	CCTTGTCTCCTTCTACCGGGACT	22	
-	CCACCGGCTCTCCAGACAGCCAA	23	
-	CCGGCTCTCCAGACAGCCAACCC	24	
+	TGGAGACTTCAGGCGGAGGCTGG	25	
+	TGTGACATGGAGACTTCAGGCGG	26	
+	TTCTGTGACATGGAGACTTCAGG	27	
+	GACATGGAGACTTCAGGCGGAGG	28	
-	CCATGACTGGACCAGTGCCACCA	29	
-	CCCGGCTGCGTGTAGAGATGGAG	30	
-	CCGGCTGCGTGTAGAGATGGAGG	31	
[0055]	-	CCAACCCGGCTGCGTGTAGAGAT	32
-	CCAGGGGCCCATGACTGGACCA	33	
-	CCCATGACTGGACCAGTGCCAC	34	

[0056] 表2:ANGPTL7 Gln175His变异附近的向导RNA识别序列

链	向导RNA识别序列	SEQ ID NO:
-	CTGCTTCCAGTCCCAGTAGAAGG	35
+	TTGTCTCCTTCTACCGGGACTGG	36
+	GCGGGAGTGACACATCTACTGG	37
+	GGACTGGAAGCAGTACAAGCAGG	38
+	GACATGGAGACTTCAGGCGGAGG	28
+	GTGGCCTTGTCTCCTTCTACCGG	39
+	TGGAGACTTCAGGCGGAGGCTGG	25
-	TACTCTGGTGAGGGACTTGCAGG	40
-	ACTCTGGTGAGGGACTTGCAGGG	41
-	GCTTGTACTGCTTCCAGTCCCGG	42
-	AGTCCCAGTAGAAGGAGACAAGG	43
+	CACACATCTACTGGCTCTGCAGG	44
-	CAAGGCCACTTTTTTCGTCTATGG	45

+	GACTGGAAGCAGTACAAGCAGGG	46
-	GCAGAGGGGATACTCTGGTGAGG	47
+	CAGAGTATCCCCCTCTGCTTCAGG	14
+	TTCTGTGACATGGAGACTTCAGG	27
-	CTCTGGTGAGGGACTTGCAGGGG	48
-	CAGAGGGGATACTCTGGTGAGGG	49
-	ACTTTTTTCGTCTATGGATGATGG	50
+	TGGCCTTGTCTCCTTCTACCGGG	51
+	AAGCAGTACAAGCAGGGCTTTGG	52
+	GCTTCAGGTGTTCTGTGACATGG	16
-	CTGAAGCAGAGGGGATACTCTGG	53
-	TCACAGAACACCTGAAGCAGAGG	54
+	ACACATCTACTGGCTCTGCAGGG	55
+	ATCATCCATAGACGAAAAAGTGG	56
+	TGTGACATGGAGACTTCAGGCGG	26
+	TCTACTGGCTCTGCAGGGACAGG	18

[0058] 表3:ANGPTL7 Arg220His变异附近的向导RNA识别序列

链	向导 RNA 识别序列	SEQ ID NO:
+	ATGACCGCGTACAACCTCCGGGGG	57
+	CATGACCGCGTACAACCTCCGGGG	58
-	GGCACCCCCGGAGTTGTACGCGG	59
-	GAGTTGTACGCGGTCATGTGTGG	60
+	ACATGACCGCGTACAACCTCCGGG	61
+	CACATGACCGCGTACAACCTCCGG	62

[0059]

-	TTGTACGCGGTCATGTGTGGTGG	63
+	TTGTCTCCTTCTACCGGGACTGG	36
-	CTGCTTCCAGTCCCGGTAGAAGG	35
+	TGGGGAACGAACACATCCACCGG	64
+	GGAAGCAGTACAAGCAGG	38
-	GGTGGCACTGGTCCAGTCATGGG	65
-	CAGAATAGGAATGGCACCCCCGG	66
-	GTGGCACTGGTCCAGTCATGGGG	67
-	GCGGTCATGTGTGGTGGCACTGG	68
-	TGGTGGCACTGGTCCAGTCATGG	69
+	GTGGCCTTGTCTCCTTCTACCGG	39
+	GCAGCATCCGTGGGGACTTCTGG	70
+	CATCCGTGGGGACTTCTGGCTGG	71
-	GCTTGTACTGCTTCCAGTCCCGG	42
-	AGTCCCGGTAGAAGGAGACAAGG	43
+	GGCTCTCCAGACAGCCAACCCGG	72
+	ATCCGTGGGGACTTCTGGCTGGG	73
+	GACTGGAAGCAGTACAAGCAGGG	46
-	TTGGCTGTCTGGAGAGCCGGTGG	74
-	TGGTCCAGTCATGGGGCCCCCTGG	75
-	GATTTGTCTTGAATCAGAATAGG	76
+	AACCCGGCTGCATGTAGAGATGG	77
-	CTCCATCTCTACATGCAGCCGGG	78
+	TGGCCTTGTCTCCTTCTACCGGG	51
+	AAGCAGTACAAGCAGGGCTTTGG	52
+	TAGAGATGGAGGTAAGCACAAGG	79
+	TCCGTGGGGACTTCTGGCTGGGG	80

[0061] 表4:ANGPTL7 Arg220Cys变异附近的向导RNA识别序列

链	向导 RNA 识别序列	SEQ ID NO:
+	ATGACCGCGTACAACCTCCGGGGG	57
+	CATGACCGCGTACAACCTCCGGGG	58
-	GGCACCCCCGGAGTTGTACGCGG	59
-	GAGTTGTACGCGGTCATGTGTGG	60
+	ACATGACCGCGTACAACCTCCGGG	61
+	CACATGACCGCGTACAACCTCCGG	62
-	TTGTACGCGGTCATGTGTGGTGG	63
+	TTGTCTCCTTCTACCGGGACTGG	36
-	CTGCTTCCAGTCCCGGTAGAAGG	35
+	TGGGGAACGAACACATCCACCGG	64
+	GGAAGCAGTACAAGCAGG	38
-	GGTGGCACTGGTCCAGTCATGGG	65
-	CAGAATAGGAATGGCACCCCCGG	66
-	GTGGCACTGGTCCAGTCATGGGG	67
-	GCGGTCATGTGTGGTGGCACTGG	68
-	TGGTGGCACTGGTCCAGTCATGG	69
+	CATCCGTGGGGACTTCTGGCTGG	71

	+	GCAGCATCCGTGGGGACTTCTGG	70
	+	GTGGCCTTGTCTCCTTCTACCGG	39
	-	GCTTGTACTGCTTCCAGTCCCGG	42
	+	GGCTCTCCAGACAGCCAACCCGG	72
	-	AGTCCCGGTAGAAGGAGACAAGG	43
	+	ATCCGTGGGGACTTCTGGCTGGG	73
	+	GACTGGAAGCAGTACAAGCAGGG	46
[0063]	-	TGGTCCAGTCATGGGGCCCCTGG	75
	-	TTGGCTGTCTGGAGAGCCGGTGG	74
	-	GATTTGTCTTGAATCAGAATAGG	76
	-	ATCTCTACACACAGCCGGGTTGG	81
	+	AAGCAGTACAAGCAGGGCTTTGG	52
	+	TGGCCTTGTCTCCTTCTACCGGG	51
	+	TAGAGATGGAGGTAAGCACAAGG	79
	+	TCCGTGGGGACTTCTGGCTGGGG	80
	+	AACCCGGCTGTGTGTAGAGATGG	82
	-	CCTCCATCTCTACACACAGCCGG	83

[0064] 表5:ANGPTL7 Asn302Lys变异附近的向导RNA识别序列

链	向导 RNA 识别序列	SEQ ID NO:	
	+	CAATGGAGTGTACTACCGCCTGG	84
	+	AATGGAGTGTACTACCGCCTGGG	85
	+	TACCTACTCCCTCAAACGGGTGG	86
	-	TTTCATCTCCACCCGTTTGAGGG	87
	+	ACAGTCAACTTACTAGCACTGGG	88
	-	TTTCATCTCCACCCGTTTGAGG	89
	+	GGGTGAGCACAATAAGCACCTGG	90
	+	ATGGCATCACCTGGTATGGCTGG	91
	-	CTCCACCCGTTTGAGGGAGTAGG	92
	-	GGTGCTTATTGTGCTCACCCAGG	93
	+	CTAACTCCTTACCTGATGTCTGG	94
	+	CACAGTCAACTTACTAGCACTGG	95
[0065]	-	CAGTTGTACCAGTAGCCACCTGG	96
	-	GATAGACCAGACATCAGGTAAGG	97
	-	TCAGGTAAGGAGTTAGAGCCAGG	98
	+	GATCTACCTACTCCCTCAAACGG	99
	-	AGATCCATGCCAGCCATACCAGG	100
	-	GCTTATTGTGCTCACCCAGGCGG	101
	-	CATACCAGGTGATGCCATCCAGG	102
	+	ATCTACCTACTCCCTCAAACGGG	103
	-	ACTGTGATAGACCAGACATCAGG	104
	+	TTCTCATGCCAGGTGGCTACTGG	105
	+	CTGGATGGCATCACCTGGTATGG	106
	+	AGCACCTGGATGGCATCACCTGG	107
	+	ATCACCTGGTATGGCTGGCATGG	108
	-	GTAGTACACTCCATTGAGTTTGG	109
	+	GAGCACAATAAGCACCTGGATGG	110

[0066]	-	CAGGTAAGGAGTTAGAGCCAGGG	111
	+	CTGGGTCTGTTTCTCATGCCAGG	112
	+	TTTGGTATTCTTTCTGACCCTGG	113
	-	GTCAGAAAGAATACCAAACCGG	114
	+	GGTCTGTTTCTCATGCCAGGTGG	115

[0067] 表6:ANGPTL7 Arg340His变异附近的向导RNA识别序列

[0068]	链	向导RNA识别序列	SEQ ID NO:
	+	CAATGGAGTGTACTACCGCCTGG	84
	+	AATGGAGTGTACTACCGCCTGGG	85
	-	GGCGGTAGTACTACTCCATTGAGG	116
	+	TACCTACTCCCTCAAACGGGTGG	86
	-	GTAGTACTACTCCATTGAGGTTGG	117
	-	TTTCATCTCCACCCGTTTGAGGG	87
	-	TTTTCATCTCCACCCGTTTGAGG	89
	+	GGGTGAGCACAATAAGCACCTGG	90
	+	ATGGCATCACCTGGTATGGCTGG	91
	-	GGTGCTTATTGTGCTCACCCAGG	93
	-	CTCCACCCGTTTGAGGGAGTAGG	92
	-	GTTTCTGTATCCGTGCTCCACGG	118
	+	AAACTGAGACACGTGGAGACTGG	119
	-	GCTTATTGTGCTCACCCAGGCGG	101
	+	GATCTACCTACTCCCTCAAACGG	99
	-	AGATCCATGCCAGCCATAACCAGG	100
	+	GCCTTAAAAGGAGGCTGCCGTGG	120
	-	CATACCAGGTGATGCCATCCAGG	102
	+	ATCTACCTACTCCCTCAAACGGG	103
	+	GACACGTGGAGACTGGATGAGGG	121
	-	TCCACGGCAGCCTCCTTTTAAGG	122
	+	CTGGATGGCATCACCTGGTATGG	106
	+	AGCACCTGGATGGCATCACCTGG	107
	+	ATCACCTGGTATGGCTGGCATGG	108
	+	TGCACAGACTCCAACCTCAATGG	123
	+	GAGCACAATAAGCACCTGGATGG	110
	+	AGACACGTGGAGACTGGATGAGG	124
	+	AGACTTCAAGCCTTAAAAGGAGG	125
	-	TTTAAGGCTTGAAGTCTTCTGGG	126
	-	AAGGCTTGAAGTCTTCTGGGTGG	127
	-	TTTTAAGGCTTGAAGTCTTCTGG	128
	+	GATACAGAACTGAGACACGTGG	129

+	AAGGAGGCTGCCGTGGAGCACGG	130
+	AGAAGACTTCAAGCCTTAAAAGG	131

[0069] 表7:ANGPTL7 Phe161Ile变异附近的向导RNA识别序列

链	向导RNA识别序列	SEQ ID NO:
-	ACAGAACACCTGAAGCAGAGGGG	144
-	ACAGAACACCTGAAGCAGAGGGG	145
-	CACAGAACACCTGAAGCAGAGGG	146
+	CAGAGTATCCCCTCTGCTTCAGG	147
-	ACTCTGGTGAGGGACTTGCAGGG	148
-	TACTCTGGTGAGGGACTTGCAGG	149
-	GCAGAGGGGATACTCTGGTGAGG	150
+	GCTTCAGGTGTTCTGTGACATGG	151
-	CAGAGGGGATACTCTGGTGAGGG	152

[0072] 表8:ANGPTL7 Trp188STOP变异附近的向导RNA识别序列

链	向导RNA识别序列	SEQ ID NO:
+	TTGTCTCCTTCTACCGGGACTGG	153
+	GTGGCCTTGTCTCCTTCTACCGG	154
+	TGGCCTTGTCTCCTTCTACCGGG	155
+	GACTGGAAGCAGTACAAGCAGGG	156
+	GGACTGGAAGCAGTACAAGCAGG	157
-	CTGCTTCCAGTCCCAGTAGAAGG	158
-	GCTTGTACTGCTTCCAGTCCCAGG	159
-	AGTCCCAGTAGAAGGAGACAAGG	160

[0074] 表9:ANGPTL7 Lys192Gln变异附近的向导RNA识别序列

链	向导RNA识别序列	SEQ ID NO:
+	GACTGGAAGCAGTACAAGCAGGG	156
+	GGACTGGAAGCAGTACAAGCAGG	157
-	GGACTGGAAGCAGTACAAGC	159
+	AAGCAGTACAAGCAGGGCTTTGG	161
+	CAGGGCTTTGGCAGCATCCGTGG	162
+	AGGGCTTTGGCAGCATCCGTGGG	163
+	GGGCTTTGGCAGCATCCGTGGGG	164
-	TCCCCAGCCAGAAGTCCCCACGG	165

[0076] Cas蛋白和gRNA形成复合物,并且Cas蛋白切割靶标ANGPTL7基因组核酸分子。Cas蛋白可以在gRNA的DNA靶向区段将结合的靶标ANGPTL7基因组核酸分子中存在的核酸序列之内或之外的位点处切割核酸分子。例如,CRISPR复合物(包含与gRNA识别序列杂交并且与Cas蛋白复合的gRNA)的形成可以导致gRNA的DNA靶向区段将结合的ANGPTL7基因组核酸分子中存在的核酸序列之中或附近(例如,在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50或更多个碱基对内)的一条或两条链的切割。

[0077] 此类方法可以例如产生其中SEQ ID NO:1的区域断裂、起始密码子断裂、终止密码子断裂或编码序列缺失的ANGPTL7基因组核酸分子。任选地,细胞可以进一步与一种或多种另外的gRNA接触,所述另外的gRNA与ANGPTL7基因组核酸分子中的靶基因组基因座内的另外的gRNA识别序列杂交。通过使细胞与一个或多个另外的gRNA(例如,第二gRNA,所述第二gRNA与第二gRNA识别序列杂交)接触,Cas蛋白的切割可以产生两个或更多个双链断裂或者两个或更多个单链断裂。

[0078] 在一些实施方案中,ANGPTL7抑制剂包括小分子。在一些实施方案中,ANGPTL7抑制剂是6,11-二氢[1]苯并噻喃并[4,3-b]吡啶(PD146176)、2-溴苯酚、2,4-二溴苯酚、3,4-二羟基苄基氰基乙酸2-(1-噻吩基)乙酯(TEDC)、4,4'-(2,3-二甲基-1,4-丁二基)双-1,2-苯二醇(去甲二氢愈创木酸)或3,4-二羟基-a-氰基肉桂酸肉桂酯(CDC)。

[0079] 在一些实施方案中,所述方法还包括检测编码人ANGPTL7多肽的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子在来自所述患者的生物样品中的存在或不存在。如本公开通篇所用,“ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子”是编码具有部分功能丧失、完全功能丧失、预测的部分功能丧失或预测的完全功能丧失的ANGPTL7多肽的任何ANGPTL7核酸分子(例如,基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)。例如,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子可以是编码ANGPTL7 Gln175His、Arg177Stop、Trp188Stop、Lys192Gln、Phe161Ile、Arg340His、Arg220His、Asn302Lys或Arg220Cys的任何核酸分子。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Gln175His、Arg177Stop、Trp188Stop、Lys192Gln或Phe161Ile。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Gln175His、Trp188Stop或Arg177Stop。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Gln175His。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Arg177Stop。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Trp188Stop。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Lys192Gln。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Phe161Ile。

[0080] 在一些实施方案中,所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:i)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列的基因组核酸分子;ii)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶的核苷酸序列的mRNA分子;或iii)由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列。

[0081] 在一些实施方案中,所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:i)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列的基因组核酸分子;ii)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶的核苷酸序列的mRNA分子;或iii)由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列。

[0082] 在一些实施方案中,所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:i)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的基因组核酸分子;ii)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的mRNA分子;或iii)由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根

据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列。

[0083] 在一些实施方案中,所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:i)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的基因组核酸分子;ii)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的mRNA分子;或iii)由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列。

[0084] 在一些实施方案中,所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:i)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶的核苷酸序列的基因组核酸分子;ii)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶的核苷酸序列的mRNA分子;或iii)由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶的核苷酸序列。

[0085] 在一些实施方案中,当患者是ANGPTL7参考型时,还以标准剂量向患者施用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂。在一些实施方案中,当患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合时,还以等于或小于标准剂量的剂量向患者施用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂。

[0086] 本公开还提供了用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂来治疗患者的方法,其中所述患者患有眼科疾病,所述方法包括以下步骤:确定患者是否具有编码人ANGPTL7多肽的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子,所述确定通过以下步骤进行:从患者获得或已经获得生物样品;以及对所述生物样品进行或已经进行基因分型测定法,以确定所述患者是否具有包含ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的基因型;并且当患者是ANGPTL7参考型时,则:i)以标准剂量向患者施用或继续施用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂,以及向患者施用ANGPTL7抑制剂;并且当患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合时,则:i)以等于或小于标准剂量的量向患者施用或继续施用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂,以及向患者施用ANGPTL7抑制剂;其中具有编码所述人ANGPTL7多肽的所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的基因型的存在表明所述患者发展所述眼科疾病的风险降低。在一些实施方案中,患者是ANGPTL7参考型。在一些实施方案中,患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体是杂合的。

[0087] 本公开还提供了用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂来治疗患者的方法,其中所述患者患有眼科疾病,所述方法包括以下步骤:确定所述患者是否具有编码人ANGPTL7多肽的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:i)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列的基因组核酸分子;ii)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶的核苷酸序列的mRNA分子;或iii)由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列,所述确定通过以下步骤进行:从所述患者获得或已经获得生物样品;以及对所述生物样品进行或已经进行基因分型测定法,以确定所述患者是否具有包含ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的基因型;并且当患者是ANGPTL7参考型时,则以标准剂量向患者施用或继续施用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂,以及向患者施用ANGPTL7抑制剂;并且当患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合时,则以等于或小于标准剂量的量向患者施用或继续施用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂,以及向患者施用ANGPTL7抑制剂;其中具有编码所述人ANGPTL7多肽的所

述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的基因型的存在表明所述患者发展所述眼科疾病的风险降低。在一些实施方案中,患者是ANGPTL7参考型。在一些实施方案中,患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体是杂合的。

[0088] 本公开还提供了用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂来治疗患者的方法,其中所述患者患有眼科疾病,所述方法包括以下步骤:确定所述患者是否具有编码人ANGPTL7多肽的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:i)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列的基因组核酸分子;ii)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶的核苷酸序列的mRNA分子;或iii)由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列;所述确定通过以下步骤进行:从所述患者获得或已经获得生物样品;以及对所述生物样品进行或已经进行基因分型测定法,以确定所述患者是否具有包含ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的基因型;并且当患者是ANGPTL7参考型时,则以标准剂量向患者施用或继续施用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂,以及向患者施用ANGPTL7抑制剂;并且当患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合时,则以等于或小于标准剂量的量向患者施用或继续施用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂,以及向患者施用ANGPTL7抑制剂;其中具有编码所述人ANGPTL7多肽的所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的基因型的存在表明所述患者发展所述眼科疾病的风险降低。在一些实施方案中,患者是ANGPTL7参考型。在一些实施方案中,患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体是杂合的。

[0089] 本公开还提供了用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂来治疗患者的方法,其中所述患者患有眼科疾病,所述方法包括以下步骤:确定所述患者是否具有编码人ANGPTL7多肽的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:i)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的基因组核酸分子;ii)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的mRNA分子;或iii)由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列;所述确定通过以下步骤进行:从所述患者获得或已经获得生物样品;以及对所述生物样品进行或已经进行基因分型测定法,以确定所述患者是否具有包含ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的基因型;并且当患者是ANGPTL7参考型时,则以标准剂量向患者施用或继续施用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂,以及向患者施用ANGPTL7抑制剂;并且当患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合时,则以等于或小于标准剂量的量向患者施用或继续施用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂,以及向患者施用ANGPTL7抑制剂;其中具有编码所述人ANGPTL7多肽的所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的基因型的存在表明所述患者发展所述眼科疾病的风险降低。在一些实施方案中,患者是ANGPTL7参考型。在一些实施方案中,患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体是杂合的。

[0090] 本公开还提供了用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂来治疗患者的方法,其中所述患者患有眼科疾病,所述方法包括以下步骤:确定所述患者是否具有编码人ANGPTL7多肽的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:i)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列

的基因组核酸分子; ii) 具有包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的mRNA分子; 或iii) 由mRNA分子产生的cDNA分子, 其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列; 所述确定通过以下步骤进行: 从所述患者获得或已经获得生物样品; 以及对所述生物样品进行或已经进行基因分型测定法, 以确定所述患者是否具有包含ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的基因型; 并且当患者是ANGPTL7参考型时, 则以标准剂量向患者施用或继续施用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂, 以及向患者施用ANGPTL7抑制剂; 并且当患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合时, 则以等于或小于标准剂量的量向患者施用或继续施用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂, 以及向患者施用ANGPTL7抑制剂; 其中具有编码所述人ANGPTL7多肽的所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的基因型的存在表明所述患者发展所述眼科疾病的风险降低。在一些实施方案中, 患者是ANGPTL7参考型。在一些实施方案中, 患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体是杂合的。

[0091] 本公开还提供了用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂来治疗患者的方法, 其中所述患者患有眼科疾病, 所述方法包括以下步骤: 确定所述患者是否具有编码人ANGPTL7多肽的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子, 其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是: i) 具有包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶的核苷酸序列的基因组核酸分子; ii) 具有包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶的核苷酸序列的mRNA分子; 或iii) 由mRNA分子产生的cDNA分子, 其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶的核苷酸序列; 所述确定通过以下步骤进行: 从所述患者获得或已经获得生物样品; 以及对所述生物样品进行或已经进行基因分型测定法, 以确定所述患者是否具有包含ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的基因型; 并且当患者是ANGPTL7参考型时, 则以标准剂量向患者施用或继续施用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂, 以及向患者施用ANGPTL7抑制剂; 并且当患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合时, 则以等于或小于标准剂量的量向患者施用或继续施用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂, 以及向患者施用ANGPTL7抑制剂; 其中具有编码所述人ANGPTL7多肽的所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的基因型的存在表明所述患者发展所述眼科疾病的风险降低。在一些实施方案中, 患者是ANGPTL7参考型。在一些实施方案中, 患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体是杂合的。

[0092] ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子可以是编码具有部分功能丧失、完全功能丧失、预测的部分功能丧失或预测的完全功能丧失的ANGPTL7多肽的任何ANGPTL7核酸分子(例如, 基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)。例如, ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子可以是编码ANGPTL7 Gln175His、Arg177Stop、Trp188Stop、Lys192Gln、Phe161Ile、Arg340His、Arg220His、Asn302Lys或Arg220Cys的任何核酸分子。在一些实施方案中, ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Gln175His、Trp188Stop或Arg177Stop。在一些实施方案中, ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Gln175His。在一些实施方案中, ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Arg177Stop。在一些实施方案中, ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Trp188Stop。在一些实施方案中, ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Lys192Gln。在一些实施方案中, ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7

Phe161Ile。

[0093] 检测来自患者的生物样品中的本文所述的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子中的任一者是否存在和/或确定患者是否具有ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子可以通过本文所述的方法中的任一者进行。在一些实施方案中,这些方法可以在体外进行。在一些实施方案中,这些方法可以原位进行。在一些实施方案中,这些方法可以在体内进行。

[0094] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定法包括对生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子、ANGPTL7 mRNA分子或ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的至少一部分进行测序,其中测序的部分包含引起功能丧失(部分或完全)或预计会引起功能丧失(部分或完全)的一种或多种变异。例如,在一些实施方案中,检测步骤、检验步骤或基因分型测定法包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:i)生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置,或其互补序列;ii)生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置,或其互补序列;和/或iii)生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置,或其互补序列。当生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子。当生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子。当生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

[0095] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定法包括:a)使生物样品接触与以下核苷酸序列杂交的引物:i)ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置;ii)ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置;和/或iii)ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置;b)使引物延伸至少通过:i)ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位;ii)ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:5的第529位;和/或iii)ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:8的第529位;以及c)确定引物的延伸产物是否包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶;ii)在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶;和/或iii)在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶。

[0096] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定法包括:a)扩增编码人ANGPTL7多肽的核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;ii)在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;和/或iii)在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;b)用可检测标记来标记扩增的核酸分子;c)使标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中改变特异性探针包含在严格条件下与以下核

酸序列杂交的核苷酸序列: i) 扩增的核酸分子的如下核酸序列, 所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶, 或其互补序列; ii) 扩增的核酸分子的如下核酸序列, 所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶, 或其互补序列; 和/或iii) 扩增的核酸分子的如下核酸序列, 所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶, 或其互补序列; 以及d) 检测可检测标记。在一些实施方案中, 所述核酸分子是mRNA, 并且所述确定步骤还包括在扩增步骤之前将mRNA逆转录为cDNA。

[0097] 在一些实施方案中, 确定步骤、检测步骤或基因分型测定法包括: 使生物样品中的核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针, 其中改变特异性探针包含在严格条件下与以下核酸序列杂交的核苷酸序列: 扩增的核酸分子的如下核苷酸序列, 所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶, 或其互补序列; 扩增的核酸分子的如下核苷酸序列, 所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶, 或其互补序列; 和/或扩增的核酸分子的如下核苷酸序列, 所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶, 或其互补序列; 以及检测可检测标记。

[0098] 在一些实施方案中, 确定步骤、检测步骤或基因分型测定法包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序: i) 生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列, 其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置, 或其互补序列; ii) 生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列, 其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置, 或其互补序列; 和/或iii) 生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列, 其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置, 或其互补序列。当生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶时, 则生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子。当生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶时, 则生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子。当生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶时, 则生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

[0099] 在一些实施方案中, 确定步骤、检测步骤或基因分型测定法包括: a) 使生物样品接触与以下核苷酸序列杂交的引物: i) ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的一部分, 所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置; ii) ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的一部分, 所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置; 和/或iii) ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的一部分, 所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置; b) 使引物延伸至少通过: i) ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的如下位置, 所述位置对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位; ii) ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的如下位置, 所述位置对应于根据SEQ ID NO:6的第525位; 和/或iii) ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的如下位置, 所述位置对应于根据SEQ ID NO:9的第525位; 以及c) 确定引物的延伸产物是否包含: i) 在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶; ii) 在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶; 和/或iii) 在对应于根据SEQ ID NO:9的第525

位的位置处的胸腺嘧啶。

[0100] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定法包括:a)扩增编码人ANGPTL7多肽的核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;ii)在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;和/或iii)在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;b)用可检测标记来标记扩增的核酸分子;c)使标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中改变特异性探针包含在严格条件下与以下核酸序列杂交的核苷酸序列:i)扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;ii)扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;和/或iii)扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;以及d)检测可检测标记。在一些实施方案中,所述核酸分子是mRNA,并且所述确定步骤还包括在扩增步骤之前将mRNA逆转录为cDNA。

[0101] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定法包括:使生物样品中的核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与以下核苷酸序列杂交的核苷酸序列:扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;和/或扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;以及检测可检测标记。

[0102] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定法包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:i)生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置,或其互补序列;ii)生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置;或其互补序列;和/或iii)生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置,或其互补序列。当生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤时,则生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子。当生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤时,则生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子。当生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤时,则生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

[0103] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定法包括:a)使生物样品接触与以下核苷酸序列杂交的引物:i)ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置;ii)ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置;和/或iii)

ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置;b)使引物延伸至少通过:i)ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位;ii)ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:135的第481位;和/或iii)ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:138的第481位;以及c)确定引物的延伸产物是否包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤;ii)在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤;和/或iii)在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤。

[0104] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定法包括:a)扩增编码人ANGPTL7多肽的核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;ii)在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤;和/或iii)在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;b)用可检测标记来标记扩增的核酸分子;c)使标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中改变特异性探针包含在严格条件下与以下核酸序列杂交的核苷酸序列:i)扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;ii)扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;和/或iii)扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;以及d)检测可检测标记。在一些实施方案中,所述核酸分子是mRNA,并且所述确定步骤还包括在扩增步骤之前将mRNA逆转录为cDNA。

[0105] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定法包括:使生物样品中的核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与以下核苷酸序列杂交的核苷酸序列:扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;和/或扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;以及检测可检测标记。

[0106] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定法包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:i)生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置,或其互补序列;ii)生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置,或其互补序列;和/或iii)生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置,或其互补序列。当生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤时,则生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子。当生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤时,则生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子。当生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的测序部分包含在对应于根

据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤时,则生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

[0107] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定法包括:a)使生物样品接触与以下核苷酸序列杂交的引物:i)ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置;ii)ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置;和/或iii)ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置;b)使引物延伸至少通过:i)ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位;ii)ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:136的第563位;和/或iii)ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:139的第563位;以及c)确定引物的延伸产物是否包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤;ii)在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤;和/或iii)在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤。

[0108] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定法包括:a)扩增编码人ANGPTL7多肽的核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;ii)在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;和/或iii)在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;b)用可检测标记来标记扩增的核酸分子;c)使标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中改变特异性探针包含在严格条件下与以下核苷酸序列杂交的核苷酸序列:i)扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;ii)扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;和/或iii)扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;以及d)检测可检测标记。在一些实施方案中,所述核酸分子是mRNA,并且所述确定步骤还包括在扩增步骤之前将mRNA逆转录为cDNA。

[0109] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定法包括:使生物样品中的核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与以下核苷酸序列杂交的核苷酸序列:扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;和/或扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;以及检测可检测标记。

[0110] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定法包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:i)生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置,或其互补序列;ii)生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:137的第574

位的位置;或其互补序列;和/或iii)生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置,或其互补序列。当生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子。当生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子。当生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

[0111] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定法包括:a)使生物样品接触与以下核苷酸序列杂交的引物:i)ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置;ii)ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置;和/或iii)ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置;b)使引物延伸至少通过:i)ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位;ii)ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:137的第574位;和/或iii)ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:140的第574位;以及c)确定引物的延伸产物是否包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶;ii)在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶;和/或iii)在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶。

[0112] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定法包括:a)扩增编码人ANGPTL7多肽的核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;ii)在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶;和/或iii)在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;b)用可检测标记来标记扩增的核酸分子;c)使标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中改变特异性探针包含在严格条件下与以下核苷酸序列杂交的核苷酸序列:i)扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;ii)扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;和/或iii)扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;以及d)检测可检测标记。在一些实施方案中,所述核酸分子是mRNA,并且所述确定步骤还包括在扩增步骤之前将mRNA逆转录为cDNA。

[0113] 在一些实施方案中,确定步骤、检测步骤或基因分型测定法包括:使生物样品中的核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与以下核苷酸序列杂交的核苷酸序列:扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:139的

第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;和/或扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;以及检测可检测标记。

[0114] 在这些实施方案中的任一者中,所述核酸分子可以存在于从人受试者获得的细胞内。

[0115] 在本文所述的实施方案中的任一者中,眼科疾病是IOP升高、青光眼前期、青光眼或角膜滞后量减少。在一些实施方案中,眼科疾病是IOP升高。在一些实施方案中,IOP升高是IOPcc或IOPg。在一些实施方案中,眼科疾病是青光眼前期。在一些实施方案中,眼科疾病是青光眼。在一些实施方案中,青光眼是原发性开角型青光眼、闭角型青光眼、正常眼压性青光眼、先天性青光眼、新生血管性青光眼、类固醇诱发的青光眼或与眼外伤相关的青光眼。在一些实施方案中,眼科疾病是角膜滞后量减少。

[0116] 对于被基因分型或确定为ANGPTL7参考型或对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合的人受试者或患者,此类人受试者或患者可以用ANGPTL7抑制剂来治疗,如本文所述。

[0117] 治疗或抑制眼科疾病的治疗剂的实例包括但不限于:前列腺素、 β 阻滞剂、 α -肾上腺素能激动剂、碳酸酐酶抑制剂、 ρ 激酶抑制剂或者缩瞳剂或胆碱能剂。

[0118] 在一些实施方案中,治疗或抑制眼科疾病的治疗剂是前列腺素。在一些实施方案中,前列腺素是 Xalatan[®] (拉坦前列腺素 (latanoprost))、Travatan Z[®] (曲伏前列腺素 (travoprost))、Zioptan[®] (他氟前列腺素 (tafluprost))、Lumigan[®] (比马前列腺素 (bimatoprost)) 或 Vyzulta[®] (拉坦前列腺素硝酸酯 (latanoprostene bunod))。

[0119] 在一些实施方案中,治疗或抑制眼科疾病的治疗剂是 β 阻断剂。在一些实施方案中, β 阻滞剂是 Betimol[®]、Istalol[®]或 Timoptic[®] (噻吗洛尔 (timolol)) 或 Betoptic[®] (倍他洛尔 (betaxolol))。

[0120] 在一些实施方案中,治疗或抑制眼科疾病的治疗剂是 α -肾上腺素能激动剂。在一些实施方案中, α -肾上腺素能激动剂是 Iopidine[®] (阿可乐定 (apraclonidine)) 或 Alphagan[®] 或 Qoliana[®] (溴莫尼定 (brimonidine))。

[0121] 在一些实施方案中,治疗或抑制眼科疾病的治疗剂是碳酸酐酶抑制剂。在一些实施方案中,碳酸酐酶抑制剂是 Trusopt[®] (多佐胺 (dorzolamide)) 或 Azopt[®] (布林佐胺 (brinzolamide))。

[0122] 在一些实施方案中,治疗或抑制眼科疾病的治疗剂是 ρ 激酶抑制剂。在一些实施方案中, ρ 激酶抑制剂是 Rhopressa[®] (奈妥舒迪 (netarsudil))。

[0123] 在一些实施方案中,治疗或抑制眼科疾病的治疗剂是缩瞳剂或胆碱能剂。在一些实施方案中,缩瞳剂或胆碱能剂是 Isopto[®] Carpine (毛果芸香碱 (pilocarpine))。

[0124] 在一些实施方案中,与作为ANGPTL7参考型的患者或人受试者(可以接受标准剂量)相比,针对对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合的患者或人受试者,治疗或抑制眼科疾病的治疗剂的剂量可以减少约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%或约90%(即,低于标准剂量)。在一些实施方案中,治疗或抑制眼科疾病的治疗剂的剂量可以减少约10%、约20%、约30%、约40%或约50%。此外,与作为ANGPTL7参考型的患

者或人受试者相比,治疗或抑制对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合的患者或人受试者的眼科疾病的治疗剂的剂量可以以更低频率施用。

[0125] 治疗或抑制眼科疾病的治疗剂和/或ANGPTL7抑制剂的施用可以重复进行,例如,在一天、两天、三天、五天、一周、两周、三周、一个月、五周、六周、七周、八周、两个月或三个月之后。重复施用可以是相同的剂量或不同的剂量。施用可以重复一次、两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次或更多次。例如,根据某些剂量方案,患者可以接受较长时间的疗法,例如6个月、1年或更长。

[0126] 治疗或抑制眼科疾病的治疗剂和/或ANGPTL7抑制剂的施用可以通过任何合适的途径进行,包括但不限于肠胃外、静脉内、口服、皮下、动脉内、颅内、鞘内、腹膜内、局部、鼻内或肌肉内。用于施用的药物组合物希望是无菌的且基本上等渗的,并且在GMP条件下制造。药物组合物可以单位剂型(即,单次施用的剂量)提供。药物组合物可以使用一种或多种生理上且药学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂或辅助剂来配制。制剂取决于所选的施用途径。术语“药学上可接受的”意指载剂、稀释剂、赋形剂或辅助剂与制剂的其他成分相容,并且对其接受者基本上无害。

[0127] 如本文所用,术语“治疗(treat、treating和treatment)”和“预防(prevent、preventing和prevention)”分别指引发所期望的生物反应,例如治疗和预防作用。在一些实施方案中,治疗作用包括以下中之一者或多者:在施用剂或包含剂的组合物之后,眼科疾病的减少/减轻、眼科疾病严重度的减少/减轻(例如,眼科疾病发展的减少或抑制)、症状和眼科疾病相关的影响的减少/减轻、延迟症状和眼科疾病相关的影响的发作、减轻眼科疾病相关的影响的症状的严重度、减轻急性发作的严重度、减少症状和眼科疾病相关的影响的数量、减少症状和眼科疾病相关的影响的潜伏期、症状和眼科疾病相关的影响的改善、减轻继发症状、减轻继发感染、预防眼科疾病的复发、减少复发的次数或频率、增加症状发作之间的潜伏期、增加持续进展的时间、加速缓解、诱导缓解、增加缓解、加速恢复、或者增加替代疗法的功效或减少对替代疗法的耐受性、和/或增加受影响的宿主动物的存活时间。预防作用可以包括在治疗方案施用之后,眼科疾病发展/进展的完全或部分避免/抑制或延迟(例如,完全或部分避免/抑制或延迟)、和增加受影响的宿主动物的存活时间。眼科疾病的治疗涵盖已经在任何临床阶段或表现被诊断为患有任何形式的眼科疾病的患者的治疗、眼科疾病的症状或征象的发作或进化或加重或恶化的延迟、以及/或者眼科疾病的严重度的预防和/或减轻。

[0128] 在一些实施方案中,检测步骤包括对多肽的至少一部分进行测序,所述多肽包含对应于根据SEQ ID NO:11的C端至第176位的任何位置的位置。在一些实施方案中,检测步骤包括对整个多肽进行测序。在一些实施方案中,检测步骤包括用于检测包含对应于根据SEQ ID NO:11的C端至第176位的任何位置的位置的多肽的存在的免疫测定法。

[0129] 在一些实施方案中,检测步骤包括对多肽的至少一部分进行测序,所述多肽包含对应于根据SEQ ID NO:10或SEQ ID NO:12的第175位的位置。在一些实施方案中,检测步骤包括对整个多肽进行测序。在一些实施方案中,检测步骤包括用于检测包含对应于根据SEQ ID NO:10或SEQ ID NO:12的第175位的位置的多肽的存在的免疫测定法。

[0130] 在一些实施方案中,检测步骤包括对多肽的至少一部分进行测序,所述多肽包含对应于根据SEQ ID NO:141或SEQ ID NO:10的第161位的位置。在一些实施方案中,检测步

骤包括对整个多肽进行测序。在一些实施方案中,检测步骤包括用于检测包含对应于根据SEQ ID NO:141或SEQ ID NO:10的第161位的位置的多肽的存在的免疫测定法。

[0131] 在一些实施方案中,检测步骤包括对多肽的至少一部分进行测序,所述多肽包含对应于根据SEQ ID NO:142的C端至第187位的任何位置的位置。在一些实施方案中,检测步骤包括对整个多肽进行测序。在一些实施方案中,检测步骤包括用于检测包含对应于根据SEQ ID NO:142的C端至第187位的任何位置的位置的多肽的存在的免疫测定法。

[0132] 在一些实施方案中,检测步骤包括对多肽的至少一部分进行测序,所述多肽包含对应于根据SEQ ID NO:143或SEQ ID NO:10的第192位的位置。在一些实施方案中,检测步骤包括对整个多肽进行测序。在一些实施方案中,检测步骤包括用于检测包含对应于根据SEQ ID NO:143或SEQ ID NO:10的第192位的位置的多肽的存在的免疫测定法。

[0133] 本公开还提供了鉴定发展眼科疾病的风险增加的人受试者的方法,其中所述方法包括:确定或已经确定编码人ANGPTL7多肽的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子(诸如基因组核酸分子、mRNA分子和/或cDNA分子)在从受试者获得的生物样品中的存在或不存在;其中:i) 当人受试者缺乏ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子时(即,人受试者被通过基因分型归类为ANGPTL7参考型),则人受试者发展眼科疾病的风险增加;以及ii) 当人受试者具有ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子时(即,人受试者被归类为对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合或对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为纯合),则人受试者发展眼科疾病的风险减少。具有单个拷贝的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子可保护人受试者免于发展眼科疾病。

[0134] 无意受限于任何特定的理论或作用机制,认为单个拷贝的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子(即,对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合)可保护人受试者免于发展眼科疾病,并且还认为相对于具有单个拷贝的人受试者,具有两个拷贝的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子(即,对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为纯合)可以更多地保护人受试者免于发展眼科疾病。因此,在一些实施方案中,单个拷贝的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子可能不是完全保护性的,而是可能部分或不完全地保护人受试者免于发展眼科疾病。虽然不希望受任何特定理论的束缚,但是可以存在涉及眼科疾病发展的其他因素或分子,这些因素或分子仍然存在于具有单个拷贝的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的人受试者中,从而导致不能完全保护免于发展眼科疾病。

[0135] 本公开还提供了鉴定发展眼科疾病的风险增加的人受试者的方法,其中所述方法包括:检测编码人ANGPTL7多肽的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子在来自所述患者的生物样品中的存在或不存在,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:i) 具有包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列的基因组核酸分子,或其互补序列;ii) 具有包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶的核苷酸序列的mRNA分子,或其互补序列;或iii) 由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列,或其互补序列;其中:当人受试者是ANGPTL7参考型时,则人受试者发展眼科疾病的风险增加;以及当人受试者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合或对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为纯合时,则人受试者发展眼科疾病的风险减少。在一些实施方案中,患者是ANGPTL7参考型。在一些实施方案中,患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体是杂合的。

[0136] 本公开还提供了鉴定发展眼科疾病的风险增加的人受试者的方法,其中所述方法包括:检测编码人ANGPTL7多肽的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子在来自所述患者的生物样品中的存在或不存在,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:i)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列的基因组核酸分子,或其互补序列;ii)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶的核苷酸序列的mRNA分子,或其互补序列;或iii)由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶的核苷酸序列,或其互补序列;其中:当人受试者是ANGPTL7参考型时,则人受试者发展眼科疾病的风险增加;以及当人受试者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合或对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为纯合时,则人受试者发展眼科疾病的风险减少。在一些实施方案中,患者是ANGPTL7参考型。在一些实施方案中,患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体是杂合的。

[0137] 本公开还提供了鉴定发展眼科疾病的风险增加的人受试者的方法,其中所述方法包括:检测编码人ANGPTL7多肽的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子在来自所述患者的生物样品中的存在或不存在,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:i)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的基因组核酸分子,或其互补序列;ii)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的mRNA分子,或其互补序列;或iii)由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列,或其互补序列;其中:当人受试者是ANGPTL7参考型时,则人受试者发展眼科疾病的风险增加;以及当人受试者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合或对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为纯合时,则人受试者发展眼科疾病的风险减少。在一些实施方案中,患者是ANGPTL7参考型。在一些实施方案中,患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体是杂合的。

[0138] 本公开还提供了鉴定发展眼科疾病的风险增加的人受试者的方法,其中所述方法包括:检测编码人ANGPTL7多肽的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子在来自所述患者的生物样品中的存在或不存在,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:i)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的基因组核酸分子,或其互补序列;ii)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列的mRNA分子,或其互补序列;或iii)由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤的核苷酸序列,或其互补序列;其中:当人受试者是ANGPTL7参考型时,则人受试者发展眼科疾病的风险增加;以及当人受试者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合或对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为纯合时,则人受试者发展眼科疾病的风险减少。在一些实施方案中,患者是ANGPTL7参考型。在一些实施方案中,患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体是杂合的。

[0139] 本公开还提供了鉴定发展眼科疾病的风险增加的人受试者的方法,其中所述方法包括:检测编码人ANGPTL7多肽的ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子在来自所述患者的生物样品中的存在或不存在,其中所述ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子是:i)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶的核苷酸序列的基因组核酸分子,或其互补序列;ii)具有包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶的核苷酸序列的mRNA分子,或其互补序列;或iii)由mRNA分子产生的cDNA分子,其中所

述cDNA分子具有包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶的核苷酸序列,或其互补序列;其中:当人受试者是ANGPTL7参考型时,则人受试者发展眼科疾病的风险增加;以及当人受试者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合或对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为纯合时,则人受试者发展眼科疾病的风险减少。在一些实施方案中,患者是ANGPTL7参考型。在一些实施方案中,患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体是杂合的。

[0140] ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子可以是编码具有部分功能丧失、完全功能丧失、预测的部分功能丧失或预测的完全功能丧失的ANGPTL7多肽的任何ANGPTL7核酸分子(例如,基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)。例如,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子可以是编码ANGPTL7 Gln175His、Arg177Stop、Trp188Stop、Lys192Gln、Phe161Ile、Arg340His、Arg220His、Asn302Lys或Arg220Cys的任何核酸分子。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Gln175His、Arg177Stop、Trp188Stop、Lys192Gln或Phe161Ile。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Gln175His、Trp188Stop或Arg177Stop。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Gln175His。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Arg177Stop。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Trp188Stop。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Lys192Gln。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Phe161Ile。

[0141] 在本文所述的实施方案中的任一者中,眼科疾病是IOP升高、青光眼前期、青光眼或角膜滞后量减少。在一些实施方案中,眼科疾病是IOP升高。在一些实施方案中,IOP升高是IOPcc或IOPg。在一些实施方案中,眼科疾病是青光眼前期。在一些实施方案中,眼科疾病是青光眼。在一些实施方案中,青光眼是原发性开角型青光眼、闭角型青光眼、正常眼压性青光眼、先天性青光眼、新生血管性青光眼、类固醇诱发的青光眼或与眼外伤相关的青光眼。在一些实施方案中,眼科疾病是角膜滞后量减少。

[0142] 确定或已经确定特定核酸分子在从受试者获得的生物样品中的存在或不存在可以通过本文所述的方法中的任一者进行。在一些实施方案中,这些方法可以在体外进行。在一些实施方案中,这些方法可以原位进行。在一些实施方案中,这些方法可以在体内进行。

[0143] 在一些实施方案中,确定步骤包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:i)生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置,或其互补序列;ii)生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置,或其互补序列;和/或iii)生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置,或其互补序列。当生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子。当生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子。当生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA

分子。

[0144] 在一些实施方案中,确定步骤包括:a)使生物样品接触与以下核苷酸序列杂交的引物:i)ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置;ii)ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置;和/或iii)ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置;b)使引物延伸至少通过:i)ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位;ii)ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:5的第529位;和/或iii)ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:8的第529位;以及c)确定引物的延伸产物是否包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶;ii)在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶;和/或iii)在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶。

[0145] 在一些实施方案中,确定步骤包括:a)扩增编码人ANGPTL7多肽的核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;ii)在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或iii)在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;b)用可检测标记来标记扩增的核酸分子;c)使标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中改变特异性探针包含在严格条件下与以下核酸序列杂交的核苷酸序列:i)扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;ii)扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或iii)扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;以及d)检测可检测标记。在一些实施方案中,所述核酸分子是mRNA,并且所述确定步骤还包括在扩增步骤之前将mRNA逆转录为cDNA。

[0146] 在一些实施方案中,确定步骤包括:使生物样品中的核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与以下核苷酸序列杂交的核苷酸序列:i)扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;ii)扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或iii)扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;以及检测可检测标记。

[0147] 在一些实施方案中,确定步骤包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:i)生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置,或其互补序列;ii)生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置,或其互补序列;和/或iii)生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置,或其互补序列。当生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子。当生物样品中的

ANGPTL7 mRNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子。当生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

[0148] 在一些实施方案中,确定步骤包括:a)使生物样品接触与以下核苷酸序列杂交的引物:i)ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置;ii)ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置;和/或iii)ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置;b)使引物延伸至少通过:i)ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位;ii)ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:6的第525位;和/或iii)ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:9的第525位;以及c)确定引物的延伸产物是否包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶;ii)在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶;和/或iii)在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶。

[0149] 在一些实施方案中,确定步骤包括:a)扩增编码人ANGPTL7多肽的核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;ii)在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或iii)在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;b)用可检测标记来标记扩增的核酸分子;c)使标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中改变特异性探针包含在严格条件下与以下核酸序列杂交的核苷酸序列:i)扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;ii)扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或iii)扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;以及d)检测可检测标记。在一些实施方案中,所述核酸分子是mRNA,并且所述确定步骤还包括在扩增步骤之前将mRNA逆转录为cDNA。

[0150] 在一些实施方案中,确定步骤包括:使生物样品中的核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与以下核苷酸序列杂交的核苷酸序列:i)扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;ii)扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或iii)扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;以及检测可检测标记。

[0151] 在一些实施方案中,确定步骤包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:i)生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置,或其互补序列;ii)生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置;或其互补序列;

和/或iii)生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置,或其互补序列。当生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤时,则生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子。当生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤时,则生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子。当生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤时,则生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

[0152] 在一些实施方案中,确定步骤包括:a)使生物样品接触与以下核苷酸序列杂交的引物:i)ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置;ii)ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置;和/或iii)ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置;b)使引物延伸至少通过:i)ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位;ii)ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:135的第481位;和/或iii)ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:138的第481位;以及c)确定引物的延伸产物是否包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤;ii)在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤;和/或iii)在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤。

[0153] 在一些实施方案中,确定步骤包括:a)扩增编码人ANGPTL7多肽的核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;ii)在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤;和/或iii)在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;b)用可检测标记来标记扩增的核酸分子;c)使标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中改变特异性探针包含在严格条件下与以下核酸序列杂交的核苷酸序列:i)扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;ii)扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;和/或iii)扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;以及d)检测可检测标记。在一些实施方案中,所述核酸分子是mRNA,并且所述确定步骤还包括在扩增步骤之前将mRNA逆转录为cDNA。

[0154] 在一些实施方案中,确定步骤包括:使生物样品中的核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与以下核苷酸序列杂交的核苷酸序列:扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;和/或扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:

138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;以及检测可检测标记。

[0155] 在一些实施方案中,确定步骤包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:i) 生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置,或其互补序列;ii) 生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置,或其互补序列;和/或iii) 生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置,或其互补序列。当生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤时,则生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子。当生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤时,则生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子。当生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤时,则生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

[0156] 在一些实施方案中,确定步骤包括:a) 使生物样品接触与以下核苷酸序列杂交的引物:i) ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置;ii) ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置;和/或iii) ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置;b) 使引物延伸至少通过:i) ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位;ii) ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:136的第563位;和/或iii) ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:139的第563位;以及c) 确定引物的延伸产物是否包含:i) 在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤;ii) 在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤;和/或iii) 在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤。

[0157] 在一些实施方案中,确定步骤包括:a) 扩增编码人ANGPTL7多肽的核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:i) 在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;ii) 在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;和/或iii) 在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;b) 用可检测标记来标记扩增的核酸分子;c) 使标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中改变特异性探针包含在严格条件下与以下核酸序列杂交的核苷酸序列:i) 扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;ii) 扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;和/或iii) 扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;以及d) 检测可检测标记。在一些实施方案中,所述核酸分子是mRNA,并且所述确定步骤还包括在扩增步骤之前将mRNA逆转录为cDNA。

[0158] 在一些实施方案中,确定步骤包括:使生物样品中的核酸分子接触包含可检测标

记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与以下核苷酸序列杂交的核苷酸序列:扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;和/或扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;以及检测可检测标记。

[0159] 在一些实施方案中,确定步骤包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:i) 生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置,或其互补序列;ii) 生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置;或其互补序列;和/或iii) 生物样品中的ANGPTL7cDNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置,或其互补序列。当生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子。当生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子。当生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

[0160] 在一些实施方案中,确定步骤包括:a) 使生物样品接触与以下核苷酸序列杂交的引物:i) ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置;ii) ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置;和/或iii) ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置;b) 使引物延伸至少通过:i) ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的如下位,所述位置对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位;ii) ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:137的第574位;和/或iii) ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:140的第574位;以及c) 确定引物的延伸产物是否包含:i) 在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶;ii) 在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶;和/或iii) 在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶。

[0161] 在一些实施方案中,确定步骤包括:a) 扩增编码人ANGPTL7多肽的核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:i) 在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;ii) 在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶;和/或iii) 在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;b) 用可检测标记来标记扩增的核酸分子;c) 使标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中改变特异性探针包含在严格条件下与以下核酸序列杂交的核苷酸序列:i) 扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;ii) 扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于

应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;和/或iii)扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;以及d)检测可检测标记。在一些实施方案中,所述核酸分子是mRNA,并且所述确定步骤还包括在扩增步骤之前将mRNA逆转录为cDNA。

[0162] 在一些实施方案中,确定步骤包括:使生物样品中的核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与以下核苷酸序列杂交的核苷酸序列:扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;和/或扩增的核酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;以及检测可检测标记。

[0163] 在这些实施方案中的任一者中,所述核酸分子可以存在于从人受试者获得的细胞内。

[0164] 在一些实施方案中,人受试者用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂和/或ANGPTL7抑制剂进一步治疗,如本文所述。例如,当人受试者是ANGPTL7参考型并且因此发展眼科疾病的风险增加时,向人受试者施用ANGPTL7抑制剂。在一些实施方案中,还向此类患者施用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂。在一些实施方案中,当患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体为杂合时,以等于或小于标准剂量的剂量向患者施用治疗或抑制眼科疾病的治疗剂,并且也施用ANGPTL7抑制剂。在一些实施方案中,患者是ANGPTL7参考型。在一些实施方案中,患者对于ANGPTL7预测的功能丧失变体是杂合的。

[0165] 本公开还提供了检测ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子、ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子和/或ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子在来自受试者人的生物样品中的存在的方法。应当理解,群体内的基因序列和由此类基因编码的mRNA分子可以由于多态性(诸如单核苷酸多态性)而变化。本文提供的ANGPTL7变体基因组核酸分子、ANGPTL7变体mRNA分子和ANGPTL7变体cDNA分子的序列仅为示例性序列。ANGPTL7变体基因组核酸分子、变体mRNA分子和变体cDNA分子的其他序列也是可能的。

[0166] 生物样品可以来源于来自受试者的任何细胞、组织或生物流体。样品可以包括任何临床上相关的组织诸如骨髓样品、肿瘤活检样品、细针抽吸物,或体液的样品诸如血液、龈沟液、血浆、血清、淋巴、腹水、囊液或尿液。在一些情况下,所述样品包括口腔拭子。用于本文公开的方法的样品根据测定法形式、检测方法的性质以及用作样品的组织、细胞或提取物而变化。生物样品可以根据所采用的测定法进行不同处理。例如,当检测任何ANGPTL7变体核酸分子时,可以采用被设计来分离或富集基因组DNA的样品的初步处理。各种已知的技术可以用于此目的。当检测任何ANGPTL7变体mRNA的水平时,不同的技术可以用于富集具有mRNA的生物样品。可以使用检测mRNA的存在或水平或特定变体基因组DNA基因座的存在各种方法。

[0167] 在一些实施方案中,检测人受试者中的人ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的方法包括测定从人受试者获得的生物样品,以确定生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子、ANGPTL7 mRNA分子或ANGPTL7 cDNA分子包含导致功能丧失(部分或完全)或预计会导致功能丧失(部分或完全)的一种或多种变异。例如,在一些实施方案中,检测人受试者中的人

ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的方法包括测定从受试者获得的生物样品,以确定生物样品中的ANGPTL7核酸分子是否包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列,ii)在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列,或iii)在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,所述方法是体外方法。

[0168] 在一些实施方案中,检测ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子(例如,基因组核酸分子、mRNA分子和/或cDNA分子)是否存在于人受试者中的方法包括:对从人受试者获得的生物样品进行测定法,所述测定法确定生物样品中的核酸分子是否包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列编码:i)在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶(基因组核酸分子),ii)在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶(mRNA分子),或iii)在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶(cDNA分子)。在一些实施方案中,生物样品包括细胞或细胞裂解物。此类方法还可以包括例如从受试者获得包含ANGPTL7基因组核酸分子或mRNA分子的生物样品,并且如果是mRNA,则任选地将mRNA逆转录为cDNA,以及对生物样品进行测定法,所述测定法确定ANGPTL7基因组核酸分子、mRNA或cDNA的某一位置分别编码在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶。此类测定法可以包括例如确定特定ANGPTL7核酸分子的这些位置的身份。在一些实施方案中,所述方法是体外方法。

[0169] 在一些实施方案中,所述测定法包括对生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子、ANGPTL7 mRNA分子或ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的至少一部分进行测序,其中测序的部分包含导致功能丧失(部分或完全)的一种或多种变异。例如,在一些实施方案中,所述测定法包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:i)生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置,或其互补序列;ii)生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置,或其互补序列;或iii)生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置,或其互补序列。当生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子。当生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子。当生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

[0170] 在一些实施方案中,所述测定法包括:a)使生物样品接触与以下核苷酸序列杂交的引物:i)ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置;ii)ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置;或iii)ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置;b)使引物延伸至少通过:i)

ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位;ii) ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:5的第529位;或iii) ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:8的第529位;以及c) 确定引物的延伸产物是否包含:i) 在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶;ii) 在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶;或iii) 在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶。在一些实施方案中,所述测定法包括对整个核酸分子进行测序。在一些实施方案中,仅分析ANGPTL7基因组核酸分子。在一些实施方案中,仅分析ANGPTL7 mRNA。在一些实施方案中,仅分析从ANGPTL7 mRNA获得的ANGPTL7 cDNA。

[0171] 在一些实施方案中,所述测定法包括:a) 扩增编码人ANGPTL7多肽的核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:i) 在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;ii) 在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或iii) 在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;b) 用可检测标记来标记扩增的核酸分子;c) 使标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中改变特异性探针包含在严格条件下与以下核酸序列杂交的核苷酸序列:i) 扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;ii) 扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或iii) 扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;以及d) 检测可检测标记。在一些实施方案中,所述核酸分子是mRNA,并且所述确定步骤还包括在扩增步骤之前将mRNA逆转录为cDNA。

[0172] 在一些实施方案中,所述测定法包括:使生物样品中的核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与以下核苷酸序列杂交的核苷酸序列:扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;以及检测可检测标记。改变特异性聚合酶链式反应技术可以用于检测核酸序列中的突变,诸如SNP。因为当与模板存在错配时,DNA聚合酶将不延伸,所以可以使用改变特异性引物。

[0173] 在一些实施方案中,检测人受试者中的人ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的方法包括测定从受试者获得的生物样品,以确定生物样品中的ANGPTL7核酸分子是否包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含:i) 在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列,ii) 在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列,或iii) 在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,所述方法是体外方法。

[0174] 在一些实施方案中,检测ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子(例如,基因组核酸分子、mRNA分子和/或cDNA分子)是否存在于人受试者中的方法包括:对从人受试者获得的生物样品进行测定法,所述测定法确定生物样品中的核酸分子是否包含如下核苷酸序

列:所述核苷酸序列编码:i)在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶(基因组核酸分子),ii)在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶(mRNA分子),或iii)在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶(cDNA分子)。在一些实施方案中,生物样品包括细胞或细胞裂解物。此类方法还可以包括例如从受试者获得包含ANGPTL7基因组核酸分子或mRNA分子的生物样品,并且如果是mRNA,则任选地将mRNA逆转录为cDNA,以及对生物样品进行测定法,所述测定法确定ANGPTL7基因组核酸分子、mRNA或cDNA的某一位置分别编码在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶。此类测定法可以包括例如确定特定ANGPTL7核酸分子的这些位置的身份。在一些实施方案中,所述方法是体外方法。

[0175] 在一些实施方案中,所述测定法包括对生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子、ANGPTL7 mRNA分子或ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的至少一部分进行测序,其中测序的部分包含导致功能丧失(部分或完全)的一种或多种变异。例如,在一些实施方案中,所述测定法包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:i)生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置,或其互补序列;ii)生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置,或其互补序列;或iii)生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置,或其互补序列。当生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子。当生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子。当生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

[0176] 在一些实施方案中,所述测定法包括:a)使生物样品接触与以下核苷酸序列杂交的引物:i)ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置;ii)ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置;或iii)ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置;b)使引物延伸至少通过:i)ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位;ii)ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:6的第525位;或iii)ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:9的第525位;以及c)确定引物的延伸产物是否包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶;ii)在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶;或iii)在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶。在一些实施方案中,所述测定法包括对整个核酸分子进行测序。在一些实施方案中,仅分析ANGPTL7基因组核酸分子。在一些实施方案中,仅分析ANGPTL7 mRNA。在一些实施方案中,仅分析从ANGPTL7 mRNA获得的ANGPTL7 cDNA。

[0177] 在一些实施方案中,所述测定法包括:a) 扩增编码人ANGPTL7多肽的核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:i) 在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;ii) 在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或iii) 在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;b) 用可检测标记来标记扩增的核酸分子;c) 使标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中改变特异性探针包含在严格条件下与以下核酸序列杂交的核苷酸序列:i) 扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;ii) 扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或iii) 扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;以及d) 检测可检测标记。在一些实施方案中,所述核酸分子是mRNA,并且所述确定步骤还包括在扩增步骤之前将mRNA逆转录为cDNA。

[0178] 在一些实施方案中,所述测定法包括:使生物样品中的核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与以下核苷酸序列杂交的核苷酸序列:扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;或扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;以及检测可检测标记。改变特异性聚合酶链式反应技术可以用于检测核酸序列中的突变,诸如SNP。因为当与模板存在错配时,DNA聚合酶将不延伸,所以可以使用改变特异性引物。

[0179] 在一些实施方案中,检测人受试者中的人ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的方法包括测定从受试者获得的生物样品,以确定生物样品中的ANGPTL7核酸分子是否包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含:i) 在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列,ii) 在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列,或iii) 在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,所述方法是体外方法。

[0180] 在一些实施方案中,检测ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子(例如,基因组核酸分子、mRNA分子和/或cDNA分子)是否存在于人受试者中的方法包括:对从人受试者获得的生物样品进行测定法,所述测定法确定生物样品中的核酸分子是否包含如下核苷酸序列:所述核苷酸序列编码:i) 在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;ii) 在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤;和/或iii) 在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤。在一些实施方案中,生物样品包括细胞或细胞裂解物。此类方法还可以包括例如从受试者获得包含ANGPTL7基因组核酸分子或mRNA分子的生物样品,并且如果是mRNA,则任选地将mRNA逆转录为cDNA,以及对生物样品进行测定法,所述测定法确定ANGPTL7基因组核酸分子、mRNA或cDNA的某一位置分别编码在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤。此类测定法可以包括例如确定特定ANGPTL7核酸分子的这些位置的身份。在一些实施

方案中,所述方法是体外方法。

[0181] 在一些实施方案中,所述测定法包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序: i) 生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置,或其互补序列; ii) 生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置;或其互补序列;和/或iii) 生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置,或其互补序列。当生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤时,则生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子。当生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤时,则生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子。当生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤时,则生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

[0182] 在一些实施方案中,所述测定法包括:a) 使生物样品接触与以下核苷酸序列杂交的引物:i) ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置; ii) ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置;和/或iii) ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置;b) 使引物延伸至少通过:i) ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的如下位,所述位置对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位; ii) ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:135的第481位;和/或iii) ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:138的第481位;以及c) 确定引物的延伸产物是否包含:i) 在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤; ii) 在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤;和/或iii) 在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤。

[0183] 在一些实施方案中,所述测定法包括:a) 扩增编码人ANGPTL7多肽的核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:i) 在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列; ii) 在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤;和/或iii) 在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;b) 用可检测标记来标记扩增的核酸分子;c) 使标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中改变特异性探针包含在严格条件下与以下核酸序列杂交的核苷酸序列:i) 扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列; ii) 扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;和/或iii) 扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;以及d) 检测可检测标记。在一些实施方案中,所述核酸分子是mRNA,并且所述确定步骤还包括在扩增步骤之前将mRNA逆转录为cDNA。

[0184] 在一些实施方案中,所述测定法包括:使生物样品中的核酸分子接触包含可检测

标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与以下核苷酸序列杂交的核苷酸序列:扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;和/或扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;以及检测可检测标记。

[0185] 在一些实施方案中,检测人受试者中的人ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的方法包括测定从受试者获得的生物样品,以确定生物样品中的ANGPTL7核酸分子是否包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含:i)在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列,ii)在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列,或iii)在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,所述方法是体外方法。

[0186] 在一些实施方案中,检测ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子(例如,基因组核酸分子、mRNA分子和/或cDNA分子)是否存在于人受试者中的方法包括:对从人受试者获得的生物样品进行测定法,所述测定法确定生物样品中的核酸分子是否包含如下核苷酸序列:所述核苷酸序列编码:i)在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤;ii)在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤;和/或iii)在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤。在一些实施方案中,生物样品包括细胞或细胞裂解物。此类方法还可以包括例如从受试者获得包含ANGPTL7基因组核酸分子或mRNA分子的生物样品,并且如果是mRNA,则任选地将mRNA逆转录为cDNA,以及对生物样品进行测定法,所述测定法确定ANGPTL7基因组核酸分子、mRNA或cDNA的某一位置分别编码在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤。此类测定法可以包括例如确定特定ANGPTL7核酸分子的这些位置的身份。在一些实施方案中,所述方法是体外方法。

[0187] 在一些实施方案中,所述测定法包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:i)生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置,或其互补序列;ii)生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置,或其互补序列;和/或iii)生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置,或其互补序列。当生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤时,则生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子。当生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤时,则生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子。当生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤时,则生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

[0188] 在一些实施方案中,所述测定法包括:a)使生物样品接触与以下核苷酸序列杂交

的引物:i) ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置;ii) ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置;和/或iii) ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置;b) 使引物延伸至少通过:i) ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位;ii) ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:136的第563位;和/或iii) ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:139的第563位;以及c) 确定引物的延伸产物是否包含:i) 在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤;ii) 在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤;和/或iii) 在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤。

[0189] 在一些实施方案中,所述测定法包括:a) 扩增编码人ANGPTL7多肽的核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:i) 在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;ii) 在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;和/或iii) 在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;b) 用可检测标记来标记扩增的核酸分子;c) 使标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中改变特异性探针包含在严格条件下与以下核酸序列杂交的核苷酸序列:i) 扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;ii) 扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;和/或iii) 扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;以及d) 检测可检测标记。在一些实施方案中,所述核酸分子是mRNA,并且所述确定步骤还包括在扩增步骤之前将mRNA逆转录为cDNA。

[0190] 在一些实施方案中,所述测定法包括:使生物样品中的核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与以下核苷酸序列杂交的核苷酸序列:扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;和/或扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;以及检测可检测标记。

[0191] 在一些实施方案中,检测人受试者中的人ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子的方法包括测定从受试者获得的生物样品,以确定生物样品中的ANGPTL7核酸分子是否包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含:i) 在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列,ii) 在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列,或iii) 在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,所述方法是体外方法。

[0192] 在一些实施方案中,检测ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子(例如,基因组核酸分子、mRNA分子和/或cDNA分子)是否存在于人受试者中的方法包括:对从人受试者获得的生物样品进行测定法,所述测定法确定生物样品中的核酸分子是否包含如下核苷酸序

列:所述核苷酸序列编码:i) 在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶; ii) 在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶;和/或iii) 在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶。在一些实施方案中,生物样品包括细胞或细胞裂解物。此类方法还可以包括例如从受试者获得包含ANGPTL7基因组核酸分子或mRNA分子的生物样品,并且如果是mRNA,则任选地将mRNA逆转录为cDNA,以及对生物样品进行测定法,所述测定法确定ANGPTL7基因组核酸分子、mRNA或cDNA的某一位置分别编码在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶。此类测定法可以包括例如确定特定ANGPTL7核酸分子的这些位置的身份。在一些实施方案中,所述方法是体外方法。

[0193] 在一些实施方案中,所述测定法包括对以下核苷酸序列的至少一部分进行测序:i) 生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置,或其互补序列;ii) 生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置;或其互补序列;和/或iii) 生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列,其中测序部分包含对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置,或其互补序列。当生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7基因组核酸分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体基因组核酸分子。当生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7 mRNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体mRNA分子。当生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子的测序部分包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶时,则生物样品中的ANGPTL7 cDNA分子是ANGPTL7预测的功能丧失变体cDNA分子。

[0194] 在一些实施方案中,所述测定法包括:a) 使生物样品接触与以下核苷酸序列杂交的引物:i) ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置;ii) ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置;和/或iii) ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的一部分,所述部分接近对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置;b) 使引物延伸至少通过:i) ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位;ii) ANGPTL7 mRNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:137的第574位;和/或iii) ANGPTL7 cDNA分子的核苷酸序列的如下位置,所述位置对应于根据SEQ ID NO:140的第574位;以及c) 确定引物的延伸产物是否包含:i) 在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶;ii) 在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶;和/或iii) 在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶。

[0195] 在一些实施方案中,所述测定法包括:a) 扩增编码人ANGPTL7多肽的核酸分子的至少一部分,其中所述部分包含:i) 在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;ii) 在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶;和/或iii) 在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;b) 用可检

测标记来标记扩增的核酸分子;c)使标记的核酸分子接触包含改变特异性探针的支持物,其中改变特异性探针包含在严格条件下与以下核酸序列杂交的核苷酸序列:i)扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;ii)扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;和/或iii)扩增的核酸分子的如下核酸序列,所述核酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;以及d)检测可检测标记。在一些实施方案中,所述核酸分子是mRNA,并且所述确定步骤还包括在扩增步骤之前将mRNA逆转录为cDNA。

[0196] 在一些实施方案中,所述测定法包括:使生物样品中的核酸分子接触包含可检测标记的改变特异性探针,其中所述改变特异性探针包含在严格条件下与以下核苷酸序列杂交的核苷酸序列:扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;和/或扩增的核酸分子的如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;以及检测可检测标记。

[0197] 在一些实施方案中,所述样品中的核酸分子是mRNA,并且所述mRNA在扩增步骤之前被逆转录为cDNA。在一些实施方案中,核酸分子存在于从人受试者获得的细胞内。

[0198] ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子可以是编码具有部分功能丧失、完全功能丧失、预测的部分功能丧失或预测的完全功能丧失的ANGPTL7多肽的任何ANGPTL7核酸分子(例如,基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)。例如,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子可以是编码ANGPTL7 Gln175His、Arg177Stop、Trp188Stop、Lys192Gln、Phe161Ile、Arg340His、Arg220His、Asn302Lys或Arg220Cys的任何核酸分子。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Gln175His、Arg177Stop、Trp188Stop、Lys192Gln或Phe161Ile。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Gln175His、Trp188Stop或Arg177Stop。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Gln175His。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Arg177Stop。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Trp188Stop。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Lys192Gln。在一些实施方案中,ANGPTL7预测的功能丧失变体核酸分子编码ANGPTL7 Phe161Ile。

[0199] 在一些实施方案中,所述测定法包括使生物样品接触在严格条件下与ANGPTL7变体基因组序列、变体mRNA序列或变体cDNA序列特异性杂交,而不与对应的ANGPTL7参考型序列特异性杂交的引物或探针,诸如改变特异性引物或改变特异性探针,以及确定杂交是否发生。

[0200] 在一些实施方案中,所述测定法包括RNA测序(RNA-Seq)。在一些实施方案中,所述测定法还包括诸如通过逆转录酶聚合酶链式反应(RT-PCR)将mRNA逆转录为cDNA。

[0201] 在一些实施方案中,所述方法利用足够核苷酸长度的探针和引物来结合所述靶标核苷酸序列,并且特异性检测和/或鉴定包含ANGPTL7变体基因组核酸分子、变体mRNA分子或变体cDNA分子的多核苷酸。杂交条件或反应条件可以由操作员决定以实现此结果。此核

核苷酸长度可以是足以用于所选择的检测方法(包括本文描述或例示的任何测定)的任何长度。此类探针和引物可以在高严格杂交条件下与靶标核苷酸序列特异性杂交。探针和引物可以与靶标核苷酸序列内的连续核苷酸具有完全核酸序列同一性,尽管可以通过常规方法设计与靶标核苷酸序列不同并且保留特异性检测和/或鉴定靶标核苷酸序列的能力的探针。因此,探针和引物可与靶标核酸分子的核苷酸序列共有约80%、约85%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或100%序列同一性或互补性。

[0202] 在一些实施方案中,为了确定生物样品中的ANGPTL7核酸分子(基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)或其互补序列是否包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶(基因组核酸分子),或在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶(mRNA分子),或在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶(cDNA分子),可以使用引物对使生物样品进行扩增方法,所述引物对包含来源于5'侧接序列的第一引物,所述5'侧接序列邻近在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,和来源于3'侧接序列的第二引物,所述3'侧接序列邻近在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,以产生如下扩增子,所述扩增子指示SNP存在于包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶的位置处。在一些实施方案中,扩增子的长度范围可以从引物对加上一个核苷酸碱基对的组合长度到可通过DNA扩增方案产生的任何长度的扩增子。此距离的范围可以是一个核苷酸碱基对多至扩增反应的极限值或约两万个核苷酸碱基对。任选地,引物对侧接如下区域,所述区域包含含有在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶的位置,以及在含有在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶的位置的每侧上的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个核苷酸。

[0203] 在一些实施方案中,为了确定生物样品中的ANGPTL7核酸分子(基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)或其互补序列是否包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶(基因组核酸分子),或在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶(mRNA分子),或在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶(cDNA分子),可以使用引物对使生物样品进行扩增方法,所述引物对包含来源于5'侧接序列的第一引物,所述5'侧接序列邻近在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,和来源于3'侧接序列的第二引物,所述3'侧接序列邻近在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID

NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,以产生如下扩增子,所述扩增子指示SNP存在于包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶的位置处。在一些实施方案中,扩增子的长度范围可以从引物对加上一个核苷酸碱基对的组合长度到可通过DNA扩增方案产生的任何长度的扩增子。此距离的范围可以是一个核苷酸碱基对多至扩增反应的极限值或约两万个核苷酸碱基对。任选地,引物对侧接如下区域,所述区域包含含有在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶的位置,以及在含有在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶的位置的每侧上的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个核苷酸。

[0204] 在一些实施方案中,为了确定生物样品中的ANGPTL7核酸分子(基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)或其互补序列是否包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤(基因组核酸分子),或在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤(mRNA分子),或在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤(cDNA分子),可以使用引物对使生物样品进行扩增方法,所述引物对包含来源于5'侧接序列的第一引物,所述5'侧接序列邻近在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,和来源于3'侧接序列的第二引物,所述3'侧接序列邻近在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,以产生如下扩增子,所述扩增子指示SNP存在于编码在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤的位置处。在一些实施方案中,扩增子的长度范围可以从引物对加上一个核苷酸碱基对的组合长度到可通过DNA扩增方案产生的扩增子的任何长度。此距离的范围可以是一个核苷酸碱基对多至扩增反应的极限值或约两万个核苷酸碱基对。任选地,引物对侧接如下区域,所述区域包含含有在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤的位置,以及在含有在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤的位置的每侧上的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个核苷酸。

[0205] 在一些实施方案中,为了确定生物样品中的ANGPTL7核酸分子(基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)或其互补序列是否包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤(基因组核酸分子),或在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤(mRNA分子),或在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤(cDNA分子),可以使用引物对使生物样品进行扩增方法,

所述引物对包含来源于5'侧接序列的第一引物,所述5'侧接序列邻近在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,和来源于3'侧接序列的第二引物,所述3'侧接序列邻近在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,以产生如下扩增子,所述扩增子指示SNP存在于编码在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤的位置处。在一些实施方案中,扩增子的长度范围可以从引物对加上一个核苷酸碱基对的组合长度到可通过DNA扩增方案产生的扩增子的任何长度。此距离的范围可以是一个核苷酸碱基对多至扩增反应的极限值或约两万个核苷酸碱基对。任选地,引物对侧接如下区域,所述区域包含含有在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤的位置,以及在含有在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤的位置的每侧上的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个核苷酸。

[0206] 在一些实施方案中,为了确定生物样品中的ANGPTL7核酸分子(基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)或其互补序列是否包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶(基因组核酸分子),或在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶(mRNA分子),或在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶(cDNA分子),可以使用引物对使生物样品进行扩增方法,所述引物对包含来源于5'侧接序列的第一引物,所述5'侧接序列邻近在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,和来源于3'侧接序列的第二引物,所述3'侧接序列邻近在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,以产生如下扩增子,所述扩增子指示SNP存在于编码在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶的位置处。在一些实施方案中,扩增子的长度范围可以从引物对加上一个核苷酸碱基对的组合长度到可通过DNA扩增方案产生的扩增子的任何长度。此距离的范围可以是一个核苷酸碱基对多至扩增反应的极限值或约两万个核苷酸碱基对。任选地,引物对侧接如下区域,所述区域包含含有在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶的位置,以及在含有在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶的位置的每侧上的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个核苷酸。

[0207] PCR引物对可以例如通过使用意图用于此目的的计算机程序来源于已知的序列,所述计算机程序诸如Vector NTI版本10的PCR引物分析工具(Informax Inc., Bethesda Md.);PrimerSelect (DNASTAR Inc., Madison, Wis.);以及Primer3 (版本0.4.0[®], 1991, Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, Mass.)。另外,所述序列可以视觉扫描,并且引物可以使用已知的指南手动鉴定。

[0208] 多种技术在本领域中是可获得的,包括例如核酸测序、核酸杂交和核酸扩增。核酸测序技术的例示性实例包括但不限于链终止子(Sanger)测序和染料终止子测序。

[0209] 其他方法包括除了测序以外的核酸杂交方法,包括使用针对纯化的DNA、扩增的DNA和固定细胞制品的标记的引物或探针(荧光原位杂交(FISH))。在一些方法中,靶标核酸分子可以在检测之前或与检测同时进行扩增。核酸扩增技术的例示性实例包括但不限于聚合酶链式反应(PCR)、连接酶链反应(LCR)、链置换扩增(SDA)以及基于核酸序列的扩增(NASBA)。其他方法包括但不限于连接酶链反应、链置换扩增和嗜热SDA(tSDA)。

[0210] 在杂交技术中,可以采用严格条件,使得探针或引物特异性地与其靶标杂交。在一些实施方案中,在严格条件下多核苷酸引物或探针将与其靶序列杂交,其程度可检测地比与其他非靶序列的杂交相对于背景大诸如至少2倍、至少3倍、至少4倍或更多倍,包括相对于背景大超过10倍。在一些实施方案中,在严格条件下多核苷酸引物或探针将与其靶核苷酸序列杂交,其程度可检测地比与其他核苷酸序列的杂交大至少2倍。在一些实施方案中,在严格条件下多核苷酸引物或探针将与其靶核苷酸序列杂交,其程度可检测地比与其他核苷酸序列的杂交大至少3倍。在一些实施方案中,在严格条件下多核苷酸引物或探针将与其靶核苷酸序列杂交,其程度可检测地比与其他核苷酸序列的杂交大至少4倍。在一些实施方案中,在严格条件下多核苷酸引物或探针将与其靶核苷酸序列杂交,其程度可检测地比与其他核苷酸序列的杂交大相对于背景超过10倍。严格的条件是序列依赖性的并且在不同的环境中将是不同的。

[0211] 促进DNA杂交的适当严格条件,例如,6×氯化钠/柠檬酸钠(SSC),在约45°C下,然后在50°C下用2×SSC洗涤,是已知的,或可见于Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley&Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6。通常,用于杂交和检测的严格条件将是其中如下所述的那些:在pH7.0至8.3时的盐浓度低于约1.5M Na⁺离子、通常约0.01至1.0M Na⁺离子浓度(或其他盐),并且温度对于短探针(例如,10至50个核苷酸)而言是至少约30°C,并且对于较长探针(例如,大于50个核苷酸)而言是至少约60°C。严格条件还可以通过添加去稳定剂诸如甲酰胺来实现。任选地,洗涤缓冲液可以包含约0.1%至约1% SDS。杂交的持续时间通常少于约24小时,通常约4至约12小时。洗涤时间的持续时间将至少是足以达到平衡的时间长度。

[0212] 本公开还提供了检测人ANGPTL7预测的功能丧失变体多肽的存在的方法,所述方法包括对从人受试者获得的样品进行测定法,以确定受试者中的ANGPTL7多肽是否含有导致多肽功能丧失(部分或完全)的一种或多种变异。例如,在一些实施方案中,所述方法检测人ANGPTL7预测的功能丧失变体多肽,例如ANGPTL7 Arg177Stop变体多肽的存在,并且包括对从人受试者获得的样品进行测定法,以确定样品中的ANGPTL7多肽是否终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置。在一些实施方案中,检测步骤包括对多肽的至少一部分进行测序,所述多肽包含对应于根据SEQ ID NO:11的C端至第176位的任何位置的位置(此

类多肽是参考;此类位置的缺失表明多肽终止于至少第176位并且是预测的功能丧失变体ANGPTL7多肽)。在一些实施方案中,检测步骤包括对整个多肽进行测序。在一些实施方案中,检测步骤包括用于检测终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置的多肽的存在的免疫测定法。

[0213] 本公开还提供了与ANGPTL7变体基因组核酸分子(诸如SEQ ID NO:2)、ANGPTL7变体mRNA分子(诸如SEQ ID NO:5)和/或ANGPTL7变体cDNA分子(诸如SEQ ID NO:8)杂交的分离的核酸分子。在一些实施方案中,分离的核酸分子与包含对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置或者包含对应于根据SEQ ID NO:5或SEQ ID NO:8的第529位的位置的ANGPTL7核酸分子的部分杂交。

[0214] 在一些实施方案中,所述方法检测人ANGPTL7预测的功能丧失变体多肽,例如ANGPTL7 Gln175His变体多肽的存在,并且包括对从人受试者获得的样品进行测定法,以确定样品中的ANGPTL7多肽是否包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸。在一些实施方案中,检测步骤包括对多肽的至少一部分进行测序,所述多肽包含对应于根据SEQ ID NO:10或SEQ ID NO:12的第175位的位置。在一些实施方案中,检测步骤包括对整个多肽进行测序。在一些实施方案中,检测步骤包括用于检测包含对应于根据SEQ ID NO:10或SEQ ID NO:12的第175位的位置的多肽的存在的免疫测定法。

[0215] 本公开还提供了与ANGPTL7变体基因组核酸分子(诸如SEQ ID NO:3)、ANGPTL7变体mRNA分子(诸如SEQ ID NO:6)和/或ANGPTL7变体cDNA分子(诸如SEQ ID NO:9)杂交的分离的核酸分子。在一些实施方案中,分离的核酸分子与包含对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置或者包含对应于根据SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:9的第525位的位置的ANGPTL7核酸分子的部分杂交。

[0216] 在一些实施方案中,所述方法检测人ANGPTL7预测的功能丧失变体多肽,例如ANGPTL7 Phe161Ile变体多肽的存在,并且包括对从人受试者获得的样品进行测定法,以确定样品中的ANGPTL7多肽是否包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸。在一些实施方案中,检测步骤包括对多肽的至少一部分进行测序,所述多肽包含对应于根据SEQ ID NO:10或SEQ ID NO:141的第161位的位置。在一些实施方案中,检测步骤包括对整个多肽进行测序。在一些实施方案中,检测步骤包括用于检测包含对应于根据SEQ ID NO:10或SEQ ID NO:141的第161位的位置的多肽的存在的免疫测定法。

[0217] 本公开还提供了与ANGPTL7变体基因组核酸分子(诸如SEQ ID NO:132)、ANGPTL7变体mRNA分子(诸如SEQ ID NO:135)和/或ANGPTL7变体cDNA分子(诸如SEQ ID NO:138)杂交的分离的核酸分子。在一些实施方案中,分离的核酸分子与包含对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置或者包含对应于根据SEQ ID NO:135或SEQ ID NO:138的第481位的位置的ANGPTL7核酸分子的部分杂交。

[0218] 在一些实施方案中,所述方法检测人ANGPTL7预测的功能丧失变体多肽,例如ANGPTL7 Trp188Stop变体多肽的存在,并且包括对从人受试者获得的样品进行测定法,以确定样品中的ANGPTL7多肽是否终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置。在一些实施方案中,检测步骤包括对多肽的至少一部分进行测序,所述多肽包含对应于根据SEQ ID NO:142的C端至第187位的任何位置的位置(此类多肽是参考;此类位置的缺失表明多肽终止于至少第187位并且是预测的功能丧失变体ANGPTL7多肽)。在一些实施方案中,检测步

骤包括对整个多肽进行测序。在一些实施方案中,检测步骤包括用于检测终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置的多肽的存在的免疫测定法。

[0219] 本公开还提供了与ANGPTL7变体基因组核酸分子(诸如SEQ ID NO:133)、ANGPTL7变体mRNA分子(诸如SEQ ID NO:136)和/或ANGPTL7变体cDNA分子(诸如SEQ ID NO:139)杂交的分离的核酸分子。在一些实施方案中,分离的核酸分子与包含对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置或者包含对应于根据SEQ ID NO:136或SEQ ID NO:139的第563位的位置的ANGPTL7核酸分子的部分杂交。

[0220] 在一些实施方案中,所述方法检测人ANGPTL7预测的功能丧失变体多肽,例如ANGPTL7 Lys192Gln变体多肽的存在,并且包括对从人受试者获得的样品进行测定法,以确定样品中的ANGPTL7多肽是否包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺。在一些实施方案中,检测步骤包括对多肽的至少一部分进行测序,所述多肽包含对应于根据SEQ ID NO:10或SEQ ID NO:143的第192位的位置。在一些实施方案中,检测步骤包括对整个多肽进行测序。在一些实施方案中,检测步骤包括用于检测包含对应于根据SEQ ID NO:10或SEQ ID NO:143的第192位的位置的多肽的存在的免疫测定法。

[0221] 本公开还提供了与ANGPTL7变体基因组核酸分子(诸如SEQ ID NO:134)、ANGPTL7变体mRNA分子(诸如SEQ ID NO:137)和/或ANGPTL7变体cDNA分子(诸如SEQ ID NO:140)杂交的分离的核酸分子。在一些实施方案中,分离的核酸分子与包含对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置或者包含对应于根据SEQ ID NO:137或SEQ ID NO:140的第574位的位置的ANGPTL7核酸分子的部分杂交。

[0222] 在一些实施方案中,此类分离的核酸分子包含至少约5个、至少约8个、至少约10个、至少约11个、至少约12个、至少约13个、至少约14个、至少约15个、至少约16个、至少约17个、至少约18个、至少约19个、至少约20个、至少约21个、至少约22个、至少约23个、至少约24个、至少约25个、至少约30个、至少约35个、至少约40个、至少约45个、至少约50个、至少约55个、至少约60个、至少约65个、至少约70个、至少约75个、至少约80个、至少约85个、至少约90个、至少约95个、至少约100个、至少约200个、至少约300个、至少约400个、至少约500个、至少约600个、至少约700个、至少约800个、至少约900个、至少约1000个、至少约2000个、至少约3000个、至少约4000个或至少约5000个核苷酸或者由其组成。在一些实施方案中,此类分离的核酸分子包含至少约5、至少约8、至少约10、至少约11、至少约12、至少约13、至少约14、至少约15、至少约16、至少约17、至少约18、至少约19、至少约20、至少约21、至少约22、至少约23、至少约24或至少约25个核苷酸或者由其组成。在优选的实施方案中,所述分离的核酸分子包含至少约18个核苷酸或者由其组成。在一些实施方案中,所述分离的核酸分子包含至少约15个核苷酸或者由其组成。在一些实施方案中,所述分离的核酸分子包含约10个至约35个、约10个至约30个、约10个至约25个、约12个至约30个、约12个至约28个、约12个至约24个、约15个至约30个、约15个至约25个、约18个至约30个、约18个至约25个、约18个至约24个或约18个至约22个核苷酸或者由其组成。在优选的实施方案中,所述分离的核酸分子包含约18个至约30个核苷酸或者由其组成。在一些实施方案中,所述分离的核酸分子包含至少约15个核苷酸至至少约35个核苷酸或者由其组成。

[0223] 在一些实施方案中,此类分离的核酸分子在严格条件下与ANGPTL7变体基因组核酸分子(诸如SEQ ID NO:2)、ANGPTL7变体mRNA分子(诸如SEQ ID NO:5)和/或ANGPTL7变体

cDNA分子(诸如SEQ ID NO:8)杂交。此类核酸分子可以用作例如本文所述或示例的探针、引物、改变特异性探针或改变特异性引物,并且包括但不限于引物、探针、反义RNA、shRNA和siRNA,它们中的每者在本文别处更详细地描述,并且可用于本文所述的方法中的任一者。

[0224] 在一些实施方案中,分离的核酸分子与如下核酸分子的至少约15个连续核苷酸杂交,所述核酸分子与ANGPTL7变体基因组核酸分子(诸如SEQ ID NO:2)、ANGPTL7变体mRNA分子(诸如SEQ ID NO:5)和/或ANGPTL7变体cDNA分子(诸如SEQ ID NO:8)具有至少约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100%同一性。在一些实施方案中,所述分离的核酸分子包含约15个至约100个核苷酸或约15个至约35个核苷酸或者由其组成。在一些实施方案中,所述分离的核酸分子包含约15个至约100个核苷酸或者由其组成。在一些实施方案中,所述分离的核酸分子包含约15个至约35个核苷酸或者由其组成。

[0225] 在一些实施方案中,所述分离的改变特异性探针或改变特异性引物包含至少约15个核苷酸,其中所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,其中所述部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:2的第4,291位,或其互补序列;根据SEQ ID NO:5的第529位,或其互补序列;或根据SEQ ID NO:8的第529位,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:2的第4,289至4,291位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:5的第529至531位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:8的第529至531位的位置,或其互补序列。

[0226] 在一些实施方案中,此类分离的核酸分子在严格条件下与ANGPTL7变体基因组核酸分子(诸如SEQ ID NO:3)、ANGPTL7变体mRNA分子(诸如SEQ ID NO:6)和/或ANGPTL7变体cDNA分子(诸如SEQ ID NO:9)杂交。此类核酸分子可以用作例如本文所述或示例的探针、引物、改变特异性探针或改变特异性引物,并且包括但不限于引物、探针、反义RNA、shRNA和siRNA,它们中的每者在本文别处更详细地描述,并且可用于本文所述的方法中的任一者。

[0227] 在一些实施方案中,分离的核酸分子与如下核酸分子的至少约15个连续核苷酸杂交,所述核酸分子与ANGPTL7变体基因组核酸分子(诸如SEQ ID NO:3)、ANGPTL7变体mRNA分子(诸如SEQ ID NO:6)和/或ANGPTL7变体cDNA分子(诸如SEQ ID NO:9)具有至少约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100%同一性。在一些实施方案中,所述分离的核酸分子包含约15

个至约100个核苷酸或约15个至约35个核苷酸或者由其组成。在一些实施方案中,所述分离的核酸分子包含约15个至约100个核苷酸或者由其组成。在一些实施方案中,所述分离的核酸分子包含约15个至约35个核苷酸或者由其组成。

[0228] 在一些实施方案中,所述分离的改变特异性探针或改变特异性引物包含至少约15个核苷酸,其中所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,其中所述部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:3的第4,287位,或其互补序列;根据SEQ ID NO:6的第525位,或其互补序列;或根据SEQ ID NO:9的第525位,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:3的第4,285至4,287位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:6的第523至525位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:9的第523至525位的位置,或其互补序列。

[0229] 在一些实施方案中,此类分离的核酸分子在严格条件下与ANGPTL7变体基因组核酸分子(诸如SEQ ID NO:132)、ANGPTL7变体mRNA分子(诸如SEQ ID NO:135)和/或ANGPTL7变体cDNA分子(诸如SEQ ID NO:138)杂交。此类核酸分子可以用作例如本文所述或示例的探针、引物、改变特异性探针或改变特异性引物,并且包括但不限于引物、探针、反义RNA、shRNA和siRNA,它们中的每者在本文别处更详细地描述,并且可用于本文所述的方法中的任一者。

[0230] 在一些实施方案中,分离的核酸分子与如下核酸分子的至少约15个连续核苷酸杂交,所述核酸分子与ANGPTL7变体基因组核酸分子(诸如SEQ ID NO:132)、ANGPTL7变体mRNA分子(诸如SEQ ID NO:135)和/或ANGPTL7变体cDNA分子(诸如SEQ ID NO:138)具有至少约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100%同一性。在一些实施方案中,所述分离的核酸分子包含约15个至约100个核苷酸或约15个至约35个核苷酸或者由其组成。在一些实施方案中,所述分离的核酸分子包含约15个至约100个核苷酸或者由其组成。在一些实施方案中,所述分离的核酸分子包含约15个至约35个核苷酸或者由其组成。

[0231] 在一些实施方案中,所述分离的改变特异性探针或改变特异性引物包含至少约15个核苷酸,其中所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,其中所述部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:132的第4,243位,或其互补序列;根据SEQ ID NO:135的第481位,或其互补序列;或

根据SEQ ID NO:138的第481位,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243至4,245位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:135的第481至483位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列:所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:138的第481至483位的位置,或其互补序列。

[0232] 在一些实施方案中,此类分离的核酸分子在严格条件下与ANGPTL7变体基因组核酸分子(诸如SEQ ID NO:133)、ANGPTL7变体mRNA分子(诸如SEQ ID NO:136)和/或ANGPTL7变体cDNA分子(诸如SEQ ID NO:139)杂交。此类核酸分子可以用作例如本文所述或示例的探针、引物、改变特异性探针或改变特异性引物,并且包括但不限于引物、探针、反义RNA、shRNA和siRNA,它们中的每者在本文别处更详细地描述,并且可用于本文所述的方法中的任一者。

[0233] 在一些实施方案中,分离的核酸分子与如下核酸分子的至少约15个连续核苷酸杂交,所述核酸分子与ANGPTL7变体基因组核酸分子(诸如SEQ ID NO:133)、ANGPTL7变体mRNA分子(诸如SEQ ID NO:136)和/或ANGPTL7变体cDNA分子(诸如SEQ ID NO:139)具有至少约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100%同一性。在一些实施方案中,所述分离的核酸分子包含约15个至约100个核苷酸或约15个至约35个核苷酸或者由其组成。在一些实施方案中,所述分离的核酸分子包含约15个至约100个核苷酸或者由其组成。在一些实施方案中,所述分离的核酸分子包含约15个至约35个核苷酸或者由其组成。

[0234] 在一些实施方案中,所述分离的改变特异性探针或改变特异性引物包含至少约15个核苷酸,其中所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,其中所述部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:133的第4,325位,或其互补序列;根据SEQ ID NO:136的第563位,或其互补序列;或根据SEQ ID NO:139的第563位,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:133的第4,324至4,326位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置,或

其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:136的第562至564位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:139的第562至564位的位置,或其互补序列。

[0235] 在一些实施方案中,此类分离的核酸分子在严格条件下与ANGPTL7变体基因组核酸分子(诸如SEQ ID NO:134)、ANGPTL7变体mRNA分子(诸如SEQ ID NO:137)和/或ANGPTL7变体cDNA分子(诸如SEQ ID NO:140)杂交。此类核酸分子可以用作例如本文所述或示例的探针、引物、改变特异性探针或改变特异性引物,并且包括但不限于引物、探针、反义RNA、shRNA和siRNA,它们中的每者在本文别处更详细地描述,并且可用于本文所述的方法中的任一者。

[0236] 在一些实施方案中,分离的核酸分子与如下核酸分子的至少约15个连续核苷酸杂交,所述核酸分子与ANGPTL7变体基因组核酸分子(诸如SEQ ID NO:134)、ANGPTL7变体mRNA分子(诸如SEQ ID NO:137)和/或ANGPTL7变体cDNA分子(诸如SEQ ID NO:140)具有至少约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100%同一性。在一些实施方案中,所述分离的核酸分子包含约15个至约100个核苷酸或约15个至约35个核苷酸或者由其组成。在一些实施方案中,所述分离的核酸分子包含约15个至约100个核苷酸或者由其组成。在一些实施方案中,所述分离的核酸分子包含约15个至约35个核苷酸或者由其组成。

[0237] 在一些实施方案中,所述分离的改变特异性探针或改变特异性引物包含至少约15个核苷酸,其中所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,其中所述部分包含对应于以下位置的位置:根据SEQ ID NO:134的第4,336位,或其互补序列;根据SEQ ID NO:137的第574位,或其互补序列;或根据SEQ ID NO:140的第574位,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336至4,338位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:137的第574至576位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,所述改变特异性探针或改变特异性引物包含与如下核苷酸序列的一部分互补的核苷酸序列,所述核苷酸序列包含对应于根据SEQ ID NO:140的第574至576位的位置,或其互补序列。

[0238] 在一些实施方案中,所述改变特异性探针和改变特异性引物包括DNA。在一些实施方案中,所述改变特异性探针和改变特异性引物包括RNA。

[0239] 在一些实施方案中,本文所述的探针和引物(包括改变特异性探针和改变特异性引物)具有与本文公开的核酸分子中的任一者特异性杂交的核苷酸序列,或其互补序列。在一些实施方案中,所述探针和引物在严格条件下与本文公开的核酸分子中的任一者特异性杂交。

[0240] 在一些实施方案中,引物,包括改变特异性引物,可以用于第二代测序或高通量测序中。在一些情况下,可以修饰引物,包括改变特异性引物。特别地,引物可以包含在例如大规模平行签名测序(MPSS)、聚合酶克隆测序(Polony sequencing)和454焦磷酸测序的不同步骤中使用的各种修饰。可以在所述过程的几个步骤中使用修饰的引物,包括在克隆步骤中使用生物素酰化的引物,并且在珠粒装载步骤和检测步骤中使用荧光标记的引物。通常使用双端测序标签文库进行聚合酶克隆测序,其中每个DNA模板分子的长度约为135bp。在珠粒装载步骤和乳液PCR(emulsion PCR)中使用生物素酰化的引物。在检测步骤中使用荧光标记的简并九聚体寡核苷酸。衔接子可以包含5'-生物素标签,用于将DNA文库固定到链霉抗生物素包被的珠粒上。

[0241] 本文所述的探针和引物可以用于检测ANGPTL7变体基因组核酸分子内的C4,291T变异(例如,根据SEQ ID NO:2)、或ANGPTL7变体mRNA分子内的C529U变异(例如,根据SEQ ID NO:5)或ANGPTL7变体cDNA分子内的C529T变异(例如,根据SEQ ID NO:8)。例如,引物可以用于扩增ANGPTL7变体基因组核酸分子或其包含C4,291T变异的片段。引物还可以用于扩增ANGPTL7变体mRNA或其包含C529U变异的片段。引物还可以用于扩增ANGPTL7变体cDNA或其包含C529T变异的片段。

[0242] 本文所述的探针和引物可以用于检测ANGPTL7变体基因组核酸分子内的G4,287T变异(例如,根据SEQ ID NO:3)、或ANGPTL7变体mRNA分子内的G525U变异(例如,根据SEQ ID NO:6)或ANGPTL7变体cDNA分子内的G525T变异(例如,根据SEQ ID NO:9)。例如,引物可以用于扩增ANGPTL7变体基因组核酸分子或其包含G4,287T变异的片段。引物还可以用于扩增ANGPTL7变体mRNA或其包含G525U变异的片段。引物还可以用于扩增ANGPTL7变体cDNA或其包含G525T变异的片段。

[0243] 本文所述的探针和引物可以用于检测ANGPTL7变体基因组核酸分子内的T4,243A变异(例如,根据SEQ ID NO:132)、或ANGPTL7变体mRNA分子内的U481A变异(例如,根据SEQ ID NO:135)或ANGPTL7变体cDNA分子内的T481A变异(例如,根据SEQ ID NO:138)。例如,引物可以用于扩增ANGPTL7变体基因组核酸分子或其包含T4,243A变异的片段。引物还可以用于扩增ANGPTL7变体mRNA或其包含U481A变异的片段。引物还可以用于扩增ANGPTL7变体cDNA或其包含T481A变异的片段。

[0244] 本文所述的探针和引物可以用于检测ANGPTL7变体基因组核酸分子内的G4,325A变异(例如,根据SEQ ID NO:133)、或ANGPTL7变体mRNA分子内的G563A变异(例如,根据SEQ ID NO:136)或ANGPTL7变体cDNA分子内的G563A变异(例如,根据SEQ ID NO:139)。例如,引物可以用于扩增ANGPTL7变体基因组核酸分子或其包含G4,325A变异的片段。引物还可以用于扩增ANGPTL7变体mRNA或其包含G563A变异的片段。引物还可以用于扩增ANGPTL7变体cDNA或其包含G563A变异的片段。

[0245] 本文所述的探针和引物可以用于检测ANGPTL7变体基因组核酸分子内的A4,336C变异(例如,根据SEQ ID NO:134)、或ANGPTL7变体mRNA分子内的A574C变异(例如,根据SEQ ID NO:137)或ANGPTL7变体cDNA分子内的A574C变异(例如,根据SEQ ID NO:140)。例如,引物可以用于扩增ANGPTL7变体基因组核酸分子或其包含A4,336C变异的片段。引物还可以用于扩增ANGPTL7变体mRNA或其包含A574C变异的片段。引物还可以用于扩增ANGPTL7变体cDNA或其包含A574C变异的片段。

[0246] 本公开还提供了包含上文所述的引物中的任一者的引物对。如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7基因组核酸分子中的第4,291位的位置处的胞嘧啶(而不是胸腺嘧啶)(比较SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7参考型基因组核酸分子的存在。相反,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7基因组核酸分子中的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶(而不是胞嘧啶)(比较SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7变体基因组核酸分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于SEQ ID NO:2中的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'-末端。此外,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7 mRNA分子中的第529位的位置处的胞嘧啶(而不是尿嘧啶)(比较SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7参考型mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7 mRNA分子中的第529位的位置处的尿嘧啶(而不是胞嘧啶)(比较SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于SEQ ID NO:5中的第529位的位置处的尿嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'-末端。此外,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7 cDNA分子中的第529位的位置处的胞嘧啶(而不是胸腺嘧啶)(比较SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7参考型cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7 cDNA分子中的第529位的位置处的胸腺嘧啶(而不是胞嘧啶)(比较SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于SEQ ID NO:8中的第529位的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'-末端。

[0247] 在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与ANGPTL7基因组核酸分子的一部分杂交,其中所述部分包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与包含SEQ ID NO:2的ANGPTL7基因组核酸分子杂交,所述ANGPTL7基因组核酸分子在一部分包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与ANGPTL7 mRNA分子的一部分杂交,其中所述部分包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与包含SEQ ID NO:5的ANGPTL7 mRNA分子杂交,所述ANGPTL7 mRNA分子在一部分包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与ANGPTL7 cDNA分子的一部分杂交,其中所述部分包含在对应于根

据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与包含SEQ ID NO:8的ANGPTL7 cDNA分子杂交,所述ANGPTL7 cDNA分子在一部分包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。

[0248] 如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7基因组核酸分子中的第4,287位的位置处的鸟嘌呤(而不是胸腺嘧啶)(比较SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:3)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7参考型基因组核酸分子的存在。相反,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7基因组核酸分子中的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶(而不是鸟嘌呤)(比较SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:3)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7变体基因组核酸分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于SEQ ID NO:3中的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'-末端。此外,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7 mRNA分子中的第525位的位置处的鸟嘌呤(而不是尿嘧啶)(比较SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:6)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7参考型mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7 mRNA分子中的第525位的位置处的尿嘧啶(而不是鸟嘌呤)(比较SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:6)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于SEQ ID NO:6中的第525位的位置处的尿嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'-末端。此外,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7 cDNA分子中的第525位的位置处的鸟嘌呤(而不是胸腺嘧啶)(比较SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:9)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7参考型cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7 cDNA分子中的第525位的位置处的胸腺嘧啶(而不是鸟嘌呤)(比较SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:9)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于SEQ ID NO:9中的第525位的位置处的胸腺嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'-末端。

[0249] 在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与ANGPTL7基因组核酸分子的一部分杂交,其中所述部分包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与包含SEQ ID NO:3的ANGPTL7基因组核酸分子杂交,所述ANGPTL7基因组核酸分子在一部分包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与ANGPTL7 mRNA分子的一部分杂交,其中所述部分包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与包含SEQ ID NO:6的ANGPTL7 mRNA分子杂交,所述ANGPTL7 mRNA分子分子在一部分包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与ANGPTL7 cDNA分子的一部分杂交,其中所述部分包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与包含

SEQ ID NO:9的ANGPTL7 cDNA分子杂交,所述ANGPTL7cDNA分子在一部分包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。

[0250] 如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7基因组核酸分子中的第4,243位的位置处的胸腺嘧啶(而不是腺嘌呤)(比较SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:132)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7参考型基因组核酸分子的存在。相反,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7基因组核酸分子中的第4,243位的位置处的腺嘌呤(而不是胸腺嘧啶)(比较SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:132)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7变体基因组核酸分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'-末端。此外,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7 mRNA分子中的第481位的位置处的尿嘧啶(而不是腺嘌呤)(比较SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:135)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7参考型mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7 mRNA分子中的第481位的位置处的腺嘌呤(而不是尿嘧啶)(比较SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:135)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'-末端。此外,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7 cDNA分子中的第481位的位置处的胸腺嘧啶(而不是腺嘌呤)(比较SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:138)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7参考型cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7 cDNA分子中的第481位的位置处的腺嘌呤(而不是胸腺嘧啶)(比较SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:138)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'-末端。

[0251] 在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与ANGPTL7基因组核酸分子的一部分杂交,其中所述部分包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与包含SEQ ID NO:132的ANGPTL7基因组核酸分子杂交,所述ANGPTL7基因组核酸分子在一部分包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与ANGPTL7 mRNA分子的一部分杂交,其中所述部分包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与包含SEQ ID NO:135的ANGPTL7 mRNA分子杂交,所述ANGPTL7 mRNA分子在一部分包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与ANGPTL7 cDNA分子的一部分杂交,其中所述部分包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与包含SEQ ID NO:138的ANGPTL7 cDNA分子杂交,所述ANGPTL7 cDNA分子在一部分包含在

对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。

[0252] 如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7基因组核酸分子中的第4,325位的位置处的鸟嘌呤(而不是腺嘌呤)(比较SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:133)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7参考型基因组核酸分子的存在。相反,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7基因组核酸分子中的第4,325位的位置处的腺嘌呤(而不是鸟嘌呤)(比较SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:133)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7变体基因组核酸分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'-末端。此外,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7 mRNA分子中的第563位的位置处的鸟嘌呤(而不是腺嘌呤)(比较SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:136)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7参考型mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7 mRNA分子中的第563位的位置处的腺嘌呤(而不是鸟嘌呤)(比较SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:136)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'-末端。此外,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7 cDNA分子中的第563位的位置处的鸟嘌呤(而不是腺嘌呤)(比较SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:139)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7参考型cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7 cDNA分子中的第563位的位置处的腺嘌呤(而不是鸟嘌呤)(比较SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:139)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤互补的引物的核苷酸可以在引物的3'-末端。

[0253] 在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与ANGPTL7基因组核酸分子的一部分杂交,其中所述部分包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与包含SEQ ID NO:133的ANGPTL7基因组核酸分子杂交,所述ANGPTL7基因组核酸分子在一部分包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与ANGPTL7 mRNA分子的一部分杂交,其中所述部分包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与包含SEQ ID NO:136的ANGPTL7 mRNA分子杂交,所述ANGPTL7 mRNA分子在一部分包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与ANGPTL7 cDNA分子的一部分杂交,其中所述部分包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与包含SEQ ID NO:139的ANGPTL7 cDNA分子杂交,所述ANGPTL7 cDNA分子在一部分包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。

[0254] 如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7基因组核酸分子中的第4,336位的位置处的腺嘌呤(而不是胞嘧啶)(比较SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:134)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7参考型基因组核酸分子的存在。相反,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7核酸分子中的第4,336位的位置处的胞嘧啶(而不是腺嘌呤)(比较SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:134)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7变体基因组核酸分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'-末端。此外,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7 mRNA分子中的第574位的位置处的腺嘌呤(而不是胞嘧啶)(比较SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:137)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7参考型mRNA分子的存在。相反,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7 mRNA分子中的第574位的位置处的胞嘧啶(而不是腺嘌呤)(比较SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:137)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7变体mRNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'-末端。此外,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7 cDNA分子中的第574位的位置处的腺嘌呤(而不是胞嘧啶)(比较SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:140)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7参考型cDNA分子的存在。相反,如果引物的3'-末端之一与在对应于特定ANGPTL7 cDNA分子中的第574位的位置处的胞嘧啶(而不是腺嘌呤)(比较SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:140)杂交,则扩增片段的存在将表明ANGPTL7变体cDNA分子的存在。在一些实施方案中,与在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶互补的引物的核苷酸可以在引物的3'-末端。

[0255] 在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与ANGPTL7基因组核酸分子的一部分杂交,其中所述部分包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与包含SEQ ID NO:134的ANGPTL7基因组核酸分子杂交,所述ANGPTL7基因组核酸分子在一部分包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与ANGPTL7 mRNA分子的一部分,其中所述部分包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与包含SEQ ID NO:137的ANGPTL7 mRNA分子杂交,所述ANGPTL7 mRNA分子在一部分包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与ANGPTL7 cDNA分子的一部分杂交,其中所述部分包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。在一些实施方案中,探针或引物包含如下核苷酸序列,所述核苷酸序列与包含SEQ ID NO:140的ANGPTL7 cDNA分子杂交,所述ANGPTL7 cDNA分子在一部分包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶;或所述核苷酸序列与该核酸分子的互补序列杂交。

[0256] 在本公开的上下文中,“特异性杂交”意指探针或引物(例如,改变特异性探针或改变特异性引物)不与编码ANGPTL7参考型基因组核酸分子、ANGPTL7参考型mRNA分子和/或

ANGPTL7参考型cDNA分子的核酸序列杂交。

[0257] 在一些实施方案中,探针(例如,改变特异性探针)包含标记。在一些实施方案中,所述标记是荧光标记、放射性标记或生物素。

[0258] 本公开还提供了包含本文公开的探针中的任一种或多种所附接的基底的支持物。固体支持物是分子(诸如本文公开的探针中的任一种)可以与其缔合的固态基底或支持物。固体支持物的一种形式是阵列。固体支持物的另一种形式是阵列检测物。阵列检测物是多种不同的探针以阵列、网格或其他组织化模式与其偶联的固体支持物。固态基底的一种形式是微量滴定皿,诸如标准96孔类型。在一些实施方案中,可以采用通常含有一个阵列/孔的多孔玻璃载片。

[0259] 本公开还提供了分子复合物,所述分子复合物包含本文所述的ANGPTL7核酸分子(基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)中的任一者或其互补序列以及本文所述的改变特异性引物或改变特异性探针中的任一者或者由其组成。在一些实施方案中,分子复合物中的ANGPTL7核酸分子(基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)或其互补序列是单链的。在一些实施方案中,ANGPTL7核酸分子是本文所述的基因组核酸分子中的任一者。在一些实施方案中,ANGPTL7核酸分子是本文所述的mRNA分子中的任一者。在一些实施方案中,ANGPTL7核酸分子是本文所述的cDNA分子中的任一者。在一些实施方案中,分子复合物包含本文所述的ANGPTL7核酸分子(基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)中的任一者或其互补序列以及本文所述的改变特异性引物中的任一者或者由其组成。在一些实施方案中,分子复合物包含本文所述的ANGPTL7核酸分子(基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子)中的任一者或其互补序列以及本文所述的改变特异性探针中的任一者或者由其组成。在一些实施方案中,分子复合物包含含有标记的改变特异性探针或改变特异性引物。在一些实施方案中,所述标记是荧光标记、放射性标记或生物素。在一些实施方案中,分子复合物还包含非人聚合酶。

[0260] 本公开还提供了包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的分离的核酸分子,其中所述多肽终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:11具有至少约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%序列同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:11具有至少约90%序列同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:11具有至少约92%序列同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:11具有至少约94%序列同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:11具有至少约96%序列同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:11具有至少约98%序列同一性,并且终止于对应于根据SEQ

ID NO:11的第176位的位置。

[0261] 在一些实施方案中,核酸分子编码包含SEQ ID NO:11的ANGPTL7多肽。在一些实施方案中,核酸分子编码由SEQ ID NO:11组成的ANGPTL7多肽。

[0262] 本公开还提供了包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的分离的核酸分子,其中所述多肽包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽:所述氨基酸序列与SEQ ID NO:12具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:12具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:12具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:12具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:12具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:12具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸。

[0263] 在一些实施方案中,核酸分子编码包含SEQ ID NO:12的ANGPTL7多肽。在一些实施方案中,核酸分子编码由SEQ ID NO:12组成的ANGPTL7多肽。

[0264] 本公开还提供了包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的分离的核酸分子,其中所述多肽包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:141具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:141具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:141具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:141具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:141具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的

ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:141具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸。

[0265] 在一些实施方案中,核酸分子编码包含SEQ ID NO:141的ANGPTL7多肽。在一些实施方案中,核酸分子编码由SEQ ID NO:141组成的ANGPTL7多肽。

[0266] 本公开还提供了包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的分离的核酸分子,其中所述多肽终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:142具有至少约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%序列同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:142具有至少约90%序列同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:142具有至少约92%序列同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:142具有至少约94%序列同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:142具有至少约96%序列同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:142具有至少约98%序列同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置。

[0267] 在一些实施方案中,核酸分子编码包含SEQ ID NO:142的ANGPTL7多肽。在一些实施方案中,核酸分子编码由SEQ ID NO:142组成的ANGPTL7多肽。

[0268] 本公开还提供了包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的分离的核酸分子,其中所述多肽包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:143具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:143具有至少约90%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:143具有至少约92%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:143具有至少约94%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:143具有至少约96%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺。在一些实施方案中,分离的核酸分子编码具有如下氨基酸序列的

ANGPTL7多肽,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:143具有至少约98%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺。

[0269] 在一些实施方案中,核酸分子编码包含SEQ ID NO:143的ANGPTL7多肽。在一些实施方案中,核酸分子编码由SEQ ID NO:143组成的ANGPTL7多肽。

[0270] ANGPTL7参考型基因组核酸分子的核苷酸序列在SEQ ID NO:1中列出。参见SEQ ID NO:1,ANGPTL7参考型基因组核酸分子的第4,291位是胞嘧啶。参见SEQ ID NO:1,ANGPTL7参考型基因组核酸分子的第4,287位是鸟嘌呤。参见SEQ ID NO:1,ANGPTL7参考型基因组核酸分子的第4,243位是胸腺嘧啶。参见SEQ ID NO:1,ANGPTL7参考型基因组核酸分子的第4,325位是鸟嘌呤。参见SEQ ID NO:1,ANGPTL7参考型基因组核酸分子的第4,336位是腺嘌呤。

[0271] 存在ANGPTL7的变体基因组核酸分子,其中第4,291位处的胞嘧啶(参见SEQ ID NO:1中列出的参考基因组序列)被胸腺嘧啶替代。该ANGPTL7变体基因组核酸分子的核苷酸序列在SEQ ID NO:2中列出。

[0272] 存在ANGPTL7的另一个变体基因组核酸分子,其中第4,287位处的鸟嘌呤(参见SEQ ID NO:1中列出的参考基因组序列)被胸腺嘧啶替代。该ANGPTL7变体基因组核酸分子的核苷酸序列在SEQ ID NO:3中列出。

[0273] 存在ANGPTL7的另一个变体基因组核酸分子,其中第4,243位处的胸腺嘧啶(参见SEQ ID NO:1中列出的参考基因组序列)被腺嘌呤替代。该ANGPTL7变体基因组核酸分子的核苷酸序列在SEQ ID NO:132中列出。

[0274] 存在ANGPTL7的另一个变体基因组核酸分子,其中第4,325位处的鸟嘌呤(参见SEQ ID NO:1中列出的参考基因组序列)被腺嘌呤替代。该ANGPTL7变体基因组核酸分子的核苷酸序列在SEQ ID NO:133中列出。

[0275] 存在ANGPTL7的另一个变体基因组核酸分子,其中第4,336位处的腺嘌呤(参见SEQ ID NO:1中列出的参考基因组序列)被胞嘧啶替代。该ANGPTL7变体基因组核酸分子的核苷酸序列在SEQ ID NO:134中列出。

[0276] 本公开提供了分离的基因组核酸分子,所述分离的基因组核酸分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶(C4,291T),或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶(C4,291T),或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子由编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶(C4,291T),或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,289至4,291位的位置处的TGA密码子。

[0277] 在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:2具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:2具有至少约90%序列同一性的核

核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:2具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:2具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:2具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:2具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0278] 在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:2具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,289至4,291位的位置处的TGA密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:2具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,289至4,291位的位置处的TGA密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:2具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,289至4,291位的位置处的TGA密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:2具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,289至4,291位的位置处的TGA密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:2具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,289至4,291位的位置处的TGA密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:2具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,289至4,291位的位置处的TGA密码子,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0279] 在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含SEQ ID NO:2。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子由SEQ ID NO:2组成。

[0280] 本公开还提供了分离的基因组核酸分子,其包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶(G4,287T),或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶(G4,287T),或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子由编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶(G4,287T),或其互补序列。在一些实施方

案中,分离的基因组核酸分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,285至4,287位的位置处的CAT密码子。

[0281] 在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:3具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:3具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:3具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:3具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:3具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:3具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0282] 在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:3具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,285至4,287位的位置处的CAT密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:3具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,285至4,287位的位置处的CAT密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:3具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,285至4,287位的位置处的CAT密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:3具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,285至4,287位的位置处的CAT密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:3具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,285至4,287位的位置处的CAT密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:3具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,285至4,287位的位置处的CAT密码子,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0283] 在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含SEQ ID NO:3。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子由SEQ ID NO:3组成。

[0284] 本公开还提供了分离的基因组核酸分子,其包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤(T4,243A),或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤(T4,243A),或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子由编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤(T4,243A),或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243至4,245位的位置处的ATC密码子。

[0285] 在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:132具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:132具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:132具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:132具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:132具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0286] 在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:132具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243至4,245位的位置处的ATC密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:132具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243至4,245位的位置处的ATC密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:132具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243至4,245位的位置处的ATC密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:132具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243至4,245位的位置处的ATC密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:132具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据

SEQ ID NO:132的第4,243至4,245位的位置处的ATC密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:132具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243至4,245位的位置处的ATC密码子,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0287] 在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含SEQ ID NO:132。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子由SEQ ID NO:132组成。

[0288] 本公开还提供了分离的基因组核酸分子,其包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤(G4,325A),或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤(G4,325A),或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子由编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤(G4,325A),或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,324至4,326位的位置处的TAG密码子。

[0289] 在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:133具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:133具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:133具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:133具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:133具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:133具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0290] 在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:133具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,324至4,326位的位置处的TAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:133具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,324至4,

326位的位置处的TAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:133具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,324至4,326位的位置处的TAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:133具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,324至4,326位的位置处的TAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:133具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,324至4,326位的位置处的TAG密码子,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0291] 在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含SEQ ID NO:133。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子由SEQ ID NO:133组成。

[0292] 本公开还提供了分离的基因组核酸分子,其包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶(A4,336C),或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶(A4,336C),或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子由编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶(A4,336C),或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336至4,338位的位置处的CAG密码子。

[0293] 在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:134具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:134具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:134具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:134具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:134具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:134具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则

较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0294] 在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:134具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336至4,338位的位置处的CAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:134具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336至4,338位的位置处的CAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:134具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336至4,338位的位置处的CAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:134具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336至4,338位的位置处的CAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:134具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336至4,338位的位置处的CAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含与SEQ ID NO:134具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336至4,338位的位置处的CAG密码子,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0295] 在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含SEQ ID NO:134。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子由SEQ ID NO:134组成。

[0296] 基因组核酸分子可以来自任何生物体。例如,基因组核酸分子可以是人或来自另一个生物体的直系同源物,诸如非人哺乳动物、啮齿动物、小鼠或大鼠。应当理解,群体内的基因序列可以由于多态性(诸如单核苷酸多态性)而变化。本文提供的实例仅为示例性序列。其他序列也是可能的。

[0297] 在一些实施方案中,所述分离的基因组核酸分子包含少于完整基因组DNA序列。在一些实施方案中,所述分离的基因组核酸分子包含SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133和/或SEQ ID NO:134中的任何一者或多者的至少约15个、至少约20个、至少约25个、至少约30个、至少约35个、至少约40个、至少约45个、至少约50个、至少约60个、至少约70个、至少约80个、至少约90个、至少约100个、至少约200个、至少约300个、至少约400个、至少约500个、至少约600个、至少约700个、至少约800个、至少约900个、至少约1000个、至少约2000个、至少约3000个、至少约4000个或至少约5000个连续核苷酸或者由其组成。在一些实施方案中,分离的基因组核酸分子包含SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133和/或SEQ ID NO:134中的任何一者或多者的至少约1000个至至少约2000个连续核苷酸或者由其组成。在一些实施方案中,这些分离的基因组核酸分子包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶。

[0298] ANGPTL7参考型mRNA分子的核苷酸序列在SEQ ID NO:4中列出。参见SEQ ID NO:4, ANGPTL7参考型mRNA分子的第529位是胞嘧啶。参见SEQ ID NO:4, ANGPTL7参考型mRNA分子的第525位是鸟嘌呤。参见SEQ ID NO:4, ANGPTL7参考型mRNA分子的第481位是尿嘧啶。参见SEQ ID NO:4, ANGPTL7参考型mRNA分子的第563位是鸟嘌呤。参见SEQ ID NO:4, ANGPTL7参考型mRNA分子的第574位是腺嘌呤。

[0299] 存在ANGPTL7的变体mRNA分子,其中第529位处的胞嘧啶(参见SEQ ID NO:4中列出的参考mRNA序列)被尿嘧啶替代。该ANGPTL7变体mRNA分子的核苷酸序列在SEQ ID NO:5中列出。

[0300] 存在ANGPTL7的另一个变体mRNA分子,其中第525位处的鸟嘌呤(参见SEQ ID NO:4中列出的参考mRNA序列)被尿嘧啶替代。该ANGPTL7变体mRNA分子的核苷酸序列在SEQ ID NO:6中列出。

[0301] 存在ANGPTL7的另一个变体mRNA分子,其中第481位处的尿嘧啶(参见SEQ ID NO:4中列出的参考mRNA序列)被腺嘌呤替代。该ANGPTL7变体mRNA分子的核苷酸序列在SEQ ID NO:135中列出。

[0302] 存在ANGPTL7的另一个变体mRNA分子,其中第563位处的鸟嘌呤(参见SEQ ID NO:4中列出的参考mRNA序列)被腺嘌呤替代。该ANGPTL7变体mRNA分子的核苷酸序列在SEQ ID NO:136中列出。

[0303] 存在ANGPTL7的另一个变体mRNA分子,其中第574位处的腺嘌呤(参见SEQ ID NO:4中列出的参考mRNA序列)被胞嘧啶替代。该ANGPTL7变体mRNA分子的核苷酸序列在SEQ ID NO:137中列出。

[0304] 本公开提供了分离的mRNA分子,所述分离的mRNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子由编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529至531位的位置处的UGA密码子。

[0305] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:5具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:5具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:5具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:5具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置

处的尿嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:5具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:5具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0306] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:5具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529至531位的位置处的UGA密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:5具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529至531位的位置处的UGA密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:5具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529至531位的位置处的UGA密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:5具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529至531位的位置处的UGA密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:5具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529至531位的位置处的UGA密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:5具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529至531位的位置处的UGA密码子,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0307] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含SEQ ID NO:5。在一些实施方案中,分离的mRNA分子由SEQ ID NO:5组成。

[0308] 本公开还提供了分离的mRNA分子,所述分离的mRNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子由编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第523至525位的位置处的CAU密码子。

[0309] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:6具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:6具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由

其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:6具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:6具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:6具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:6具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0310] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:6具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第523至525位的位置处的CAU密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:6具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第523至525位的位置处的CAU密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:6具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第523至525位的位置处的CAU密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:6具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第523至525位的位置处的CAU密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:6具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第523至525位的位置处的CAU密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:6具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第523至525位的位置处的CAU密码子,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0311] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含SEQ ID NO:6。在一些实施方案中,分离的mRNA分子由SEQ ID NO:6组成。

[0312] 本公开还提供了分离的mRNA分子,所述分离的mRNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子由编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481至483位的位置处的AUC密码子。

[0313] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:135具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:135具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:135具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:135具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:135具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:135具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0314] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:135具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481至483位的位置处的AUC密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:135具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481至483位的位置处的AUC密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:135具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481至483位的位置处的AUC密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:135具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481至483位的位置处的AUC密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:135具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481至483位的位置处的AUC密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:135具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481至483位的位置处的AUC密码子,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0315] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含SEQ ID NO:135。在一些实施方案中,分离的mRNA分子由SEQ ID NO:135组成。

[0316] 本公开还提供了分离的mRNA分子,所述分离的mRNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含编码人

ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子由编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第562至564位的位置处的UAG密码子。

[0317] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:136具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:136具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:136具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:136具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:136具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:136具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0318] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:136具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第562至564位的位置处的UAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:136具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第562至564位的位置处的UAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:136具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第562至564位的位置处的UAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:136具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第562至564位的位置处的UAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:136具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第562至564位的位置处的UAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:136具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第562至564位的位置处的UAG密码子,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分

比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0319] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含SEQ ID NO:136。在一些实施方案中,分离的mRNA分子由SEQ ID NO:136组成。

[0320] 本公开还提供了分离的mRNA分子,所述分离的mRNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子由编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574至576位的位置处的CAG密码子。

[0321] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:137具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:137具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:137具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:137具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:137具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:137具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0322] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:137具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574至576位的位置处的CAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:137具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574至576位的位置处的CAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:137具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574至576位的位置处的CAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:137具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含

在对应于根据SEQ ID NO:137的第574至576位的位置处的CAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:137具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574至576位的位置处的CAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含与SEQ ID NO:137具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574至576位的位置处的CAG密码子,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0323] 在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含SEQ ID NO:137。在一些实施方案中,分离的mRNA分子由SEQ ID NO:137组成。

[0324] mRNA分子可以来自任何生物体。例如,mRNA分子可以是人或来自另一个生物体的直系同源物,诸如非人哺乳动物、啮齿动物、小鼠或大鼠。应当理解,群体内的mRNA序列可以由于多态性(诸如单核苷酸多态性)而变化。本文提供的实例仅为示例性序列。其他序列也是可能的。

[0325] 在一些实施方案中,所述分离的mRNA分子包含少于完整mRNA序列。在一些实施方案中,所述分离的mRNA分子包含SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:136和/或SEQ ID NO:137中的任何一者或多者的至少约5个、至少约8个、至少约10个、至少约12个、至少约15个、至少约20个、至少约25个、至少约30个、至少约35个、至少约40个、至少约45个、至少约50个、至少约60个、至少约70个、至少约80个、至少约90个、至少约100个、至少约200个、至少约300个、至少约400个或至少约500个连续核苷酸或者由其组成。在一些实施方案中,分离的mRNA分子包含SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:136和/或SEQ ID NO:137中的任何一者或多者的至少约400个至至少约500个连续核苷酸或者由其组成。在一些实施方案中,这些分离的mRNA分子包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶。

[0326] ANGPTL7参考型cDNA分子的核苷酸序列在SEQ ID NO:7中列出。参见SEQ ID NO:7,ANGPTL7参考型cDNA分子的第529位是胞嘧啶。参见SEQ ID NO:7,ANGPTL7参考型cDNA分子的第525位是鸟嘌呤。参见SEQ ID NO:7,ANGPTL7参考型cDNA分子的第481位是胸腺嘧啶。参见SEQ ID NO:7,ANGPTL7参考型cDNA分子的第563位是鸟嘌呤。参见SEQ ID NO:7,ANGPTL7参考型cDNA分子的第574位是腺嘌呤。

[0327] 存在ANGPTL7的变体cDNA分子,其中第529位处的胞嘧啶(参见SEQ ID NO:7中列出的参考cDNA序列)被胸腺嘧啶替代。该ANGPTL7变体cDNA分子的核苷酸序列在SEQ ID NO:8中列出。

[0328] 存在ANGPTL7的另一个变体cDNA分子,其中第525位处的鸟嘌呤(参见SEQ ID NO:7中列出的参考cDNA序列)被胸腺嘧啶替代。该ANGPTL7变体cDNA分子的核苷酸序列在SEQ ID NO:9中列出。

[0329] 存在ANGPTL7的另一个变体cDNA分子,其中第481位处的胸腺嘧啶(参见SEQ ID NO:7中列出的参考cDNA序列)被腺嘌呤替代。该ANGPTL7变体cDNA分子的核苷酸序列在SEQ

ID NO:138中列出。

[0330] 存在ANGPTL7的另一个变体cDNA分子,其中第563位处的鸟嘌呤(参见SEQ ID NO:7中列出的参考cDNA序列)被腺嘌呤替代。该ANGPTL7变体cDNA分子的核苷酸序列在SEQ ID NO:139中列出。

[0331] 存在ANGPTL7的另一个变体cDNA分子,其中第574位处的腺嘌呤(参见SEQ ID NO:7中列出的参考cDNA序列)被胞嘧啶替代。该ANGPTL7变体cDNA分子的核苷酸序列在SEQ ID NO:140中列出。

[0332] 本公开提供了分离的cDNA分子,所述分离的cDNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子由编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529至531位的位置处的TGA密码子。

[0333] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:8具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:8具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:8具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:8具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:8具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:8具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0334] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:8具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529至531位的位置处的TGA密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:8具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529至531位的位置处的TGA密码

子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:8具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529至531位的位置处的TGA密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:8具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529至531位的位置处的TGA密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:8具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529至531位的位置处的TGA密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:8具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529至531位的位置处的TGA密码子,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0335] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含SEQ ID NO:8。在一些实施方案中,分离的cDNA分子由SEQ ID NO:8组成。

[0336] 本公开还提供了分离的cDNA分子,所述分离的cDNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子由编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第523至525位的位置处的CAT密码子。

[0337] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含这样的核苷酸序列或由其组成:所述核苷酸序列与SEQ ID NO:9具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:9具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:9具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:9具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:9具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:9具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0338] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:9具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第523至525位的位置处的CAT密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:9具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第523至525位的位置处的CAT密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:9具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第523至525位的位置处的CAT密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:9具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第523至525位的位置处的CAT密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:9具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第523至525位的位置处的CAT密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:9具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第523至525位的位置处的CAT密码子,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0339] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含SEQ ID NO:9。在一些实施方案中,分离的cDNA分子由SEQ ID NO:9组成。

[0340] 本公开还提供了分离的cDNA分子,所述分离的cDNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子由编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481至483位的位置处的ATC密码子。

[0341] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:138具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:138具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:138具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:138具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与

SEQ ID NO:138具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:138具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0342] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:138具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481至483位的位置处的ATC密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:138具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481至483位的位置处的ATC密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:138具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481至483位的位置处的ATC密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:138具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481至483位的位置处的ATC密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:138具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481至483位的位置处的ATC密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:138具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481至483位的位置处的ATC密码子,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0343] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含SEQ ID NO:138。在一些实施方案中,分离的cDNA分子由SEQ ID NO:138组成。

[0344] 本公开还提供了分离的cDNA分子,所述分离的cDNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子由编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第562至564位的位置处的TAG密码子。

[0345] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:139具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:139具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列

或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:139具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:139具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:139具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:139具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0346] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:139具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第562至564位的位置处的TAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:139具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第562至564位的位置处的TAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:139具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第562至564位的位置处的TAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:139具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第562至564位的位置处的TAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:139具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第562至564位的位置处的TAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:139具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第562至564位的位置处的TAG密码子,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0347] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含SEQ ID NO:139。在一些实施方案中,分离的cDNA分子由SEQ ID NO:139组成。

[0348] 本公开还提供了分离的cDNA分子,所述分离的cDNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列或由其组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子由编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列组成,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第

574至576位的位置处的CAG密码子。

[0349] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:140具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:140具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:140具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:140具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:140具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:140具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0350] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含如下核苷酸序列或由其组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:140具有至少约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%序列同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574至576位的位置处的CAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:140具有至少约90%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574至576位的位置处的CAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:140具有至少约92%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574至576位的位置处的CAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:140具有至少约94%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574至576位的位置处的CAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:140具有至少约96%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574至576位的位置处的CAG密码子,或其互补序列。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含与SEQ ID NO:140具有至少约98%序列同一性的核苷酸序列或由其组成,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574至576位的位置处的CAG密码子,或其互补序列。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0351] 在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含SEQ ID NO:140。在一些实施方案中,分离的cDNA分子由SEQ ID NO:140组成。

[0352] cDNA分子可以来自任何生物体。例如,cDNA分子可以是人或来自另一个生物体的直系同源物,诸如非人哺乳动物、啮齿动物、小鼠或大鼠。应当理解,群体内的cDNA序列可以

由于多态性(诸如单核苷酸多态性)而变化。本文提供的实例仅为示例性序列。其他序列也是可能的。

[0353] 在一些实施方案中,所述分离的cDNA分子包含少于完整cDNA序列。在一些实施方案中,所述分离的cDNA分子包含SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:139和/或SEQ ID NO:139中的任何一者或多者的至少约5个、至少约8个、至少约10个、至少约12个、至少约15个、至少约20个、至少约25个、至少约30个、至少约35个、至少约40个、至少约45个、至少约50个、至少约60个、至少约70个、至少约80个、至少约90个、至少约100个、至少约200个、至少约300个、至少约400个或至少约500个连续核苷酸或者由其组成。在一些实施方案中,分离的cDNA分子包含SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:139和/或SEQ ID NO:139中的任何一者或多者的至少约400个至至少约500个连续核苷酸或者由其组成。在一些实施方案中,这些分离的cDNA分子包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶。在一些实施方案中,这些分离的cDNA分子包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶。在一些实施方案中,这些分离的cDNA分子包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤。在一些实施方案中,这些分离的cDNA分子包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤。在一些实施方案中,这些分离的cDNA分子包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶。

[0354] 本公开还提供了本文公开的分离的基因组核酸分子、mRNA分子或cDNA分子中的任一者的片段。在一些实施方案中,所述片段包含本文公开的核酸分子中的任一种的至少约5个、至少约8个、至少约10个、至少约11个、至少约12个、至少约13个、至少约14个、至少约15个、至少约16个、至少约17个、至少约18个、至少约19个、至少约20个、至少约21个、至少约22个、至少约23个、至少约24个、至少约25个、至少约30个、至少约35个、至少约40个、至少约45个、至少约50个、至少约55个、至少约60个、至少约65个、至少约70个、至少约75个、至少约80个、至少约85个、至少约90个、至少约95个或至少约100个连续残基或其任何互补序列,或者由其组成。就这一点而言,较长的片段相对于较短的片段是优选的。

[0355] 在一些实施方案中,所述片段包含本文公开的核酸分子中的任一者的至少约20、至少约25、至少约30或至少约35个连续残基或其任何互补序列,或者由其组成。在一些实施方案中,所述片段包含核酸分子的如下部分或由其组成,所述部分包含对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置,或包含对应于根据SEQ ID NO:5或SEQ ID NO:8的第529位的位置。在一些实施方案中,所述片段包含核酸分子的如下部分或由其组成,所述部分包含对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置,或包含对应于根据SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:9的第525位的位置。在一些实施方案中,所述片段包含核酸分子的如下部分或由其组成,所述部分包含对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置,或包含对应于根据SEQ ID NO:135或SEQ ID NO:138的第481位的位置。在一些实施方案中,所述片段包含核酸分子的如下部分或由其组成,所述部分包含对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置,或包含对应于根据SEQ ID NO:136或SEQ ID NO:139的第563位的位置。在一些实施方案中,所述片段包含核酸分子的如下部分或由其组成,所述部分包含对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置,或包含对应于根据SEQ ID NO:137或SEQ ID NO:140的第574位的位置。此类片段可以用作例如本文所述或示例的探针、引物、改变特异性探针或改变特异性引物,并且包括

但不限于引物、探针、反义RNA、shRNA和siRNA,它们中的每者在本文别处更详细地描述。

[0356] 本文还提供了可以与公开的核酸分子相互作用的功能性多核苷酸。功能性多核苷酸是具有特定功能(诸如结合靶分子或催化特定反应)的核酸分子。功能性多核苷酸的实例包括但不限于反义分子、适体、核酶、三链体形成分子以及外部导向序列。功能性多核苷酸可以充当靶分子所具有的特定活性的效应剂、抑制剂、调节剂和刺激剂,或者功能性多核苷酸可以具有独立于任何其他分子的全新活性。

[0357] 本文公开的分离的核酸分子可以包括RNA、DNA或RNA和DNA两者。所述分离的核酸分子还可以连接或融合到异源核酸序列(诸如在载体中)或异源标记。例如,本文公开的分离的核酸分子可以在载体中或作为包含分离的核酸分子和异源核酸序列的外源供体序列。所述分离的核酸分子还可以连接或融合到异源标记,诸如荧光标记。

[0358] 标记可以是直接可检测的(例如,荧光团)或间接可检测的(例如,半抗原、酶或荧光团淬灭剂)。此类标记可以通过光谱学、光化学、生物化学、免疫化学或化学手段检测。此类标记包括例如放射性标记、色素、染料、色原、自旋标记和荧光标记。标记也可以是例如化学发光物质;含金属物质;或酶,其中发生酶依赖性二次信号产生。术语“标记”也可以指选择性结合至缀合分子的“标签”或半抗原,以使得缀合分子在随后与底物一起添加时用于产生可检测的信号。例如,生物素可以与辣根过氧化物(HRP)的亲合素或链霉亲和素缀合物一起用作标签,以结合至标签,并且使用量热底物(例如,四甲基联苯胺(TMB))或荧光底物检查,以检测HRP的存在。可以用作标签来有助于纯化的示例性标记包括但不限于myc、HA、FLAG或3XFLAG、6XHis或聚组氨酸、谷胱甘肽-S-转移酶(GST)、麦芽糖结合蛋白、表位标签或免疫球蛋白的Fc部分。许多标记包括例如颗粒、荧光团、半抗原、酶及其量热、荧光和化学发光底物和其他标记。

[0359] 公开的核酸分子可以包括例如核苷酸或非天然或修饰的核苷酸,诸如核苷酸类似物或核苷酸替代物。此类核苷酸包括含有修饰的碱基、糖或磷酸酯基团或者在其结构中并入非天然部分的核苷酸。非天然核苷酸的实例包括但不限于双脱氧寡核苷酸、生物素化的、氨基化、脱氨基化的、烷基化的、苄基化的和荧光团标记的核苷酸。

[0360] 本文公开的核酸分子还可以包括一个或多个核苷酸类似物或取代。核苷酸类似物是含有碱基、糖或磷酸酯部分的修饰的核苷酸。对碱基部分的修饰包括但不限于A、C、G和T/U以及不同的嘌呤或嘧啶碱基(例如像假尿苷、尿嘧啶-5-基、次黄嘌呤-9-基(I)和2-氨基腺嘌呤-9-基)的天然和合成修饰。经修饰的碱基包括但不限于5-甲基胞嘧啶(5-me-C)、5-羟基甲基胞嘧啶、黄嘌呤、次黄嘌呤、2-氨基腺嘌呤、腺嘌呤和鸟嘌呤的6-甲基和其他烷基衍生物、腺嘌呤和鸟嘌呤的2-丙基和其他烷基衍生物、2-硫代尿嘧啶、2-硫代胸腺嘧啶和2-硫代胞嘧啶、5-卤代尿嘧啶和胞嘧啶、5-丙炔基尿嘧啶和胞嘧啶、6-偶氮尿嘧啶、胞嘧啶和胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫代尿嘧啶、8-卤代、8-氨基、8-硫醇、8-硫代烷基、8-羟基和其他8-取代的腺嘌呤和鸟嘌呤、5-卤代(例如,5-溴)、5-三氟甲基和其他5-取代的尿嘧啶和胞嘧啶、7-甲基鸟嘌呤、7-甲基腺嘌呤、8-氮杂鸟嘌呤、8-氮杂腺嘌呤、7-脱氮杂鸟嘌呤、7-脱氮腺嘌呤、3-脱氮鸟嘌呤和3-脱氮腺嘌呤。

[0361] 核苷酸类似物还可以包括糖部分的修饰。对糖部分的修饰包括但不限于核糖和脱氧核糖的天然修饰以及合成修饰。糖修饰包括但不限于以下2'位置的修饰:OH;F;O-、S-或N-烷基;O-、S-或N-烯基;O-、S-或N-炔基;或O-烷基-O-烷基,其中烷基、烯基和炔基可以是

取代的或未取代的C₁₋₁₀烷基或C₂₋₁₀烯基和C₂₋₁₀炔基。示例性的2'糖修饰还包括但不限于-O[(CH₂)_nO]_mCH₃、-O(CH₂)_nOCH₃、-O(CH₂)_nNH₂、-O(CH₂)_nCH₃、
[0362] -O(CH₂)_n-ONH₂和-O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂,其中n和m是1至约10。2'位置处的其他修饰包括但不限于C₁₋₁₀烷基、取代的低级烷基、烷芳基、芳烷基、O-烷芳基或O-芳烷基、SH、SCH₃、OCN、Cl、Br、CN、CF₃、OCF₃、SOCH₃、SO₂CH₃、ONO₂、NO₂、N₃、NH₂、杂环烷基、杂环烷芳基、氨基烷基氨基、聚烷基氨基、取代的甲硅烷基、RNA裂解基团、报告基团、嵌入剂、用于改进寡核苷酸的药物代谢动力学特性的基团或用于改进寡核苷酸的药效学特性的基团,以及具有相似特性的其他取代基。相似的修饰还可以在糖上的其他位置处进行,特别是3'-末端核苷酸上或2'-5'连接型寡核苷酸中的糖的3'位置和5'-末端核苷酸的5'位置。修饰的糖还可以包括在桥接的环氧处含有修饰(诸如CH₂和S)的那些。核苷酸糖类似物也可以具有糖模拟物,诸如环丁基部分代替戊呋喃糖基糖。

[0363] 核苷酸类似物还可以在磷酸酯部分处进行修饰。经修饰的磷酸酯部分包括但不限于可以被修饰以使得两个核苷酸之间的键联含有硫代磷酸酯、手性硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨基烷基磷酸三酯、甲基和其他烷基磷酸酯(包括3'-亚烷基磷酸酯和手性磷酸酯、次磷酸盐酯、氨基磷酸酯(包括3'-氨基氨基磷酸酯和氨基烷基氨基磷酸酯、硫代氨基磷酸酯、亚硫代烷基磷酸酯、硫代烷基磷酸三酯和硼代磷酸酯))的那些。两个核苷酸之间的这些磷酸酯或修饰的磷酸酯键联可以通过3'-5'键联或2'-5'键联,并且所述键联可以包含反转的极性诸如3'-5'至5'-3'或2'-5'至5'-2'。还包括各种盐、混合盐以及游离酸形式。核苷酸替代物还包括肽核酸(PNA)。

[0364] 本公开还提供了包含本文公开的核酸分子中的任一种或多种的载体。在一些实施方案中,所述载体包含本文公开的核酸分子中的任一种或多种和异源核酸。所述载体可以是能够转运核酸分子的病毒或非病毒载体。在一些实施方案中,所述载体是质粒或粘粒(例如,可以将额外的DNA区段连接到其中的环状双链DNA)。在一些实施方案中,所述载体是病毒载体,其中额外的DNA区段可以连接到病毒基因组中。表达载体包括但不限于质粒、粘粒、逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒(AAV)、植物病毒(诸如花椰菜花叶病毒和烟草花叶病毒)、酵母人工染色体(YAC)、来源于Epstein-Barr(EBV)的附加体以及本领域已知的其他表达载体。

[0365] 用于哺乳动物宿主细胞表达的所需调控序列可以包括例如指导哺乳动物细胞中的高水平多肽表达的病毒元件,诸如来源于逆转录病毒LTR、巨细胞病毒(CMV)(例如,CMV启动子/增强子)、猿猴病毒40(SV40)(例如,SV40启动子/增强子)、腺病毒(例如,腺病毒主要晚期启动子(AdMLP))的启动子和/或增强子、多瘤病毒和哺乳动物强启动子(诸如天然免疫球蛋白和肌动蛋白启动子)。在细菌细胞或真菌细胞(例如,酵母细胞)中表达多肽的方法也是熟知的。启动子可以是例如组成型活性启动子、条件启动子、诱导型启动子、时间限制的启动子(例如,发育调控的启动子)或空间限制的启动子(例如,细胞特异性或组织特异性启动子)。

[0366] 可以使用BLAST程序(基本局部比对搜索工具)和PowerBLAST程序(Altschul等人, J. Mol. Biol., 1990, 215, 403-410; Zhang和Madden, Genome Res., 1997, 7, 649-656)或通过使用Gap程序(威斯康星序列分析工具包(Wisconsin Sequence Analysis Package),第8版, Unix版, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.)使用

默认设置(所述默认设置使用Smith和Waterman的算法(Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482-489))常规确定核酸分子内的核苷酸序列或多肽内的氨基酸序列的特定序列段之间的同一性百分比(或互补性百分比)。在本文中,如果提及序列同一性百分比,则较高的序列同一性百分比相对于较低的序列同一性百分比是优选的。

[0367] 本公开还提供了包含本文公开的分离的核酸分子、基因组核酸分子、mRNA分子和/或cDNA分子中的任一种或多种的组合物。在一些实施方案中,所述组合物是药物组合物。在一些实施方案中,所述组合物包含载剂和/或赋形剂。载剂的实例包括但不限于聚(乳酸)(PLA)微球、聚(D,L-乳酸-共乙醇酸)(PLGA)微球、脂质体、胶束、反胶束、脂质螺旋物(lipid cochleates)和脂质微管。载剂可以包括缓冲盐溶液,诸如PBS、HBSS等。

[0368] ANGPTL7参考型多肽的氨基酸序列在SEQ ID NO:10中列出。参见SEQ ID NO:10, ANGPTL7参考型多肽的长度为346个氨基酸。参见SEQ ID NO:10,第175位是谷氨酰胺。参见SEQ ID NO:10,第177位是精氨酸。参见SEQ ID NO:10,第161位是苯丙氨酸。参见SEQ ID NO:10,第188位是色氨酸。参见SEQ ID NO:10,第192位是赖氨酸。

[0369] 存在ANGPTL7变体多肽(p.Arg177Stop或Arg177Stop),其氨基酸序列在SEQ ID NO:11中列出。参见SEQ ID NO:11, ANGPTL7变体多肽的长度为176个氨基酸。参见SEQ ID NO:11,由于第176位处的截短,第177位不存在。

[0370] 存在另一个ANGPTL7变体多肽(Gln175His或Q175H),其氨基酸序列在SEQ ID NO:12中列出。参见SEQ ID NO:12, ANGPTL7变体多肽的长度为346个氨基酸。参见SEQ ID NO:12,第175位是组氨酸。

[0371] 存在另一个ANGPTL7变体多肽(Phe161Ile或F161I),其氨基酸序列在SEQ ID NO:141中列出。参见SEQ ID NO:141, ANGPTL7变体多肽的长度为346个氨基酸。参见SEQ ID NO:141,第161位是异亮氨酸。

[0372] 存在另一个ANGPTL7变体多肽(p.Trp188Stop或Trp188Stop),其氨基酸序列在SEQ ID NO:142中列出。参见SEQ ID NO:142, ANGPTL7变体多肽的长度为187个氨基酸。参见SEQ ID NO:142,第187位是天冬氨酸。该变体是在参考mRNA分子或cDNA分子的第563位处用腺嘌呤替代鸟嘌呤的结果(对于参考mRNA和cDNA序列,分别参见SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:7)。

[0373] 存在另一个ANGPTL7变体多肽(Lys192Gln或K192Q),其氨基酸序列在SEQ ID NO:143中列出。参见SEQ ID NO:143, ANGPTL7变体多肽的长度为346个氨基酸。参见SEQ ID NO:143,第192位是谷氨酰胺。

[0374] 本公开提供了分离的人ANGPTL7多肽,所述分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:11具有至少约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%同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:11具有至少约90%同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:11具有至少约92%同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:11具有至少约94%同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置。在一些实施方案中,分离的人

ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:11具有至少约96%同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:11具有至少约98%同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置。

[0375] 在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽的氨基酸序列包含SEQ ID NO:11。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽的氨基酸序列由SEQ ID NO:11组成。

[0376] 本公开还提供了分离的人ANGPTL7多肽,所述分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:12具有至少约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%同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:12具有至少约90%同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:12具有至少约92%同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:12具有至少约94%同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:12具有至少约96%同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:12具有至少约98%同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸。

[0377] 在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽的氨基酸序列包含SEQ ID NO:12。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽的氨基酸序列由SEQ ID NO:12组成。

[0378] 本公开还提供了分离的人ANGPTL7多肽,所述分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:141具有至少约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%同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:141具有至少约90%同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:141具有至少约92%同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:141具有至少约94%同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:141具有至少约96%同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:141具有至少约98%同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸。

[0379] 在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽的氨基酸序列包含SEQ ID NO:141。在

一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽的氨基酸序列由SEQ ID NO:141组成。

[0380] 本公开还提供了分离的人ANGPTL7多肽,所述分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:142具有至少约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%同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:142具有至少约90%同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:142具有至少约92%同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:142具有至少约94%同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:142具有至少约96%同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:142具有至少约98%同一性,并且终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置。

[0381] 在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽的氨基酸序列包含SEQ ID NO:142。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽的氨基酸序列由SEQ ID NO:142组成。

[0382] 本公开还提供了分离的人ANGPTL7多肽,所述分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:143具有至少约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%同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有这样的氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:143具有至少约90%同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:143具有至少约92%同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:143具有至少约94%同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:143具有至少约96%同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列与SEQ ID NO:143具有至少约98%同一性,并且包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺。

[0383] 在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽的氨基酸序列包含SEQ ID NO:143。在一些实施方案中,分离的人ANGPTL7多肽的氨基酸序列由SEQ ID NO:143组成。

[0384] 在一些实施方案中,所述分离的多肽包含SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:142和/或SEQ ID NO:143中的任何一者或多者的至少约15个、至少约20个、至少约25个、至少约30个、至少约35个、至少约40个、至少约45个、至少约50个、至少约60个、至少约70个、至少约80个、至少约90个、至少约100个、至少约150个、至少约200个、至少约250个、至少约300个、至少约350个、至少约400个、至少约450个、至少约500个、至少约550

个或至少约600个连续氨基酸或者由其组成。在一些实施方案中,分离的多肽终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置。在一些实施方案中,分离的多肽包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸。在一些实施方案中,分离的多肽包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸。在一些实施方案中,分离的多肽终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置。在一些实施方案中,分离的多肽包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺。

[0385] 在一些实施方案中,分离的多肽包含与SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:142和/或SEQ ID NO:143中的任何一者或多者的至少约8个、至少约10个、至少约15个、至少约20个、至少约25个、至少约30个、至少约35个、至少约40个、至少约45个、至少约50个、至少约60个、至少约70个、至少约80个、至少约90个、至少约100个、至少约150个、至少约200个、至少约250个、至少约300个、至少约350个、至少约400个、至少约450个、至少约500个、至少约550个或至少约600个连续氨基酸具有至少约70%、至少约75%、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%、至少约99%或100%同一性的氨基酸序列或者由其组成。在一些实施方案中,分离的多肽终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置。在一些实施方案中,分离的多肽包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸。在一些实施方案中,分离的多肽包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸。在一些实施方案中,分离的多肽终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置。在一些实施方案中,分离的多肽包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺。

[0386] 在一些实施方案中,分离的多肽包含与SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:142和/或SEQ ID NO:143中的任何一者或多者的至少约8个、至少约10个、至少约15个、至少约20个、至少约25个、至少约30个、至少约35个、至少约40个、至少约45个、至少约50个、至少约60个、至少约70个、至少约80个、至少约90个、至少约100个、至少约150个、至少约200个、至少约250个、至少约300个、至少约350个、至少约400个、至少约450个、至少约500个、至少约550个或至少约600个连续氨基酸具有至少约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%、至少约99%或100%同一性的氨基酸序列或者由其组成。在一些实施方案中,分离的多肽终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置。在一些实施方案中,分离的多肽包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸。在一些实施方案中,分离的多肽包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸。在一些实施方案中,分离的多肽终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置。在一些实施方案中,分离的多肽包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺。

[0387] 本文公开的分离的多肽可以包含天然存在的ANGPTL7多肽的氨基酸序列,或可以包含非天然存在的序列。在一些实施方案中,由于保守氨基酸取代,天然存在的序列可以不同于非天然存在的序列。例如,除了保守氨基酸取代之外,序列可以是相同的。

[0388] 在一些实施方案中,分离的多肽包含非天然或修饰的氨基酸或肽类似物。例如,存在多种D-氨基酸或具有与天然存在的氨基酸不同的官能取代基的氨基酸。

[0389] 本公开还提供了编码本文公开的多肽中的任一种的核酸分子。这包括与特定多肽

序列相关的所有简并序列(即,具有编码一个特定多肽序列的序列的所有核酸以及编码蛋白质序列的公开的变体和衍生物的所有核酸,包括简并核酸)。因此,虽然每个特定核酸序列可能未在本文中写出,但是实际上每一个序列通过公开的多肽序列在本文中公开并描述。

[0390] 本公开还提供了包含本文公开的核酸分子中的任一种或多种和/或多肽中的任一种或多种的组合物。在一些实施方案中,所述组合物包含载剂。载剂的实例包括但不限于聚(乳酸)(PLA)微球、聚(D,L-乳酸-共乙醇酸)(PLGA)微球、脂质体、胶束、反胶束、脂质螺旋物和脂质微管。

[0391] 本公开还提供了产生本文公开的ANGPTL7多肽中的任一种或其片段的方法。此类ANGPTL7多肽或其片段可以通过任何合适的方法产生。

[0392] 本公开还提供了包含本文公开的核酸分子中的任一种或多种和/或多肽中的任一种或多种的细胞。所述细胞可以是体外的、离体的或体内的。核酸分子可以连接到启动子和其他调控序列,所以它们被表达以产生编码的蛋白质。

[0393] 在一些实施方案中,所述细胞是全能细胞或多能细胞(例如,胚胎干(ES)细胞,诸如啮齿动物ES细胞、小鼠ES细胞或大鼠ES细胞)。在一些实施方案中,所述细胞是原代体细胞或不是原代体细胞的细胞。所述细胞可以来自任何来源。例如,所述细胞可以是真核细胞、动物细胞、植物细胞或真菌(例如,酵母)细胞。此类细胞可以是鱼类细胞或鸟类细胞,或者此类细胞可以是哺乳动物细胞,诸如人细胞、非人哺乳动物细胞、啮齿动物细胞、小鼠细胞或大鼠细胞。哺乳动物包括但不限于人、非人灵长类动物、猴、猿、猫、狗、马、公牛、鹿、野牛、山羊、啮齿动物(例如,小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠)、家畜(例如,牛物种,诸如奶牛、食用牛等;绵羊物种,诸如绵羊、山羊等;以及猪物种,诸如猪和公猪)。术语“非人动物”排除人。

[0394] 所附序列中列出的核苷酸和氨基酸序列使用核苷酸碱基的标准字母缩写和氨基酸的三字母密码示出。所述核苷酸序列遵循从序列的5'末端开始并且向前进行(即在每一行中从左到右)到3'末端的标准惯例。仅显示了每一个核苷酸序列的一条链,但是应当了解的是,互补链是通过对所链的任何提及而被包括在内的。所述氨基酸序列遵循从序列的氨基末端开始并且向前进行(即在每一行中从左到右)到羧基末端的标准惯例。

[0395] 如本文所用,当在特定核苷酸或核苷酸序列或位置的编号的上下文中使用时,短语“对应于”或其语法变形是指当将特定核苷酸或核苷酸序列与参考序列(例如,SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:7)进行比较时指定参考序列的编号。换句话说,特定聚合物的残基(例如,核苷酸或氨基酸)编号或残基(例如,核苷酸或氨基酸)位置相对于参考序列来指定,而非通过特定核苷酸或核苷酸序列内的残基的实际编号位置来指定。例如,特定核苷酸序列可以通过引入缺口以优化两个序列之间的残基匹配来与参考序列对齐。在这些情况下,虽然存在缺口,但是对特定核苷酸或核苷酸序列中的残基的编号相对于它所对齐的参考序列来进行。

[0396] 例如,包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的核酸分子,其中核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,意指如果ANGPTL7基因组核酸分子的核苷酸序列与SEQ ID NO:2的序列对齐,则ANGPTL7序列具有在对应于SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶残基。这同样适用于包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧

啶,以及包含编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶。换句话说,这些短语是指编码ANGPTL7多肽的核酸分子,其中基因组核酸分子具有包含与SEQ ID NO:2的第4,291位的胸腺嘧啶残基同源的胸腺嘧啶残基的核苷酸序列(或其中mRNA分子具有包含与SEQ ID NO:5的第529位的尿嘧啶残基同源的尿嘧啶残基的核苷酸序列,或其中cDNA分子具有包含与SEQ ID NO:8的第529位的胸腺嘧啶残基同源的胸腺嘧啶残基的核苷酸序列)。在本文中,此类序列也称为“具有C4,291T改变的ANGPTL7序列”或“具有C4,291T变异的ANGPTL7序列”,涉及基因组核酸分子(或者“具有C529U改变的ANGPTL7序列”或“具有C529U变异的ANGPTL7序列”,涉及mRNA分子,以及“具有C529T改变的ANGPTL7序列”或“具有C529T变异的ANGPTL7序列”,涉及cDNA分子)。

[0397] 如本文所述,对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的ANGPTL7基因组核酸分子内的位置可以通过进行特定ANGPTL7核酸分子的核苷酸序列和SEQ ID NO:2的核苷酸序列之间的序列比对来鉴定。存在可用于进行序列比对以鉴定对应于例如SEQ ID NO:2中的第4,291位的核苷酸位置的多种计算算法。例如,通过使用NCBI BLAST算法(Altschul等人, *Nucleic Acids Res.*, 1997, 25, 3389-3402)或CLUSTALW软件(Sievers和Higgins, *Methods Mol. Biol.*, 2014, 1079, 105-116)可以进行序列比对。然而,序列还可以手动地进行比对。

[0398] 本公开还提供了治疗或抑制眼科疾病的治疗剂,其用于治疗人受试者的眼科疾病,其中所述人受试者具有:具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;或终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置的ANGPTL7多肽。治疗或抑制眼科疾病的治疗剂可以是本文所述的治疗或抑制眼科疾病的治疗剂中的任一者。

[0399] 本公开还提供了治疗或抑制眼科疾病的治疗剂,其用于制备用于治疗人受试者的眼科疾病的药物,其中所述人受试者具有:具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;或终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置的ANGPTL7多肽。治疗或抑制眼科疾病的治疗剂可以是本文所述的治疗或抑制眼科疾病的治疗剂中的任一者。

[0400] 本公开还提供了用于治疗人受试者的眼科疾病的ANGPTL7抑制剂,其中所述人受试者具有:具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序

列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;或终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置的ANGPTL7多肽。ANGPTL7抑制剂可以是本文所述的ANGPTL7抑制剂中的任一者。

[0401] 本公开还提供了用于制备用于治疗人受试者的眼科疾病的药物的ANGPTL7抑制剂,其中所述人受试者具有:具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:2的第4,291位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:5的第529位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:8的第529位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;或终止于对应于根据SEQ ID NO:11的第176位的位置的ANGPTL7多肽。ANGPTL7抑制剂可以是本文所述的ANGPTL7抑制剂中的任一者。

[0402] 本公开还提供了治疗或抑制眼科疾病的治疗剂,其用于治疗人受试者的眼科疾病,其中所述人受试者具有:具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;或包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸的ANGPTL7多肽。治疗或抑制眼科疾病的治疗剂可以是本文所述的治疗或抑制眼科疾病的治疗剂中的任一者。

[0403] 本公开还提供了治疗或抑制眼科疾病的治疗剂,其用于制备用于治疗人受试者的眼科疾病的药物,其中所述人受试者具有:具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;或包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸的ANGPTL7多肽。治疗或抑制眼科疾病的治疗剂可以是本文所述的治疗或抑制眼科疾病的治疗剂中的任一者。

[0404] 本公开还提供了用于治疗人受试者的眼科疾病的ANGPTL7抑制剂,其中所述人受试者具有:具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;或包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸的ANGPTL7多肽。ANGPTL7抑制剂可以是本文所述的ANGPTL7抑制剂中的任一者。

[0405] 本公开还提供了用于制备用于治疗人受试者的眼科疾病的药物的ANGPTL7抑制剂,其中所述人受试者具有:具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其

中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:3的第4,287位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:6的第525位的位置处的尿嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:9的第525位的位置处的胸腺嘧啶,或其互补序列;或包含在对应于根据SEQ ID NO:12的第175位的位置处的组氨酸的ANGPTL7多肽。ANGPTL7抑制剂可以是本文所述的ANGPTL7抑制剂中的任一者。

[0406] 本公开还提供了治疗或抑制眼科疾病的治疗剂,其用于治疗人受试者的眼科疾病,其中所述人受试者具有:具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;或包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸的ANGPTL7多肽。治疗或抑制眼科疾病的治疗剂可以是本文所述的治疗或抑制眼科疾病的治疗剂中的任一者。

[0407] 本公开还提供了治疗或抑制眼科疾病的治疗剂,其用于制备用于治疗人受试者的眼科疾病的药物,其中所述人受试者具有:具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;或包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸的ANGPTL7多肽。治疗或抑制眼科疾病的治疗剂可以是本文所述的治疗或抑制眼科疾病的治疗剂中的任一者。

[0408] 本公开还提供了用于治疗人受试者的眼科疾病的ANGPTL7抑制剂,其中所述人受试者具有:具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;或包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸的ANGPTL7多肽。ANGPTL7抑制剂可以是本文所述的ANGPTL7抑制剂中的任一者。

[0409] 本公开还提供了用于制备用于治疗人受试者的眼科疾病的药物的ANGPTL7抑制剂,其中所述人受试者具有:具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:132的第4,243位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:135的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID

NO:138的第481位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;或包含在对应于根据SEQ ID NO:141的第161位的位置处的异亮氨酸的ANGPTL7多肽。ANGPTL7抑制剂可以是本文所述的ANGPTL7抑制剂中的任一者。

[0410] 本公开还提供了治疗或抑制眼科疾病的治疗剂,其用于治疗人受试者的眼科疾病,其中所述人受试者具有:具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;或终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置的ANGPTL7多肽。治疗或抑制眼科疾病的治疗剂可以是本文所述的治疗或抑制眼科疾病的治疗剂中的任一者。

[0411] 本公开还提供了治疗或抑制眼科疾病的治疗剂,其用于制备用于治疗人受试者的眼科疾病的药物,其中所述人受试者具有:具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;或终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置的ANGPTL7多肽。治疗或抑制眼科疾病的治疗剂可以是本文所述的治疗或抑制眼科疾病的治疗剂中的任一者。

[0412] 本公开还提供了用于治疗人受试者的眼科疾病的ANGPTL7抑制剂,其中所述人受试者具有:具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;或终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置的ANGPTL7多肽。ANGPTL7抑制剂可以是本文所述的ANGPTL7抑制剂中的任一者。

[0413] 本公开还提供了用于制备用于治疗人受试者的眼科疾病的药物的ANGPTL7抑制剂,其中所述人受试者具有:具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:133的第4,325位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:136的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:139的第563位的位置处的腺嘌呤,或其互补序列;或终止于对应于根据SEQ ID NO:142的第187位的位置的ANGPTL7多肽。ANGPTL7抑制剂可以是本文所述的ANGPTL7抑制剂中的任一者。

[0414] 本公开还提供了治疗或抑制眼科疾病的治疗剂,其用于治疗人受试者的眼科疾

病,其中所述人受试者具有:具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;或包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺的ANGPTL7多肽。治疗或抑制眼科疾病的治疗剂可以是本文所述的治疗或抑制眼科疾病的治疗剂中的任一者。

[0415] 本公开还提供了治疗或抑制眼科疾病的治疗剂,其用于制备用于治疗人受试者的眼科疾病的药物,其中所述人受试者具有:具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;或包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺的ANGPTL7多肽。治疗或抑制眼科疾病的治疗剂可以是本文所述的治疗或抑制眼科疾病的治疗剂中的任一者。

[0416] 本公开还提供了用于治疗人受试者的眼科疾病的ANGPTL7抑制剂,其中所述人受试者具有:具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;或包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺的ANGPTL7多肽。ANGPTL7抑制剂可以是本文所述的ANGPTL7抑制剂中的任一者。

[0417] 本公开还提供了用于制备用于治疗人受试者的眼科疾病的药物的ANGPTL7抑制剂,其中所述人受试者具有:具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的基因组核酸分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:134的第4,336位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的mRNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:137的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;具有编码人ANGPTL7多肽的核苷酸序列的cDNA分子,其中所述核苷酸序列包含在对应于根据SEQ ID NO:140的第574位的位置处的胞嘧啶,或其互补序列;或包含在对应于根据SEQ ID NO:143的第192位的位置处的谷氨酰胺的ANGPTL7多肽。ANGPTL7抑制剂可以是本文所述的ANGPTL7抑制剂中的任一者。

[0418] 以上或以下所引用的所有专利文献、网站、其他出版物、登录号等均在犹如每个单独项目均具体地且单独地指示为以引用的方式如此并入一样的相同程度上出于所有目的以引用的方式整体并入。如果序列的不同版本与不同时间的登录号有关,那么意指与在本申请的实际申请日期时的登录号相关的版本。实际申请日期意指提到所述登录号的优先权申请的实际申请日期或申请日期的较早日期,如果适用的话。同样,如果出版物、网站等的

不同版本在不同的时间公布,那么除非另外指明,否则意指在本申请的实际申请日期时最新公布的版本。除非另有具体指示,否则本公开的任何特征、步骤、元件、实施方案或方面均可以与任何其他特征、步骤、元件、实施方案或方面组合使用。尽管出于清楚和理解的目的已通过说明和实例详细描述了本公开,但将显而易见的是,可以在所附权利要求的范围内进行某些变化和修改。

[0419] 提供以下实施例来更详细地描述实施方案。它们意图说明但不限制所要求保护的实施方案。以下实施例为本领域的普通技术人员提供对于如何制备和评价本文所述的化合物、组合物、制品、装置和/或方法的公开和描述,并且旨在纯粹为示例性的而非旨在限制任何权利要求的范围。已经努力确保关于数字(例如,数量、温度等)的准确性,但是可以考虑一些实验误差和偏差。除非另外指明,否则份数是重量份,温度是以℃计或处于环境温度,并且压力处于或接近大气压。

[0420] 实施例

[0421] 实施例1:外显子组测序分析

[0422] 再生元遗传中心(Regeneron Genetics Center)的外显子组测序和分析结合UK Biobank(UKB)50k外显子组数据集鉴定出推定的功能丧失变体p.Arg177Stop与IOP降低显著相关(表10)。表11显示了M1掩蔽(它是ANGPTL7内的所有pLOF($\leq 1\%$ 替代等位基因频率)的集合)与IOP的关联。该结果支持表10中所示的单个变体pLOF关联,因为27/29名携带者具有表10中所示的p.Arg177Stop变体。

[0423] 表10

	表型	数据集	影响(CI) sd	p 值	AAF	N RR/RA/AA
[0424]	IOPcc	50k 外显子组	-0.40 (-0.78,-0.03)	3.490E-02	0.04%	33,616 33,589/27/0
	IOPg	50k 外显子组	-0.56 (-0.93,-0.19)	3.22E-03	0.04%	33,618 33,591/27/0

[0425] 表11

	名称	数据集	表型	影响(CI) sd	p 值	AAF	N RR/RA/A A
[0426]	M1. 1	50k 外显子组	IOPcc	-0.38 (-0.74, -0.01)	4.2E-02	0.04%	33,616 33,587/29/ 0
		50k 外显子组	IOPg	-0.49 (-0.85, -0.13)	7.5E-03	0.04%	33,618 33,589/29/ 0

[0427] 再生元遗传中心(Regeneron Genetics Center)的另外的外显子组测序和分析结合盖辛格健康系统(Geisinger Health System)60k(GHS60k)、GHS30k和/或UKB一起进行,它们结果显示于表12-17中。

[0428] ANGPTL7中的错义(p.Gln175His)变体与在GHS60k、GHS30k和UKB中的估算数据集中的青光眼的关联,以及三个群组的元分析如表12所示。p.Gln175His的影响方向(IOP降低)与表10和11中所示的pLOF p.Arg177Stop变体的影响方向相同,这表明Gln175His变化

会降低ANGPTL7的功能。

[0429] 表12

[0430]	表型	数据集	OR (95%CI)	Pval	AAF
	青光眼	META	0.734 (0.632, 0.853)	5.59E-05	0.0069
	青光眼	UKB_估算_EUR	0.688 (0.574, 0.825)	5.35E-05	0.0076
	青光眼	GHS_GSA_估算_EUR	0.612 (0.288, 1.302)	2.02E-01	0.0021
	青光眼	GHS_Omni_估算_EUR	0.959 (0.681, 1.349)	8.09E-01	0.0028

[0431] 表12(续)

[0432]	表型	数据集	方向	Ncase RR RA AA	Nctrl RR RA AA
	青光眼	META	---	14,493 14,373 120 0	528,025 520,720 7,274 31
	青光眼	UKB_估算_EUR	-	8,624 8,537 87 0	452,880 445,957 6,892 31
	青光眼	GHS_GSA_估算_EUR	-	975 971 4 0	26,065 25,955 110 0
	青光眼	GHS_Omni_估算_EUR	-	4,894 4,865 29 0	49,080 48,808 272 0

[0433] 错义 (p.Gln175His) 变体与在GHS60k、GHS30k和UKB中的估算数据集中的IOPg的关联,以及三个群组的元分析如表13所示。

[0434] 表13

[0435]	表型	数据集	影响 (95%CI)	Pval
	IOPg	META	-0.221 (-0.269, -0.173)	1.16E-19
	IOPg	UKB_估算_EUR	-0.234 (-0.284, -0.184)	6.40E-20
	IOPg	GHS_GSA_估算_EUR	-0.249 (-0.6, 0.102)	0.16
	IOPg	GHS_Omni_估算_EUR	-0.061 (-0.233, 0.111)	0.48

[0436] 表13(续)

[0437]	表型	数据集	AAF	方向	N RR RA AA
	IOPg	META	0.0069	---	111,548 110019 1523 6
	IOPg	UKB_估算_EUR	0.0077	-	92,484 91,073 1,405 6
	IOPg	GHS_GSA_估算_EUR	0.0025	-	4,135 4,114 21 0
	IOPg	GHS_Omni_估算_EUR	0.0032	-	14,929 14,832 97 0

[0438] 错义 (p.Gln175His) 变体与在GHS60k、GHS30k和UKB中的外显子组数据集中的IOPg的关联,以及三个群组的元分析如表14所示。

[0439] 表14

[0440]	表型	数据集	影响 (95%CI)	Pval
	IOPg	META	-0.143 (-0.213, -0.073)	6.77E-05

IOPg	UKB_50K_外显子组_EUR	-0.156 (-0.24, -0.072)	2.70E-04
IOPg	GHS_IDT_外显子组_EUR	-0.24 (-0.53, 0.051)	1.10E-01
IOPg	GHS_VCRome_外显子组_EUR	-0.081 (-0.224, 0.062)	2.70E-01

[0441] 表14(续)

表型	数据集	AAF	方向	N RR RA AA
IOPg	META	0.0073	---	52,925 52,159 762 4
IOPg	UKB_50K_外显子组_EUR	0.0079	-	33,618 33,088 526 4
IOPg	GHS_IDT_外显子组_EUR	0.0055	-	4,187 4,141 46 0
IOPg	GHS_VCRome_外显子组_EUR	0.0063	-	15,120 14,930 190 0

[0443] 错义 (p.Gln175His) 变体与在GHS60k、GHS30k和UKB中的外显子组数据集中的青光眼的关联,以及三个群组的元分析如表15所示。

[0444] 表15

表型	数据集	OR (95%CI)	pval	AAF
青光眼	META	0.822 (0.655, 1.032)	9.16E-02	0.0063
青光眼	UKB_50K_外显子组_EUR	0.726 (0.436, 1.209)	2.19E-01	0.0077
青光眼	GHS_IDT_外显子组_EUR	0.745 (0.388, 1.431)	3.77E-01	0.0050
青光眼	GHS_VCRome_外显子组_EUR	0.875 (0.651, 1.176)	3.76E-01	0.0057

[0446] 表15(续)

表型	数据集	方向	Ncase RR/RA/AA	Nctrl RR RA AA
青光眼	META	---	6,967 6,899 67 1	121,924 120,377 1,539 8
青光眼	UKB_50K_外显子组_EUR	-	1,021 1,010 11 0	45,766 45,060 702 4
青光眼	GHS_IDT_外显子组_EUR	-	984 977 7 0	26,402 26,137 262 3
青光眼	GHS_VCRome_外显子组 _EUR	-	4,962 4,912 49 1	49,756 49,180 575 1

[0449] ANGPTL7中的M1.1 (pLOF变体 ≤ 1% AAF) 掩蔽与负荷测试中的IOPg的关联如表16所示。

[0450] 表16

表型	数据集	影响(95% CI)	Pval	AAF
IOPg	META	-0.512(-0.827,-0.197)	1.46E-03	0.00039
[0451] IOPg	UKB_50K_外显子组_EUR	-0.49 (-0.85,-0.131)	7.50E-03	0.00043
IOPg	GHS_IDT_外显子组_EUR	NA	NA	NA
IOPg	GHS_VCRome_外显子组_EUR	-0.582 (-1.236,0.072)	8.10E-02	0.00030

[0452] 表16(续)

表型	数据集	方向	N	RR RA AA
IOPg	META	-?-	48,738	48,700 38 0
IOPg	UKB_50K_外显子组_EUR	-	33,618	33,589 29 0
IOPg	GHS_IDT_外显子组_EUR	NA	NA	NA
IOPg	GHS_VCRome_外显子组_EUR	-	15,120	15,111 9 0

[0454] 错义(p.Gln175His)变体与外显子组中的IOPcc和UKB中的基因分型/估算数据集的关联如表H所示。

[0455] 表17

表型	数据集	影响(95%CI)	Pval
IOPcc	UKB_50K_外显子组_EUR	-0.13 (-0.214, -0.045)	2.6E-02
IOPcc	UKB_估算_EUR	-0.179 (-0.23, -0.128)	5.4E-12

[0457] 表17(续)

表型	数据集	AAF	N	RR RA AA
[0458] IOPcc	UKB_50K_外显子组_EUR	0.0079	33,616	33,087 525 4
IOPcc	UKB_估算_EUR	0.0077	92,629	91,217 1,406 6

[0459] 实施例2:遗传和功能研究将ANGPTL7鉴定为青光眼的治疗靶标

[0460] 研究设计和参与者

[0461] 使用来自5个群组的数据进行关联测试。群组包括:1) UK Biobank (UKB) 是一项大型前瞻性研究,在该研究中,在4年内招募了>500,000名年龄在40至69岁之间的个体,并且收集关于生活方式、环境、病史、身体测量和DNA样品的大量数据。对于对整个UKB群组进行的全基因组关联,IOP分析中包括92,672名欧洲血统和4,179名非洲血统参与者,对他们进行IOP测量。在青光眼关联分析中,包括欧洲血统的8,639名病例和453,746名对照,以及非洲血统的371名病例和9,361名对照。对于对约150,000名已经测序的UKB参与者进行的全外显子组关联,IOP分析中包括47,096名欧洲血统和1,743名非洲血统个体。2) DiscovEHR研究群体(GHS),由来自Geisinger的MyCode社区健康倡议(MyCode Community Health Initiative of Geisinger)的总共约145,000名测序个体组成,其中包括29,395名进行IOP测量且未被诊断为青光眼的个体、8,154名青光眼病例和116,557名对照。3) 在瑞典进行的马尔默饮食和癌症研究(Malmö diet and cancer study, MDCS)包括约29,000名募集参与

者,以研究饮食对癌症的影响。包括来自MDCS的1,708例青光眼和26,222名对照。4) 西奈山的BioMe个性化医学群组(Mount Sinai's BioMe Personalized Medicine Cohort, MSSM)是一个与电子健康记录(EHR)相关的临床护理群组,由约31,000名特征在于广泛生物医学性状的不同血统参与者组成。欧洲血统424名病例和8,774名对照,以及非洲血统1,349名病例和11,258名对照被用于青光眼分析。5) 原发性开角型非裔美国人青光眼遗传学(Primary Open Angle African American Glaucoma Genetics, POAAGG)研究是一项为期5年的基于群体的项目,由宾夕法尼亚大学沙伊眼科研究所(Scheie Eye Institute at the University of Pennsylvania)及其在费城的研究分支机构招募的年龄在35岁或以上的非洲血统自称个体组成。对于POAAGG中的IOP关联分析,包括3,097名进行IOP测量且仍未被诊断为POAG的个体,青光眼关联分析中包括2,474名POAG病例和4,092名对照。

[0462] 表型定义

[0463] 使用眼反应分析仪(ORA, Reichert Corp., Buffalo, New York)在每只眼睛中测量UKB中的IOP。如果参与者报告在过去4周内进行过眼科手术或有眼部感染,则他们被排除在该测试之外。ORA计算两种形式的IOP、Goldmann相关IOP(IOPg)和角膜补偿IOP(IOPcc)。IOPg最接近由Goldmann扁平角膜压力计测量的IOP, IOP一直是度量IOP的黄金标准,而IOPcc提供了被调整以消除角膜生物力学的影响的IOP测量值。对于这项研究, IOPg是重点,因为该测量值与其他群组中的IOP测量值相比最具有可比性,在本文中IOPg将被称为IOP。对于IOP的关联分析,排除以下个体:1) 诊断为青光眼(N=1,932), 2) IOP测量值与平均值相差超过5个标准偏差,以及3) 双眼之间的差值超过10-mmHg。为每名个体开发了双眼之间的平均IOP测量值。在无法测量双眼的IOP的情况下,仅使用一只眼睛的IOP。对于UKB,应用与上述相同的排除和标准,分析GHS(使用EHR中的最新IOP测量值)和POAAGG的左眼和右眼之间的平均IOP。

[0464] UKB中的基于ICD的青光眼病例定义需要住院患者健康事件统计(HES)记录中的ICD10-H40的一个主要诊断或 ≥ 2 个次要诊断。GHS、MDCS和MSSM中的基于ICD的青光眼病例定义需要EHR中的ICD10-H40的住院诊断或 ≥ 2 次门诊诊断。基于ICD的排除在代码范围(H40-H42)中具有 ≥ 1 个主要诊断或 ≥ 2 个次要诊断。基于ICD的青光眼对照被定义为非病例或被排除的个体。

[0465] 对于UKB,基于ICD的和自我报告的青光眼被合并到病例定义中,其中个体在以下情况下被视为病例:在触摸屏问卷的眼部问题或病症列表中被鉴定为“青光眼”,或在口头问诊中表示他们患有青光眼,或是ICD10 H40青光眼的病例。UKB中的青光眼的正常对照被定义为在触摸屏或口头问诊中未报告患有青光眼的个体,并且被定义为如上文所述的基于ICD的青光眼的对照(Van Hout, 2019, BioRxiv. [https网址“//doi.org/10.1101/572347”](https://doi.org/10.1101/572347))。

[0466] 用于定义POAAGG中的青光眼病例的标准的详细描述在别处提供(Charlson, Ophthalmology, 2015, 122, 711-20)。简而言之, POAG病例被定义为具有开放虹膜角膜角和单眼或双眼的特征性青光眼视神经表现、特征性视野缺损以及排除青光眼的次要病因。POAAGG中的对照被定义为35岁以上的受试者,无高度近视(大于-8.00屈光度)或远视(+8.00屈光度)、POAG家族史、视野异常、IOP大于21mmHg、神经视网膜边缘变薄、凹陷、凹口或神经纤维层缺陷、视神经不对称或两眼之间的杯盘比大于0.2。POAAGG的其他对照是从Penn Medicine Biobank鉴定为无ICD9青光眼诊断的个体。

[0467] 样品制备、测序和基因分型

[0468] UKB、GHS、MDCS、MSSM和POAAGG的样品制备和全外显子组测序根据描述进行 (Dewey, Science, 2016, 354, 6319; 和Van Hout, 2019, BioRxiv. <https://doi.org/10.1101/572347>)。UK Biobank参与者的DNA提取和基因分型的详细信息在Bycroft (Bycroft, Nature, 2019, 562, 203-209) 中有所描述。

[0469] 统计学分析

[0470] 统计学分析包括负荷测试描述、罕见变异分析和元分析方法。

[0471] 人小梁网(TM) 细胞培养和地塞米松治疗

[0472] 人TM细胞获自北卡罗来纳州杜克大学的斯塔默实验室 (Stamer laboratory at Duke University, NC), 并且使用此前开发的方法进行表征。人TM细胞在Dulbecco改良的Eagle培养基 (DMEM) (Invitrogen-Gibco Life Technologies, Grand Island, NY, USA) 中培养和维持, 该培养基补充有10%胎牛血清 (FBS; Atlas Biologicals, Fort Collins, CO, USA)、青霉素 (100单位/毫升)、链霉素 (0.1mg/mL) 和L-谷氨酰胺 (0.292mg/mL) (Thermo Fisher Scientific, Rockford, IL, USA)。将人TM细胞在六孔板上培养直至汇合, 然后用媒介物对照 (0.1%乙醇) 或地塞米松 (DEX, 100nM) 再处理72小时。

[0473] IOP测量

[0474] 如此前所述测量异氟醚麻醉的IOP。对于IOP测量, 麻醉小鼠, 然后使用TonoLab回弹眼压计 (Colonial Medical Supply, Franconia, NH) 测量双眼的IOP。双眼的IOP测量在3-5分钟内完成。在Angpt17注射开始之前和之后的六天内每天测量每只眼睛的IOP。

[0475] ANGPTL7蛋白的玻璃体内注射

[0476] 使用带有玻璃微量注射器 (5 μ L体积; Hamilton Company) 的33号针头。固定眼睛, 将针头穿过赤道巩膜, 以大约45度角插入玻璃体腔, 注意避免接触晶状体后部或视网膜。在1分钟内将ANGPTL7蛋白 (目录号4960-AN-025; R&D Systems, Minneapolis, MN) 或PBS (1 μ L) 注入玻璃体内。然后将针头再留在原位45秒 (以促进混合), 然后迅速取出。在第0天仅注射一次。

[0477] ANGPTL7蛋白的前房内注射

[0478] 使用带有玻璃微量注射器 (5 μ L体积) (Hamilton Company) 的33号针头。在注射之前和注射过程中, 用含氧的异氟醚 (2.5%) 麻醉小鼠 (0.8L/min)。对于局部麻醉, 双眼均接受一至两滴0.5%盐酸丙美卡因 (Akorn, Inc.)。固定每只眼睛, 并且将针头穿过角膜缘区域上方的角膜并以平行于角膜的角度插入前房, 注意避免接触虹膜、前晶状体囊上皮或角膜内皮。缓慢注射最多1 μ L ANGPTL7蛋白 (目录号4960-AN-025; R&D Systems, Minneapolis, MN) 或PBS (超过30秒)。然后取出针头。该程序在每只动物的双眼上进行。在第0天仅注射一次。

[0479] 使用RNAScope进行原位杂交

[0480] 根据制造商的说明书 (Advanced Cell Diagnostics), 使用RNAScope[®]通过原位杂交确定人供体眼中的TM单细胞簇特异性基因表达的表达模式。简而言之, 将10%NBF固定和石蜡包埋的人供体视杯切成5至10 μ m切片, 并安装在SUPERFROST[®] Plus载玻片上。对于RNAScope, 将载玻片在载玻片加热器上在60 $^{\circ}$ C下烘焙1小时, 然后脱蜡20分钟。然后, 使组织切片在室温下进行10分钟的预处理1-RNAscope过氧化氢处理, 然后在Oster Steamer

(IHC World, LLC, 型号5709)的预处理2-目标复原处理中在90℃下煮沸20分钟以及在HybEZ烘箱中预处理3-RNAScope蛋白酶plus中在40℃下处理30分钟。然后将组织切片与DNA酶I在40℃下温育10分钟,以降低探针与基因组DNA结合的潜在背景。然后用水洗涤组织切片五次,在40℃下与RNAScope探针杂交2小时,并且从扩增1至扩增6实施制造商的测定方案的其余部分。将载玻片用RNAScope洗涤缓冲液洗涤两次(每次在室温下两分钟)。通过与红色工作溶液(红色B与红色A的比率为1:60)在室温避光下温育10分钟来检测信号,然后在水中洗涤载玻片数次并在显微镜下观察。在一些实验中,荧光信号使用开放视野Nikon Eclipse Ti-E显微镜观察和捕获。

[0481] 细胞培养。

[0482] HEK293细胞系在DMEM培养基(4.5g/L D-葡萄糖、(+)-L-谷氨酰胺、(-)磷酸钠、(-)丙酮酸钠,补充有10%FBS和1%青霉素-链霉素-谷氨酰胺(BRAND))中、在37℃下、5%CO₂的潮湿环境中培养。

[0483] 转染。

[0484] 在转染前一天,将HEK293细胞接种于补充有10%FBS的OptiMEM中。在24小时后,将细胞用FuGENE 6和10ug编码以下蛋白质的pcDNA 3.1(+)转染:ANGPTL7野生型、Gln175His和Arg177*。在24小时后,将培养基更换为2%FBS OptiMEM。第二天,将细胞收集在RIPA缓冲液中,分别补充蛋白酶和磷酸酶抑制剂(BRAND)或TRIzol试剂(Invitrogen),用于蛋白质和RNA分析。将上清液转移至Eppendorf管中并立即快速冷冻以用于下游蛋白质分析。

[0485] RNA提取和Taqman分析。

[0486] 根据制造商的说明使用TRIzol试剂(Invitrogen)和RNeasy试剂盒(Qiagen)提取总RNA,并且用无RNA酶的DNA酶I(Promega)处理。使用Superscript VILO cDNA合成试剂盒(Invitrogen)来合成cDNA。使用QuantStudio 6Flex(Applied Biosystems)中的TaqMan Fast Advanced Master Mix(Applied Biosystems)和商购获得的ANGPTL7(Hs00221727-Applied Biosystem)和GAPDH(Hs02786624_g1-Applied Biosystem)引物和探针进行Taqman分析。

[0487] 蛋白质印迹。

[0488] 使用针对ANGPTL7的兔多克隆抗体以1:1,000稀释(10396-1-AP ProteinTech)通过标准程序进行蛋白质印迹分析。

[0489] ELISA测定法。

[0490] 根据制造商的说明(LS-F50425 Life Sciences),通过ELISA对ANGPTL7进行定量。将细胞裂解物以1:1,000稀释。将上清液以1:10,000稀释。通过SpectraMax M4读板器(Molecular Devices)在450nm处读取ELISA板。

[0491] 结果

[0492] ANGPTL7中的编码变体与IOP和青光眼相关

[0493] 在排除青光眼诊断病例后,在UK Biobank(UKB)和Geisinger DiscovEHR(GHS)(图1)这两个大群组中,针对120,145名欧洲血统个体研究了罕见编码变异对IOP的影响。检查了1,368,641个与IOP相关的次要等位基因频率(MAF)<1%的蛋白质改变变体(包括剪接变体)。两个罕见编码变体与IOP降低显著相关(p值<5E-08)(图1):无七之子2(son of sevenless 2, SOS2)中的错义变体(p.Pro191Arg;MAF=约1.0%)与IOP降低相关($\beta_{\text{等位基因}} = -$

0.11个标准偏差(SD); p 值=3.39E-08),并且血管生成素样7(ANGPTL7)中的错义变体(p.Gln175His,MAF=约0.7%)也与IOP降低相关($\beta_{\text{等位基因}}=-0.21\text{SD}$, p 值=3.2E-19,图2A)。

[0494] 还注意到ANGPTL7中的罕见的、预测的功能丧失(pLOF)变体(Arg177*,AAF=约0.03%)与IOP降低的亚阈值关联($\beta_{\text{等位基因}}=-0.31\text{SD}$, p 值=4.0E-03,图2B)。ANGPTL7中的Gln175His的杂合和纯合携带者的中位数IOP分别降低5.1%(0.8mmHg)和26.5%(4.1mmHg)(图2C),而在杂合携带者中Arg177*变体赋予中位数IOP降低9%(1.4mmHg)(图2D)。为了理解IOP降低的生物学意义,检查了ANGPTL7变体对UKB、GHS和在西奈山医学院(Mount Sinai School of Medicine,MSSM, $n=31,203$)和马尔默(MDCS, $n=29,483$)收集的另外两个系列的青光眼风险的影响。这些群组的元分析显示Gln175His携带者的青光眼风险显著降低(优势率($OR_{\text{等位基因}}$)=0.74, p 值=1.9E-05,图2E),并且罕见Arg177*变体的携带者的风险以亚阈值但一致方式降低($OR_{\text{等位基因}}=0.79$, p 值=3.6E-01,图2F)。总之,ANGPTL7中的错义和pLOF变体与IOP降低和青光眼风险降低的关联支持了ANGPTL7的功能丧失或降低导致IOP降低和预防青光眼的假设。

[0495] 进行基因负荷测试以评估ANGPTL7中的超罕见变异是否总体上对IOP有影响。检查了IOP与一组30个pLOF和通过五种算法预测有害的错义变体之间的关联,但不包括Gln175His和Arg177*。负荷测试显示了与IOP降低的亚阈值关联($\beta=-0.31$, p 值=8.40E-03),这表明ANGPTL7中的其他变体可以通过降低IOP来预防青光眼。然而,在当前的样品量下,这些关联未达到统计学显著性。图3显示了Gln175His、Arg177*的携带者和至少4名携带者的其他超罕见变体的IOP分布。

[0496] 非洲血统个体中的ANGPTL7变体

[0497] 还分析了UKB、MSSM和原发性开角型非裔美国人青光眼遗传学(POAAGG)研究中的非洲血统个体的IOP(和青光眼)和ANGPTL7变体之间的关联。鉴定了ANGPTL7中的pLOF变体(Trp188*),与欧洲人(MAF=约0.0013%)相比,在非洲血统个体中更普遍(MAF=约0.27%),在两个群组的元分析中,趋向于IOP降低($\beta_{\text{等位基因}}=-0.13$, p 值=5.3E-01;图7A)、青光眼风险降低($OR_{\text{等位基因}}=0.71$, p 值=9.9E-02;图7B)。包括Arg177*和Trp188*pLOF变体的元分析使与青光眼相关的 p 值从1.9E-01(单独的Arg177*)和9.8E-02(单独的Trp188*)减小至6.9E-02(图7D)。在IOP方面获得了类似的结果(图7C)。

[0498] 不同物种眼组织中的ANGPTL7表达

[0499] 为了鉴定ANGPTL7在不同物种的眼组织中的表达,对眼睛的不同部分进行转录物组谱分析。在人和非洲绿猴眼睛的角膜、小梁网(TM)和巩膜中观察到高ANGPTL7表达(图4A和4B)。在C57BL/6J小鼠眼睛的角膜、TM、巩膜、视神经和脉络膜/RPE中也观察到高Angpt17表达(图4C)。使用针对人ANGPTL7和小鼠Angpt17的RNAScope探针对人供体和小鼠眼睛进行原位杂交显示,ANGPTL7/Angpt17在TM、角膜基质和巩膜中表达(图4D和4E)。

[0500] 在地塞米松治疗后人TM细胞的基因表达变化

[0501] 已知地塞米松(DEX)治疗会导致TM中的基因表达水平的很多生物化学变化,包括上调ANGPTL7。为了进一步表征这些此前的发现,对来自用媒介物(0.1%乙醇)或DEX(100nM)处理72小时的三个独立人眼睛的三个人TM原代细胞系进行定量PCR(qPCR)。qPCR分析显示,三分之二的ANGPTL7表达增加(图5),这表明DEX诱导的ANGPTL7上调存在一定程度的变化,这与在一般群体中观察到的对类固醇治疗反应的变化一致。

[0502] Angptl7使小鼠眼睛的IOP升高

[0503] 此前的研究示出,ANGPTL7在TM细胞中的过表达会导致胞外基质沉积和组织再生的变化(Comes等人,Genes to Cells:Devoted to Molecular&Cellular Mechanisms,2011,16,243-259;和Kuchtey,Invest.Ophthalmol.&Visual Sci.,2008,49,3438-48),并且在青光眼患者的房水中ANGPTL7增加(Kuchtey,Invest.Ophthalmol.&Visual Sci.,2008,49,3438-48),然而,ANGPTL7在IOP调节中的作用尚不清楚。为了研究ANGPTL7在IOP调节中的作用,通过玻璃体内和前房内途径将ANGPTL7蛋白注射到小鼠体内,并随时间推移测量IOP。向小鼠玻璃体内注射ANGPTL7蛋白导致IOP初始下降,然后从第4天开始,IOP升高4-5mmHg(与基线相比为22-25%),并持续到实验结束第7天(图6A)。类似地,从第3天开始到第7天实验结束,在小鼠中前房内注射ANGPTL7蛋白导致IOP初始下降和后续升高(2-5mmHg)(图6B)。在任一施用途径中,媒介物注射的小鼠均未显示出IOP升高。

[0504] ANGPTL7 Gln175His和Arg177Stop在HEK 293全细胞裂解物中的外源表达

[0505] 进行研究以显示两个ANGPTL7变体(Gln175His和Arg177Stop)在HEK 293全细胞裂解物中的表达(图8A和图8B)。与野生型ANGPTL7相比,在细胞上清液中观察到Gln175His变体的急剧减少(图8C和图8D)。此外,还进行研究以确定Arg177Stop变体是否能够分泌到上清液中(图8E)。ANGPTL7野生型和Gln175His变体在HEK293中的外源表达显示出相当的胞内蛋白质水平,但是与野生型ANGPTL7相比,分泌的Gln175His急剧减少。Arg177Stop在HEK293细胞中的表达显示出胞内蛋白水平的降低。无法分泌Arg177Stop变体。

[0506] ANGPTL7 Gln175His和ANGPTL7 Arg177*在HEK293细胞系中的表达分析

[0507] 进行体外实验以评估在HEK293T细胞中通过遗传关联分析鉴定的两个ANGPTL7变体(Gln175His和Arg177Stop)的表达和分泌。将携带“野生型”(非突变)ANGPTL7编码区或导致Gln175His和Arg177Stop突变形式的变异的质粒引入HEK293T中。测量每种野生型、Gln175His和Arg177Stop ANGPTL7的mRNA水平,并且观察到与野生型相比,Gln175His和Arg177Stop mRNA降低(图9A)。用抗ANGPTL7多克隆抗体探测全细胞裂解物(图9B)和细胞上清液(图9D),以确定野生型ANGPTL7和两种突变蛋白的水平。进行ELISA测定法以定量全细胞裂解物(图9C)和上清液(图9E)中每种蛋白质的水平。结果表明,野生型、Gln175His和Arg177Stop蛋白在全细胞裂解物中的水平无显著差异(图9B和9C),然而,与野生型蛋白质相比,细胞上清液中Gln175His和Arg177Stop的量急剧减少(图9D和9E)。这些数据表明,Gln175His和Arg177Stop突变导致ANGPTL7在该体外系统中的分泌效率低下,并且与ANGPTL7功能的丧失或降低导致眼内压降低和预防青光眼的遗传假设一致。

[0508] 在这项研究中,展示了强调抑制ANGPTL7作为青光眼疗法的潜在策略的遗传和功能证据。通过欧洲人的遗传关联分析,鉴定到ANGPTL7中的罕见错义变体Gln175His(rs28991009)与IOP降低和青光眼风险降低相关。ANGPTL7中的pLOF变体Arg177*(rs143435072)也被鉴定为与IOP降低相关,这表明Gln175His携带者可以通过ANGPTL7活性的丧失或降低而免受青光眼的影响。与该假设一致的是,ANGPTL7中的若干超罕见变体总体上与IOP降低相关,并且另一个ANGPTL7 pLOF变体Trp188*在非洲血统个体中富集,该个体也显示出免受青光眼影响的趋势。总之,遗传数据强烈暗示,ANGPTL7下调与预防青光眼之间存在因果关系。小鼠、人和非洲绿猴的眼组织的RNA测序和原位杂交数据显示,角膜和小梁网中ANGPTL7的表达最强。

[0509] 除本文所述之外,所描述的主题的各种修改对于本领域的技术人员而言将从上文的描述中显而易见。这些修改也旨在落入所附权利要求书的范围内。本申请中引用的每个参考文献(包括但不限于期刊文章、美国和非美国专利、专利申请公开、国际专利申请公开、基因库登录号等)均以引用的方式整体并入本文并且用于所有目的。

序列表

<110> 雷杰纳荣制药公司(Regeneron Pharmaceuticals, Inc.)

<120> 用血管生成素样7 (ANGPTL7) 抑制剂治疗眼科疾病

<130> 189238.01602 (3152) (10512W0-01)

<150> 62/909,573

<151> 2019-10-02

<150> 62/902,683

<151> 2019-09-19

<150> 62/880,609

<151> 2019-07-30

<150> 62/795,665

<151> 2019-01-23

<160> 165

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 6641

<212> DNA

<213> 智人(homo sapien)

<400> 1

```

cttgtggagc attcgggctt ggaaggaaag ctataggcta cccattcagc tcccctgtca 60
gagactcaag ctttgagaaa ggctagcaaa gagcaaggaa agagagaaaa caacaaagtg 120
gcgaggccct cagagtgaaa gcgtaaggtt cagtcagcct gctgcagctt tgcagacctc 180
agctgggcat ctccagactc ccctgaagga agagccttcc tcacccaaac ccacaaaaga 240
tgctgaaaaa gcctctctca gctgtgacct ggctctgcat tttcatcgtg gcctttgtca 300
gccacccagc gtggctgcag aagctctcta agcacaagac accagcacag ccacagctca 360
aagcggccaa ctgctgtgag gaggtgaagg agctcaaggc ccaagttgcc aaccttagca 420
gcctgctgag tgaactgaac aagaagcagg agagggactg ggtcagcgtg gtcatgcagg 480
tgatggagct ggagagcaac agcaagcgca tggagtgcg gctcacagat gctgagagca 540
agtactccga gatgaacaac caaattgaca tcatgcagct gcaggcagca cagacggtca 600
ctcagacctc cgcaggtaag gagaccagtc ccctgagga gcgtggagtg cctccccatc 660
tacagcactg cttctacata tcttggtcat cagaaccact actggggcct cttttgtggg 720
tacactttcc ctttagtaaa ggcttatgca gtatttcctt tgacttctaa tgctatgtaa 780
gtttacctaa caccttcacg ggtctctttt atccacacag tgtttcagcc taccatcttg 840
gagtgctgag atactacatg gtttgcccaa agtcaccag caagtcttag aagcagggtt 900
caagtcttcc tgattggtgt agctctgeta ctctctcacc aagagctgac aggctatata 960
tcaagaaatt ccaaggaagc accaaactgt aacagctgtt cctctggaag caaagttttg 1020
ccagaaacag ttctctggtg ttctaagat ttaccaggaa tgagcattaa tggaattttg 1080
tgtctctctc ctgtaaactg aactcttctc attggctcag agttaagtgt agagacacat 1140

```

aaccatgtga agagtcctt tgtgttcagg aaggatgcgg ctcccttaagg ttcctcaatt 1200
gtgatacgtc tatttttttc catggtctta aatgaatttc tccgaataca ggatttttta 1260
aatgcaatgc tgaaatatag acttaatagg ccaaaaataa gataaattta atctttcttt 1320
tgcaaaaataa cttttatttc tggtttagctc agctcaggtg ggccaacatg aattttacggt 1380
ttagagataa aaatttggtt ttctgaaatt atcaggaaaa tattagttgt aaggagcata 1440
tcctatagac atgtcatttc ttgctgatat aaaaaccatt ggtcccatta taaactacat 1500
gaagaacaaa gacatgatca gcttctactg actaagtcaa tggttaacct cagctcaaat 1560
taagaaaaag ttttaacatg aaaccaagct tgaaaattct gttacctgaa ccaacatgta 1620
tcaatcactt tctaagcatg gacttccggg ccctcagttt gggattagaa aggtattctc 1680
aggccatttt ccagacaagt gagtctgat ttggtctgtg agatgaaacc agacatgcgg 1740
aagaccaggc cagacagagg aatctgaccg tgccacttc tgctcatcca aacaggaggc 1800
tttctcacca tcctgcaagg aggttcttgg ggtcaagtgc agctctccca ccaggtctct 1860
tgctcttctt gcccaggaca tcattcetta tttttctct ctatgacca gtgctcagtt 1920
acccttata tctataagta ggtagtcct tagaggaagc agtaagttgg tgctttcacc 1980
actaagacga aatgaagaat agtgatggcg aaggcacacg tactctacct ccctttccca 2040
aggtgctctg caagagaacc tatgtgctc agacaactcc catctgcat cttggtgctc 2100
ctctctaagg tcccagtgca gtggtcacca agaaaagcac cccgagacat agcaggcagg 2160
aagcttctct tggatagtaa gggccgcagt ctctgaatcc tatcagaaaa ggctgtctct 2220
tccactatgc tctttgatat ttagaataca gagcttaaat cctgcataaa gtagcagctc 2280
catggcccta gagtaaaaa actggccagt ctgatgctct catttcattg ttttaacaaa 2340
acttctggga ggaaggcctc aaaggttctt ctgagtgttt tgaggtgcta gctggatgga 2400
aggggaaaa atgtgataat aaaatctatc tccttaatt atggtctcag gtggcagtag 2460
ccaccatctc tgaacaacaa caaaaacaac caaccaggaa acatcaacaa aaccagactc 2520
tatgagatat tcacgactga tttgttatag tggcggctgt ctaagaagtc tgaatctatc 2580
tgacaggagt atctgttacg tggccctcat aactgtaac atttctagaa ttcatggccc 2640
agctatagca gaataattta tttcagagtt aacctgaaac cacctgttgg aacgtcccac 2700
taatgctatc caggatgagg gcttccctac ccctctgctc caccgctagt aaagccaaaa 2760
tacacccct ctggatctcc ccatatccac ctctcccaa tgcagacact gatgggtaat 2820
taacaccact gagaatccca ggtagaaat aaaggetcag tctctaaaca ctcaactcag 2880
atggagccac tgggtctaaa tgctcacct gtggtttgtt ctcttgtaga tgccatctac 2940
gactgctctt ccctctacca gaagaactac cgcactctctg gagtgataa gcttctctct 3000
gatgacttcc tgggcagccc tgaactggag gtgaggtcat tacagtcact ggccatgccc 3060
taatacctgt ccttcccc ctcaagggga ctacaacaac agggccattc acagtttaaa 3120
gaaaggaaaa ttcggtggg cgcagtggct cacactgta atcccagcac tatgggaggc 3180
cgaggcaggt ggatcacttc aggtcaggag ttttaagacca gcctggccaa catggtgaaa 3240
ccctgtctct actaaaaata caaaaaaatt agccaggcat ggtggtgggc acctgtaatc 3300
cctgctacac aggaggattg cttgaactca ggaggcagag gttgcagtga gccgagatca 3360
cgccactgca ctataatctg ggagacaaa tgagactcca tttcaattaa aaaaaaaaaa 3420
aaaaaaaaagg aaaactcaaa cacaagcaaa cacaccaaac accacagagc tatgcaacaa 3480

ctcagtttat gccctgcaact ccaaaccag gcatctgttt ggccccttca aatcattatc 3540
agtcaaaaa caagccttct aacatagatc agatcattct tataaccacc acataactta 3600
gtttaaatct cttgccatgt cctagaacag ctattccttg ggggaggaga aaagaaaaca 3660
cgaaggcagc atcaaattat ctggattttc acccaggcat ggtggctcac acctgtaatc 3720
ccaagttttt tgggaggatga ggtgggcgga acaatcacct gaggtcagga ctttgagacc 3780
agcctggcca acatgctgaa acccagtctc tactaaaaat acaaaaatta gcccagtgtg 3840
gtgacaggca ctctggtccc agctactagg aaggcaggag aatcactgga actcaggagg 3900
tggaggttgc agtgagccga gattgcacca ctgtactcta gcctgggcaa caagagtga 3960
attctgcttc aaaaaaaaaa aaagtatctg gatTTTTTCC tccaagcttc atgtgcactc 4020
acccccgggc ccaatttgc tegtcttcc agagcaatgc accaccacc ccagctcacc 4080
agcagtgggg cagcatcaact gcccagtga gccagtgtga ctgcgggagt gcacacatct 4140
actggctctg caggacagc aacaggttgg gaagcctgcc ctcttgctcc tgccttctgc 4200
ccctgcaagt ccctcaccag agtatccct ctgcttcagg tgttctgtga catggagact 4260
tcaggcggag gctggaccat catccagaga cgaaaaagtg gccttgtctc cttctaccgg 4320
gactggaagc agtacaagca gggttttggc agcatccgtg gggacttctg gctggggaac 4380
gaacacatcc accggtctc cagacagcca acccggtgc gtgtagagat ggaggtaagc 4440
acaaggccag gggccccatg actggaccag tgccaccaca catgaccgcg tacaactccg 4500
ggggtgccat tcctattctg attcaagaca aatctgtata ttcatgtga tggTTTTCT 4560
gcaagttgta atggagtga ggaaaaatag gtattTTTT cttctgcaac ccccccaacc 4620
ccccgacaaa agtggggctg caggtgggac aggaagaggc cagaccagg ccagagtaga 4680
gcaaatcaa cagtcagctg tgccgaacac tagtctctgc tctggccgag catgaggtcc 4740
tttaggtgca aatcttactg atactgtttg gggacccttg ctgaaggtct gaaagcactc 4800
actatatcct catgtttctc ttacagcagc tctgtgtggg attcagcaaa aacatagctg 4860
cacctataa gcaggaaagt gaggaatata gaaagagaga ctaatcaagg ccatatggtg 4920
aatcaggaaa gaagttcgag ccttgTTTT tgattcccg gttaacacag taaactggag 4980
gtaacaagt aataaagtct tattagattc acacctataa aaagatgttt ggctatggga 5040
ctgtcaggag agaaggggta tagagacagc atgaaatgga gcctgctgca ctttctttaa 5100
ggctctgctc ctctgacag gactgggagg gcaacctgcg ctacgctgag tatagccact 5160
ttgttttggg caatgaactc aacagctatc gccttctct ggggaactac actggcaatg 5220
tggggaacga cgccctccag tatcataaca acacagcctt cagcaccaag gacaaggaca 5280
atgacaactg cttggacaag tgtgcacagc tccgcaaagg tgagatttg gggaccgga 5340
aaggagaagt tcaggtacaa gctcataatc ccaattgagg agaaagagtg aattataact 5400
gtacagttga tattccggtt ttggtattct ttctgacct ggctctaact cttacctga 5460
tgtctggtct atcacagtca acttactagc actgggtctg tttctcatgc caggtggcta 5520
ctggtacaac tgctgcacag actccaacct caatggagtg tactaccgcc tgggtgagca 5580
caataagcac ctggatggca tcacctggta tggctggcat ggatctacct actccctcaa 5640
acgggtggag atgaaaatcc gccagaaga cttcaagcct taaaaggagg ctgccgtgga 5700
gcacggatac agaaactgag acacgtggag actggatgag ggcagatgag gacaggaaga 5760
gagtgttaga aagggtagga ctgagaaaca gcctataatc tccaagaaa gaataagtct 5820

ccaaggagca caaaaaaatc atatgtacca aggatgttac agtaaacagg atgaactatt 5880
 taaacccact gggctctgcc acatccttct caaggtggta gactgagtgg ggtctctctg 5940
 cccaagatcc ctgacatagc agtagcttgt cttttccaca tgatttgtct gtgaaagaaa 6000
 ataattttga gatcgtttta tctattttct ctacggctta ggctatgtga gggcaaaaaca 6060
 caaatccctt tgctaaaaag aaccatatta ttttgattct caaaggatag gcctttgagt 6120
 gttagagaaa ggagtgaagg aggcaggtgg gaaatggat ttctattttt aaatccagtg 6180
 aaattatctt gagtctacac attattttta aaacacaaaa attgttcggc tggaaactgac 6240
 ccaggctgga cttgcgggga ggaaactcca gggcactgca tctggcgatc agactctgag 6300
 cactgcccct gctcgccttg gtcattgtaca gcaactgaaag gaatgaagca ccagcaggag 6360
 gtggacagag tctctcatgg atgccggcac aaaactgcct taaaatattc atagttaata 6420
 caggtatata tatttttatt tactttgtaa gaaacaagct caaggagctt ctttttaaat 6480
 tttgtctgta ggaaatggtt gaaaactgaa ggtagatggt gttatagtta ataataaatg 6540
 ctgtaataaa gcactcact ttgtaaaaat aaaatattgt ggttttgttt taaacattca 6600
 acgtttcttt tccttctaca ataaacactt tcaaatgtg a 6641

<210> 2

<211> 6641

<212> DNA

<213> 智人 (homo sapien)

<400> 2

cttgtggagc attcgggctt ggaaggaaa ctataggcta cccattcagc tcccctgtca 60
 gagactcaag ctttgagaaa ggctagcaaa gagcaaggaa agagagaaaa caacaaagtg 120
 gcgaggccct cagagtgaaa gcgtaagggt cagtcagcct gctgcagctt tgcagacctc 180
 agctgggcat ctccagactc cctgaagga agagccttc tcacccaaac ccacaaaaga 240
 tgctgaaaaa gcctctctca gctgtgacct ggctctgcat tttcatcgtg gcctttgtca 300
 gccacccagc gtggctgcag aagctctcta agcacaagac accagcacag ccacagctca 360
 aagcggccaa ctgctgtgag gaggtgaagg agctcaaggc ccaagttgcc aaccttagca 420
 gcctgctgag tgaactgaac aagaagcagg agagggactg ggtcagcgtg gtcattgcagg 480
 tgatggagct ggagagcaac agcaagcga tggagtgcg gctcacagat gctgagagca 540
 agtactccga gatgaacaac caaattgaca tcatgcagct gcaggcagca cagacggtca 600
 ctccagacct cgcaggtgag gagaccagtc cctgagggga gcgtggagtg cctccccatc 660
 tacagcaactg cttctacata tcttggtcat cagaaccact actggggcct cttttgtggg 720
 tacactttcc ctttagtaaa ggcttatgca gtatttcctt tgacttctaa tgctatgtaa 780
 gtttacctaa caccttcacg ggtctctttt atccacacag tgtttcagcc taccatcttg 840
 gagtgctgag atactacatg gtttgcccaa agtaccacag caagtcttag aagcagggtt 900
 caagtcttcc tgattggtgt agctctgcta ctctctcacc aagagctgac aggctatata 960
 tcaagaaatt ccaaggaagc accaaactgt aacagctgtt cctctggaag caaagttttg 1020
 ccagaaacag ttctctggtg ttctaagat ttaccaggaa tgagcattaa tggaaatgtg 1080
 tgtctctct ctgtaaactg aactctctc attggctcag agttaagtgt agagacacat 1140
 aacctgtga agagtccctt tgtgttcagg aaggatgcgg ctcttaagg ttctcaatt 1200

gtgatacgtc tatttttttc catggtctta aatgaatttc tccgaataca ggatttttta 1260
 aatgcaatgc tgaatatag acttaatagg caaaaataa gataaattta atctttcttt 1320
 tgcaaaaataa cttttatttc tggttagctc agctcaggtg ggccaacatg aatttacggt 1380
 ttagagataa aaatttggtt ttctgaaatt atcaggaaaa tattagttgt aaggagcata 1440
 tcctatagac atgtcatttc ttgctgatat aaaaaccatt ggtcccatta taaactacat 1500
 gaagaacaaa gacatgatca gcttctactg actaagtcaa tggttaacct cagctcaaat 1560
 taagaaaaag ttttaacatg aaaccaagct tgaaaattct gttacctgaa ccaacatgta 1620
 tcaatcactt tctaagcatg gacttccggg ccctcagttt gggattagaa aggtattctc 1680
 aggccatttt ccagacaagt gagtctgat ttggtctgtg agatgaaacc agacatgcgg 1740
 aagaccaggc cagacagagg aatctgaccg tgccacttcc tgctcatcca aacaggaggc 1800
 tttctcacca tcctgcaagg aggttcttgg ggtcaagtgc agctctecca ccaggctctc 1860
 tgctcttctt gcccaggaca tcattcetta tttttcttct ctatgacca gtgctcagtt 1920
 acccttatat tctataagta ggtagtcct tagaggaagc agtaagttgg tgctttcacc 1980
 actaagacga aatgaagaat agtgatggcg aaggcacacg tactctacct ccctttccca 2040
 aggtgctctg caagagaacc tatgtgctc agacaactcc catctgcat cttggtgctc 2100
 ctctctaagg tcccagtga gtggtcacca agaaaagcac cccgagacat agcaggcagg 2160
 aagcttctct tggatagtaa gggccgagc ctctgaatcc tatcagaaaa ggctgtctct 2220
 tccactatgc tctttgatat ttagaataca gagcttaaat cctgcataaa gtagcagctc 2280
 catggcccta gagtaaaaaa actggccagt ctgatgctct catttcattg ttttaacaaa 2340
 acttctggga ggaaggcctc aaaggttctt ctgagtgttt tgaggtgcta gctggatgga 2400
 aggggaaaaat atgtgataat aaaatctatc tccttaatt atggtctcag gtggcagtag 2460
 ccaccatctc tgaacaacaa caaaaacaac caaccaggaa acatcaacaa aaccagactc 2520
 tatgagatat tcacgactga tttgttatag tggeggctgt ctaagaagtc tgaatctatc 2580
 tgacaggagt atctgttacg tggccctcat aactgtaac atttctagaa ttcatggccc 2640
 agctatagca gaataattta tttcagagtt aacctgaaac cacctgttgg aacgtcccac 2700
 taatgctatc caggatgaagg gcttccctac ccctctgctc caccgctagt aaagccaaaa 2760
 tacaccccct ctggatctcc ccatatccac ctctccaaa tgcagacact gatgggtaat 2820
 taacaccact gagaatccca ggtagaaat aaaggctcag tctctaaaca ctcaactcag 2880
 atggagccac tgggtctaaa tgctaccct gtggtttgtt ctctttaga tgccatctac 2940
 gactgctctt ccctctacca gaagaactac cgcactctctg gagtgataa gcttctctc 3000
 gatgacttcc tgggcagccc tgaactggag gtgaggtcat tacagtcact ggccatgccc 3060
 taatacctgt ccttcccc ctcaagggga ctacaacaac agggccattc acagtttaaa 3120
 gaaaggaaaa ttcggtggg cgcagtggct cacacctgta atcccagcac tatgggaggc 3180
 cgaggcaggt ggatcacttc aggtcaggag ttttaagacca gcctggccaa catggtgaaa 3240
 ccctgtctct actaaaaata caaaaaaatt agccaggcat ggtggtgggc acctgtaatc 3300
 cctgctacac aggaggattg cttgaaactca ggaggcagag gttgcagtga gccgagatca 3360
 cgccactgca ctataatctg ggagacaaaag tgagactcca tttcaattaa aaaaaaaaaa 3420
 aaaaaaaaaag aaaactcaaa cacaagcaaa cacaccaaac accacagagc tatgcaacaa 3480
 ctcagtttat gccctgcaact ccaaaccag gcactctgttt ggccccttca aatcattatc 3540

agtcaaacaa caagccttct aacatagatc agatcattct tataaccacc acataactta 3600
 gtttaaatct cttgccatgt cctagaacag ctattccttg ggggaggaga aaagaaaaca 3660
 cgaaggcagc atcaaattat ctggattttc acccaggcat ggtggctcac acctgtaatc 3720
 ccaagttttt tgggaggtga ggtgggcgga acaatcacct gaggtcagga ctttgagacc 3780
 agcctggcca acatgctgaa acccagtctc tactaaaaat acaaaaatta gcccagtgtg 3840
 gtgacaggca ctctggtccc agctactagg aaggcaggag aatcactgga actcaggagg 3900
 tggaggttgc agtgagccga gattgcacca ctgtactcta gcctgggcaa caagagtgaa 3960
 attctgcttc aaaaaaaaaa aaagtatctg gatTTTTtccc tccaagcttc atgtgcactc 4020
 acccccgggc ccaatttgca tcgtttcttc agagcaatgc accaccacc ccagctcacc 4080
 agcagtgggg cagcatcact gcccgagtga gccagtgtga ctgcgggagt gcacacatct 4140
 actggctctg caggacagc aacaggttgg gaagcctgcc ctcttgctcc tgccttctgc 4200
 ccctgcaagt ccctcaccag agtateccct ctgcttcagg tgttctgtga catggagact 4260
 tcaggcggag gctggacat catccagaga tgaaaagtgc gccttgcttc cttctaccgg 4320
 gactggaagc agtacaagca gggttttggc agcatccgtg gggacttctg gctggggaac 4380
 gaacacatcc accggtctc cagacagcca acccggtgc gtgtagagat ggaggtaagc 4440
 acaaggccag gggcccatg actggaccag tgccaccaca catgaccgcg tacaactccg 4500
 ggggtgccat tcctattctg attcaagaca aatctgtata ttcattgtga tggTTTTtct 4560
 gcaagttgta atggagtga ggaaaaatag gtTTTTtccc tttctgcaac ccccccaacc 4620
 cccgacaaa agtggggctg caggtgggac aggaagaggc cagaccagg ccagagtaga 4680
 gcaaattcaa cagtcagctg tgccgaacac tagtctctgc tctggccgag catgaggtcc 4740
 tttaggtgca aatcttactg atactgtttg gggacccttg ctgaaggtct gaaagcactc 4800
 actatactct catgtttctc ttacagcagc tctgtgtggg attcagcaaa aacatagctg 4860
 cacctataa gcaggaaagt gaggaatata gaaagagaga ctaatcaagg ccatatggtg 4920
 aatcaggaaa gaagttcgag ccttgttttc tgattccag gttaacacag taaactggag 4980
 gtaacaagt aataaagtct tattagattc acacctataa aaagatgttt ggctatggga 5040
 ctgtcaggag agaaggggta tagagacagc atgaaatgga gcctgctgca ctttctttaa 5100
 ggctctgctc ctctgacag gactgggagg gcaacctgcg ctacgctgag tatagccact 5160
 ttgttttggg caatgaactc aacagctatc gccttttctt ggggaactac actggcaatg 5220
 tggggaacga cgccctccag tatcataaca acacagcctt cagcaccaag gacaaggaca 5280
 atgacaactg cttggacaag tgtgcacagc tccgcaaagg tgagatttg ggggaccgga 5340
 aaggagaagt tcaggtacaa gtcataatc ccaattgagg agaaagagtg aattataact 5400
 gtacagttga tattccggtt ttggtattct ttctgacct ggctctaact cttacctga 5460
 tgtctggtct atcacagtca acttactagc actgggtctg tttctcatgc caggtggcta 5520
 ctggtacaac tgctgcacag actccaacct caatggagtg tactaccgcc tgggtgagca 5580
 caataagcac ctggatggca tcacctggta tggctggcat ggatctacct actccctcaa 5640
 acgggtggag atgaaaatcc gccagaaga ctcaagcct taaaaggagg ctgccgtgga 5700
 gcacggatac agaaaactgag acacgtggag actggatgag ggcagatgag gacaggaaga 5760
 gagtgtaga aagggtagga ctgagaaaca gcctataatc tccaaagaaa gaataagtct 5820
 ccaaggagca caaaaaaatc atatgtacca aggatgttac agtaaacagg atgaactatt 5880

taaaccact gggtcctgcc acatccttct caaggtggta gactgagtgg ggtctctctg 5940
 cccaagatcc ctgacatagc agtagcttgt cttttccaca tgatttgtct gtgaaagaaa 6000
 ataattttga gatcgtttta tctattttct ctacggctta ggctatgtga gggcaaaaca 6060
 caaatccctt tgctaaaaag aaccatatta ttttgattct caaaggatag gcctttgagt 6120
 gttagagaaa ggagtgaagg aggcaggtgg gaaatggat ttctattttt aaatccagtg 6180
 aaattatctt gagtctacac attattttta aaacacaaaa attgttcggc tggaactgac 6240
 ccaggctgga cttgcgggga ggaaactcca gggcactgca tctggcgatc agactctgag 6300
 cactgcccct gctcgccttg gtcattgtaca gactgaaag gaatgaagca ccagcaggag 6360
 gtggacagag tctctcatgg atgccggcac aaaactgcct taaaatattc atagttaata 6420
 caggatatatc tatttttatt tactttgtaa gaaacaagct caaggagctt ctttttaaat 6480
 tttgtctgta ggaaatggtt gaaaactgaa ggtagatggt gttatagtta ataataaatg 6540
 ctgtaaataa gcactcact ttgtaaaaaat aaaatattgt ggttttgttt taaacattca 6600
 acgtttcttt tccttctaca ataaacactt tcaaatgtg a 6641

<210> 3

<211> 6641

<212> DNA

<213> 智人 (homo sapien)

<400> 3

cttgtggagc attcgggctt ggaaggaaag ctataggcta cccattcagc tcccctgtca 60
 gagactcaag ctttgagaaa ggctagcaaa gagcaaggaa agagagaaaa caacaaagtg 120
 gcgaggccct cagagtgaaa gcgtaagggt cagtcagcct gctgcagctt tgcagacctc 180
 agctgggcat ctccagactc ccctgaagga agagccttcc tcacccaaac ccacaaaaga 240
 tgctgaaaaa gcctctctca gctgtgacct ggctctgcat tttcatcgtg gcctttgtca 300
 gccaccacagc gtggctgcag aagctctcta agcacaagac accagcacag ccacagctca 360
 aagcggccaa ctgctgtgag gaggtgaagg agctcaaggc ccaagttgcc aaccttagca 420
 gcctgctgag tgaactgaac aagaagcagg agagggactg ggtcagcgtg gtcattgcagg 480
 tgatggagct ggagagcaac agcaagcga tggagtgcg gctcacagat gctgagagca 540
 agtactccga gatgaacaac caaattgaca tcatgcagct gcaggcagca cagacggtca 600
 ctcagacctc cgcaggtaag gagaccagtc ccctgagga gcgtggagtg cctccccatc 660
 tacagcaactg cttctacata tctgtgcat cagaaccact actggggcct cttttgtggg 720
 tacactttcc ctttagtaaa ggcttatgca gtatttctt tgacttctaa tgctatgtaa 780
 gtttacctaa caccttcacg ggtctctttt atccacacag tgtttcagcc taccatcttg 840
 gagtgctgag atactacatg gtttgcccaa agtcaccag caagtcttag aagcagggtt 900
 caagtcttcc tgattgggtg agctctgcta ctctctcacc aagagctgac aggctatatc 960
 tcaagaaatt ccaaggaagc accaaactgt aacagctgtt cctctggaag caaagttttg 1020
 ccagaaacag ttctctgggt ttcttaagat ttaccaggaa tgagcattaa tggaattttg 1080
 tgtcctctct ctgtaaactg aactcttctc attggctcag agttaagtgt agagacacat 1140
 aaccatgtga agagtcctt tgtgttcagg aaggatgcgg ctcttaagg ttctcaatt 1200
 gtgatacgtc tatttttttc catggtctta aatgaatttc tccgaataca ggatttttta 1260

aatgcaatgc tgaatatag acttaatagg ccaaaaataa gataaattta atctttcttt 1320
tgcaaaaataa cttttatttc tggtagctc agctcaggtg ggccaacatg aatttacggt 1380
ttagagataa aaatttggtt ttctgaaatt atcaggaaaa tattagttgt aaggagcata 1440
tcctatagac atgtcatttc ttgctgatat aaaaaccatt ggtcccatta taaactacat 1500
gaagaacaaa gacatgatca gcttctactg actaagtcaa tggttaacct cagctcaaat 1560
taagaaaaag ttttaacatg aaaccaagct tgaaaattct gttacctgaa ccaacatgta 1620
tcaatcactt tctaagcatg gacttccggg ccctcagttt gggattagaa aggtattctc 1680
aggccatttt ccagacaagt gagtctgat ttggtctgtg agatgaaacc agacatgcgg 1740
aagaccaggc cagacagagg aatctgaccg tgccacttc tgctcatcca aacaggaggc 1800
tttctcacca tcctgcaagg aggttcttgg ggteaagtgc agctctcca ccaggtctct 1860
tgctcttctt gcccaggaca tcattcetta tttttcttct ctatgacca gtgctcagtt 1920
acccttatat tctataagta ggtagtcct tagaggaagc agtaagttgg tgctttcacc 1980
actaagacga aatgaagaat agtgatggcg aaggcacacg tactctacct ccctttccca 2040
agggtctctg caagagaacc tatgtgcctc agacaactcc catctgcat cttggtgctc 2100
ctctctaagg tcccagtga gtggtcacca agaaaagcac cccgagacat agcaggcagg 2160
aagcttctct tggatagtaa gggccgcagt ctctgaatcc tatcagaaaa ggctgtctct 2220
tccactatgc tctttgatat ttagaataca gagcttaaat cctgcataaa gtagcagctc 2280
catggcccta gagtaaaaa actggccagt ctgatgctct catttcattg ttttaacaaa 2340
acttctggga ggaaggcctc aaaggttctt ctgagtgttt tgaggtgcta gctggatgga 2400
aggggaaaa atgtgataat aaaatctatc tccttaatt atggtctcag gtggcagtag 2460
ccaccatctc tgaacaacaa caaaaacaac caaccaggaa acatcaacaa aaccagactc 2520
tatgagatat tcacgactga tttgttatag tggcggctgt ctaagaagtc tgaatctatc 2580
tgacaggagt atctgttacg tggcctcat aactgtaac atttctagaa ttcatggccc 2640
agctatagca gaataattta tttcagagtt aacctgaaac cacctggttg aacgtcccac 2700
taatgctatc caggatgagg gcttccctac ccctctgctc caccgctagt aaagccaaaa 2760
tacaccccct ctggatctcc ccatatccac ctctcccaa tgcagacact gatgggtaat 2820
taacaccact gagaatccca ggtagaaat aaaggctcag tctctaaaca ctcaactcag 2880
atggagccac tgggtctaaa tgctaccct gtggtttgtt ctctttaga tgccatctac 2940
gactgctctt ccctctacca gaagaactac cgcactctct gagtgtataa gcttctctct 3000
gatgacttcc tgggcagccc tgaactggag gtgaggtcat tacagtcact ggccatgccc 3060
taatacctgt ccttcccc ctcaagggga ctacaacaac agggcattc acagtttaaa 3120
gaaaggaaaa ttcggtggg cgcagtggct cacactgta atcccagcac tatgggaggc 3180
cgaggcaggt ggatcacttc aggtcaggag tttagacca gcctggccaa catggtgaaa 3240
ccctgtctct actaaaaata caaaaaaatt agccaggcat ggtggtgggc acctgtaatc 3300
cctgctacac aggaggattg cttgaactca ggaggcagag gttgcagtga gccgagatca 3360
cgccactgca ctataatctg ggagacaaag tgagactcca tttcaattaa aaaaaaaaa 3420
aaaaaaaaag aaaactcaaa cacaagcaaa cacaccaaac accacagagc tatgcaacaa 3480
ctcagtttat gccctgact ccaaaccag gcactgtttt ggccccttca aatcattatc 3540
agtcaacaaa caagccttct aacatagatc agatcattct tataaccacc acataactta 3600

gtttaaatct cttgccatgt cctagaacag ctattccttg ggggaggaga aaagaaaaca 3660
cgaaggcagc atcaaatat ctggattttc acccaggcat ggtggctcac acctgtaatc 3720
ccaagttttt tgggagggtga ggtgggcgga acaatcacct gaggtcagga ctttgagacc 3780
agcctggcca acatgctgaa acccagtctc tactaaaaat acaaaaatta gcccagtgtg 3840
gtgacaggca ctctggtccc agctactagg aaggcaggag aatcactgga actcaggagg 3900
tggaggttgc agtgagccga gattgcacca ctgtactcta gcctgggcaa caagagtga 3960
attctgcttc aaaaaaaaaa aaagtatctg gatTTTTTCC tccaagcttc atgtgactc 4020
acccccgggc ccaatttgca tcgttcttcc agagcaatgc accaccacc ccagctcacc 4080
agcagtgggg cagcatcact gcccagtga gccagtgtga ctgcgggagt gcacacatct 4140
actggctctg caggacagg aacaggttgg gaagcctgcc ctcttgctcc tgccttctgc 4200
ccctgcaagt ccctcaccag agtateccct ctgcttcagg tgttctgtga catggagact 4260
tcaggcggag gctggacat catccataga cgaaaagtgc gccttgctc cttctaccgg 4320
gactggaagc agtacaagca gggttttggc agcatccgtg gggacttctg gctggggaac 4380
gaacacatcc accggtctc cagacagcca acccggtgc gtgtagagat ggaggtaagc 4440
acaaggccag gggccccatg actggaccag tgccaccaca catgaccgcg tacaactccg 4500
ggggtgcat tcctattctg attcaagaca aatctgtata ttctattgtga tggTTTTCT 4560
gcaagttgta atggagtga ggaaaaatag gtTTTTTCC tttctgcaac ccccccaacc 4620
ccccgacaaa agtggggctg caggtgggac aggaagaggc cagaccagg ccagagtaga 4680
gcaaatcaa cagtcagctg tgccgaacac tagtctctgc tctggccgag catgaggtcc 4740
tttaggtgca aatcttactg atactgtttg gggacccttg ctgaaggtct gaaagcactc 4800
actatatcct catgtttctc ttacagcagc tctgtgtggg attcagcaa aacatagctg 4860
cacctataa gcaggaaagt gaggaatata gaaagagaga ctaatcaagg ccatatggtg 4920
aatcaggaaa gaagttcgag ccttgTTTT tgattccag gttaacacag taaactggag 4980
gtaaacaagt aataaagtct tattagattc acacctataa aaagatgtt ggctatggga 5040
ctgtcaggag agaaggggta tagagacagc atgaaatgga gcctgctgca ctttctttaa 5100
ggctctgctc ctctgacag gactgggagg gcaacctgc ctacgctgag tatagccact 5160
ttgttttggg caatgaactc aacagctatc gccttctct ggggaactac actggcaatg 5220
tggggaacga cgccctccag tatcataaca acacagcctt cagcaccaag gacaaggaca 5280
atgacaactg cttggacaag tgtgcacagc tccgcaaagg tgagatttg gggaccgga 5340
aaggagaagt tcaggtacaa gtcataatc ccaactgagg agaaagagt aattataact 5400
gtacagttga tattccggtt ttggtattct ttctgacct ggctctaact cttacctga 5460
tgtctggtct atcacagtca acttactagc actgggtctg tttctcatgc caggtggcta 5520
ctggtacaac tgctgcacag actccaacct caatggagt tactaccgc tgggtgagca 5580
caataagcac ctggatggca tcacctggtg ttgctggcat ggatctacct actccctcaa 5640
acgggtggag atgaaaatcc gcccagaaga cttcaagcct taaaaggagg ctgccgtgga 5700
gcacggatac agaaactgag acacgtggag actggatgag ggcagatgag gacaggaaga 5760
gagtgttaga aagggtagga ctgagaaaca gcctataatc tcaaagaaa gaataagtct 5820
ccaaggagca caaaaaatc atatgtacca aggatgttac agtaaacagg atgaactatt 5880
taaaccact ggtcctgcc acatccttct caaggtggtg gactgagtgg ggtctctctg 5940

cccaagatcc ctgacatagc agtagcttgt cttttccaca tgatttgtct gtgaaagaaa 6000
 ataattttga gatcgtttta tctatthttct ctacggctta ggctatgtga gggcaaaaca 6060
 caaatccctt tgctaaaaag aaccatatta ttttgattct caaaggatag gcctttgagt 6120
 gttagagaaa ggagtgaagg aggcaggtgg gaaatggtat ttctatthttt aaatccagtg 6180
 aaattatctt gagtctacac attatthttta aaacacaaaa attgttcggc tggaaactgac 6240
 ccaggctgga cttgcgggga ggaaactcca gggcactgca tctggcgatc agactctgag 6300
 cactgcccct gctcgccttg gtcattgtaca gcaactgaaag gaatgaagca ccagcaggag 6360
 gtggacagag tctctcatgg atgccggcac aaaactgcct taaaatattc atagttaata 6420
 caggatatatc tathttttatt tactttgtaa gaaacaagct caaggagctt cttthttaa 6480
 tttgtctgta ggaaatggtt gaaaactgaa ggtagatggt gttatagtta ataataaatg 6540
 ctgtaaaaaa gcatctcaact ttgtaaaaaat aaaatattgt ggtthttgtht taaacattca 6600
 acgtthtttt tcctttctaca ataaacactt tcaaaatgtg a 6641

<210> 4

<211> 1041

<212> DNA

<213> 智人 (homo sapien)

<400> 4

augcugaaaa agccucucuc agcugugacc uggcucugca uuuucaucgu ggccuuuguc 60
 agccaccag cguggcugca gaagcucucu aagcacaaga caccagcaca gccacagcuc 120
 aaagcggcca acugcuguga ggaggugaag gagcucaagg cccaaguugc caaccuuagc 180
 agccugcuga gugaacugaa caagaagcag gagagggacu gggucagcgu ggucaugcag 240
 gugauggagc uggagagcaa cagcaagcgc auggagucgc ggcucacaga ugcugagagc 300
 aaguacuccg agaugaacaa ccaaaauugac aucaugcagc ugcaggcagc acagacgguc 360
 acucagaccu ccgcagaugc caucuacgac ugcucuuccc ucuaccagaa gaacuaccgc 420
 aucucuggag uguauaagcu uccuccugau gacuuccugg gcagcccuga acuggaggug 480
 uucugugaca uggagacuuc aggcggaggc uggaccauca uccagagacg aaaaaguggc 540
 cuugucuccu ucuaccggga cuggaagcag uacaagcagg gcuuuggcag cauccguggg 600
 gacuucuggc uggggaacga acacauccac cggcucucca gacagccaac ccggcugcgu 660
 guagagaugg aggacuggga gggcaaccug cgcucagcug aguauagcca cuuuguuuug 720
 ggcaaugaac ucaacagcua ucgccucuuuc cuggggaacu acacuggcaa uguggggaac 780
 gacgcccucc aguaucauaa caacacagcc uucagacca aggacaagga caaugacaac 840
 ugcuuaggaca agugugcaca gcuccgcaa gguggcuacu gguacaacug cugcacagac 900
 uccaaccuca auggagugua cuaccgccug ggugagcaca auaagcaccu ggauggcauc 960
 accugguaug gcuggcaugg aucuaccuac ucccucaaac ggguggagau gaaaauccgc 1020
 ccagaagacu ucaagccuua a 1041

<210> 5

<211> 531

<212> DNA

<213> 智人 (homo sapien)

<400> 5

augcugaaaa agccucucuc agcugugacc uggcucugca uuuucaucgu ggccuuuguc 60
 agccacccag cguggcugca gaagcucucu aagcacaaga caccagcaca gccacagcuc 120
 aaagcggcca acugcuguga ggaggugaag gagcucaagg cccaaguugc caaccuuagc 180
 agccugcuga gugaacugaa caagaagcag gagagggacu gggucagcgu ggucaugcag 240
 gugauggagc uggagagcaa cagcaagcgc auggagucgc ggcucacaga ugcugagagc 300
 aaguacuccg agaugaacaa ccaaauugac aucaugcagc ugcaggcagc acagacgguc 360
 acucagaccu cgcagaugc caucuacgac ugcucuuccc ucuaccagaa gaacuaccgc 420
 aucucuggag uguauaagcu uccuccugau gacuuccugg gcagcccuga acuggaggug 480
 uucugugaca uggagacuuc aggcggaggc uggaccauca uccagagaug a 531

<210> 6

<211> 1041

<212> DNA

<213> 智人 (homo sapien)

<400> 6

augcugaaaa agccucucuc agcugugacc uggcucugca uuuucaucgu ggccuuuguc 60
 agccacccag cguggcugca gaagcucucu aagcacaaga caccagcaca gccacagcuc 120
 aaagcggcca acugcuguga ggaggugaag gagcucaagg cccaaguugc caaccuuagc 180
 agccugcuga gugaacugaa caagaagcag gagagggacu gggucagcgu ggucaugcag 240
 gugauggagc uggagagcaa cagcaagcgc auggagucgc ggcucacaga ugcugagagc 300
 aaguacuccg agaugaacaa ccaaauugac aucaugcagc ugcaggcagc acagacgguc 360
 acucagaccu cgcagaugc caucuacgac ugcucuuccc ucuaccagaa gaacuaccgc 420
 aucucuggag uguauaagcu uccuccugau gacuuccugg gcagcccuga acuggaggug 480
 uucugugaca uggagacuuc aggcggaggc uggaccauca uccauagacg aaaaaguggc 540
 cuugucuccu ucuaccggga cuggaagcag uacaagcagg gcuuuggcag cauccguggg 600
 gacuucuggc uggggaacga acacauccac cggcucucca gacagccaac ccggcugcgu 660
 guagagaugg aggacuggga gggcaaccug cgcuaagcug aguauagcca cuuuguuuug 720
 ggcaaugaac ucaacagcua ucgccucuuc cuggggaacu acacuggcaa uguggggaac 780
 gacgcccucc aguaucauaa caacacagcc uucagacca aggacaagga caaugacaac 840
 ugcuuaggaca agugugcaca gcuccgaaa gguggcuacu gguacaacug cugcacagac 900
 uccaaccuca auggagugua cuaccgccug ggugagcaca auaagcaccu ggauggcauc 960
 accugguaug gcuggcaugg aucuaccuac ucccucaaac ggguggagau gaaaauccgc 1020
 ccagaagacu ucaagccuua a 1041

<210> 7

<211> 1041

<212> DNA

<213> 智人 (homo sapien)

<400> 7

atgctgaaaa agcctctctc agctgtgacc tggctctgca ttttcatcgt ggcctttgtc 60

agccaccag cgtggctgca gaagctctct aagcacaaga caccagcaca gccacagctc 120
 aaagcggcca actgctgtga ggaggtgaag gagctcaagg cccaagttgc caaccttagc 180
 agcctgctga gtgaactgaa caagaagcag gagagggact gggtcagcgt ggtcatgcag 240
 gtgatggagc tggagagcaa cagcaagcgc atggagtcgc ggctcacaga tgctgagagc 300
 aagtactccg agatgaacaa ccaaattgac atcatgcagc tgcaggcagc acagacggtc 360
 actcagacct cgcagatgc catctacgac tgctcttccc tctaccagaa gaactaccgc 420
 atctctggag tgtataagct tctctctgat gacttctctg gcagccctga actggaggtg 480
 ttctgtgaca tggagacttc aggcggaggc tggacatca tccagagacg aaaaagtggc 540
 cttgtctcct tctaccgga ctggaagcag tacaagcagg gctttggcag catccgtggg 600
 gacttctggc tggggaacga acacatccac cggctctcca gacagccaac cggctgcgt 660
 gtagagatgg aggactggga gggcaacctg cgctacgctg agtatagcca ctttgttttg 720
 ggcaatgaac tcaacageta tcgctcttc ctggggaact aactggcaa tgtggggaac 780
 gacgccctcc agtatcataa caacacagcc ttcagacca aggacaagga caatgacaac 840
 tgcttggaca agtgtgcaca gctccgcaa ggtggctact ggtacaactg ctgcacagac 900
 tccaacctca atggagtgt ctaccgctg ggtgagcaca ataagcact ggatggcatc 960
 acctggtatg gctggcatgg atctacctac tcctcaaac gggtggagat gaaaatccgc 1020
 ccagaagact tcaagcctta a 1041

<210> 8

<211> 531

<212> DNA

<213> 智人 (homo sapien)

<400> 8

atgctgaaaa agcctctctc agctgtgacc tggtctgca ttttcatcgt ggcctttgtc 60
 agccaccag cgtggctgca gaagctctct aagcacaaga caccagcaca gccacagctc 120
 aaagcggcca actgctgtga ggaggtgaag gagctcaagg cccaagttgc caaccttagc 180
 agcctgctga gtgaactgaa caagaagcag gagagggact gggtcagcgt ggtcatgcag 240
 gtgatggagc tggagagcaa cagcaagcgc atggagtcgc ggctcacaga tgctgagagc 300
 aagtactccg agatgaacaa ccaaattgac atcatgcagc tgcaggcagc acagacggtc 360
 actcagacct cgcagatgc catctacgac tgctcttccc tctaccagaa gaactaccgc 420
 atctctggag tgtataagct tctctctgat gacttctctg gcagccctga actggaggtg 480
 ttctgtgaca tggagacttc aggcggaggc tggacatca tccagagatg a 531

<210> 9

<211> 1041

<212> DNA

<213> 智人 (homo sapien)

<400> 9

atgctgaaaa agcctctctc agctgtgacc tggtctgca ttttcatcgt ggcctttgtc 60
 agccaccag cgtggctgca gaagctctct aagcacaaga caccagcaca gccacagctc 120
 aaagcggcca actgctgtga ggaggtgaag gagctcaagg cccaagttgc caaccttagc 180

agcctgctga gtgaactgaa caagaagcag gagagggact gggtcagcgt ggtcatgcag 240
 gtgatggagc tggagagcaa cagcaagcgc atggagtcgc ggctcacaga tgctgagagc 300
 aagtactccg agatgaacaa ccaaattgac atcatgcagc tgcaggcagc acagacggtc 360
 actcagacct cgcagatgc catctacgac tgctcttccc tctaccagaa gaactaccgc 420
 atctctggag tgtataagct tcctcctgat gacttcttgg gcagccctga actggaggtg 480
 ttctgtgaca tggagacttc aggcggaggc tggaccatca tccatagacg aaaaagtggc 540
 cttgtctcct tctaccggga ctggaagcag tacaagcagg gctttggcag catccgtggg 600
 gacttctggc tggggaacga acacatccac cgctctcca gacagccaac cggctgcgt 660
 gtagagatgg aggactggga gggcaacctg cgctacgctg agtatagcca ctttgttttg 720
 ggcaatgaac tcaacagcta tcgctcttc ctggggaact aactggcaa tgtggggaac 780
 gacgccctcc agtatcataa caacacagcc ttcagacca aggacaagga caatgacaac 840
 tgcttggaca agtgtgcaca gctccgcaa ggtggctact ggtacaactg ctgcacagac 900
 tccaacctca atggagtgt ctaccgctg ggtgagcaca ataagcacct ggatggcatc 960
 acctggtatg gctggcatgg atctacctac tcctcaaac ggggtggagat gaaaatccgc 1020
 ccagaagact tcaagcctta a 1041

<210> 10

<211> 346

<212> PRT

<213> 智人 (homo sapien)

<400> 10

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

145	150	155	160
Phe Cys Asp Met Glu Thr Ser Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg			
	165	170	175
Arg Lys Ser Gly Leu Val Ser Phe Tyr Arg Asp Trp Lys Gln Tyr Lys			
	180	185	190
Gln Gly Phe Gly Ser Ile Arg Gly Asp Phe Trp Leu Gly Asn Glu His			
	195	200	205
Ile His Arg Leu Ser Arg Gln Pro Thr Arg Leu Arg Val Glu Met Glu			
	210	215	220
Asp Trp Glu Gly Asn Leu Arg Tyr Ala Glu Tyr Ser His Phe Val Leu			
225	230	235	240
Gly Asn Glu Leu Asn Ser Tyr Arg Leu Phe Leu Gly Asn Tyr Thr Gly			
	245	250	255
Asn Val Gly Asn Asp Ala Leu Gln Tyr His Asn Asn Thr Ala Phe Ser			
	260	265	270
Thr Lys Asp Lys Asp Asn Asp Asn Cys Leu Asp Lys Cys Ala Gln Leu			
	275	280	285
Arg Lys Gly Gly Tyr Trp Tyr Asn Cys Cys Thr Asp Ser Asn Leu Asn			
	290	295	300
Gly Val Tyr Tyr Arg Leu Gly Glu His Asn Lys His Leu Asp Gly Ile			
305	310	315	320
Thr Trp Tyr Gly Trp His Gly Ser Thr Tyr Ser Leu Lys Arg Val Glu			
	325	330	335
Met Lys Ile Arg Pro Glu Asp Phe Lys Pro			
	340	345	

<210> 11

<211> 176

<212> PRT

<213> 智人 (homo sapien)

<400> 11

Met Leu Lys Lys Pro Leu Ser Ala Val Thr Trp Leu Cys Ile Phe Ile			
1	5	10	15
Val Ala Phe Val Ser His Pro Ala Trp Leu Gln Lys Leu Ser Lys His			
	20	25	30
Lys Thr Pro Ala Gln Pro Gln Leu Lys Ala Ala Asn Cys Cys Glu Glu			
	35	40	45
Val Lys Glu Leu Lys Ala Gln Val Ala Asn Leu Ser Ser Leu Leu Ser			
	50	55	60
Glu Leu Asn Lys Lys Gln Glu Arg Asp Trp Val Ser Val Val Met Gln			

65		70		75		80
Val Met Glu Leu Glu Ser Asn Ser Lys Arg Met Glu Ser Arg Leu Thr						
		85		90		95
Asp Ala Glu Ser Lys Tyr Ser Glu Met Asn Asn Gln Ile Asp Ile Met						
		100		105		110
Gln Leu Gln Ala Ala Gln Thr Val Thr Gln Thr Ser Ala Asp Ala Ile						
		115		120		125
Tyr Asp Cys Ser Ser Leu Tyr Gln Lys Asn Tyr Arg Ile Ser Gly Val						
		130		135		140
Tyr Lys Leu Pro Pro Asp Asp Phe Leu Gly Ser Pro Glu Leu Glu Val						
145		150		155		160
Phe Cys Asp Met Glu Thr Ser Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg						
		165		170		175
<210> 12						
<211> 346						
<212> PRT						
<213> 智人 (homo sapien)						
<400> 12						
Met Leu Lys Lys Pro Leu Ser Ala Val Thr Trp Leu Cys Ile Phe Ile						
1		5		10		15
Val Ala Phe Val Ser His Pro Ala Trp Leu Gln Lys Leu Ser Lys His						
		20		25		30
Lys Thr Pro Ala Gln Pro Gln Leu Lys Ala Ala Asn Cys Cys Glu Glu						
		35		40		45
Val Lys Glu Leu Lys Ala Gln Val Ala Asn Leu Ser Ser Leu Leu Ser						
		50		55		60
Glu Leu Asn Lys Lys Gln Glu Arg Asp Trp Val Ser Val Val Met Gln						
65		70		75		80
Val Met Glu Leu Glu Ser Asn Ser Lys Arg Met Glu Ser Arg Leu Thr						
		85		90		95
Asp Ala Glu Ser Lys Tyr Ser Glu Met Asn Asn Gln Ile Asp Ile Met						
		100		105		110
Gln Leu Gln Ala Ala Gln Thr Val Thr Gln Thr Ser Ala Asp Ala Ile						
		115		120		125
Tyr Asp Cys Ser Ser Leu Tyr Gln Lys Asn Tyr Arg Ile Ser Gly Val						
		130		135		140
Tyr Lys Leu Pro Pro Asp Asp Phe Leu Gly Ser Pro Glu Leu Glu Val						
145		150		155		160
Phe Cys Asp Met Glu Thr Ser Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile His Arg						

<210> 15
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> GGCTCTGCAGGGACAGGAACAGG
<400> 15
ggctctgcag ggacaggaac agg 23
<210> 16
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 16
gcttcagggtg ttctgtgaca tgg 23
<210> 17
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 17
tgcagggaca ggaacaggtt ggg 23
<210> 18
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 18
tctactggct ctgcaggac agg 23
<210> 19
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 19

ccttctaccg ggactggaag cag 23
<210> 20
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 20
ccgtggggac ttctggctgg gga 23
<210> 21
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 21
ccgggactgg aagcagtaca agc 23
<210> 22
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 22
ccttgtctcc ttctaccggg act 23
<210> 23
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 23
ccaccgctc tccagacagc caa 23
<210> 24
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列

<400> 24
ccggctctcc agacagccaa ccc 23
<210> 25
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 25
tggagacttc aggcggaggc tgg 23
<210> 26
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 26
tgtgacatgg agacttcagg cgg 23
<210> 27
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 27
ttctgtgaca tggagacttc agg 23
<210> 28
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 28
gacatggaga cttcaggcgg agg 23
<210> 29
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>

<223> 向导RNA识别序列
<400> 29
ccatgactgg accagtgcca cca 23
<210> 30
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 30
cccggctgcg thtagatg gag 23
<210> 31
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 31
ccggctgctg tagagatgg agg 23
<210> 32
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 32
ccaacccggc tgcgtgtaga gat 23
<210> 33
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 33
ccaggggccc catgactgga cca 23
<210> 34
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 34
ccccatgact ggaccagtgc cac 23
<210> 35
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 35
ctgcttccag tcccggtaga agg 23
<210> 36
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 36
ttgtctcctt ctaccgggac tgg 23
<210> 37
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 37
gcgggagtgc acacatctac tgg 23
<210> 38
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 38
ggactggaag cagtacaagc agg 23
<210> 39
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 39
gtggccttgt ctccttctac cgg 23
<210> 40
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 40
tactctggtg agggacttgc agg 23
<210> 41
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 41
actctggtga gggacttgca ggg 23
<210> 42
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 42
gcttgactg cttccagtcc cgg 23
<210> 43
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 43
agtcccggta gaaggagaca agg 23
<210> 44
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 44
cacacatcta ctggctctgc agg 23
<210> 45
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 45
caaggccact ttttcgtcta tgg 23
<210> 46
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 46
gactggaagc agtacaagca ggg 23
<210> 47
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 47
gcagagggga tactctggtg agg 23
<210> 48
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 48
ctctggtgag ggactgcag ggg 23
<210> 49

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 49
cagaggggat actctggtga ggg 23
<210> 50
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 50
actttttcgt ctatggatga tgg 23
<210> 51
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 51
tggccttgte tccttctacc ggg 23
<210> 52
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 52
aagcagtaca agcagggett tgg 23
<210> 53
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 53
ctgaagcaga ggggatactc tgg 23

<210> 54
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 54
tcacagaaca cctgaagcag agg 23

<210> 55
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 55
acacatctac tggctctgca ggg 23

<210> 56
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 56
atcatccata gacgaaaaag tgg 23

<210> 57
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 57
atgaccgcgt acaactccgg ggg 23

<210> 58
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 58

catgaccgcg tacaactccg ggg 23
<210> 59
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 59

ggcacccccg gagttgtacg cgg 23
<210> 60
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 60

gagttgtacg cggatcatgtg tgg 23
<210> 61
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 61

acatgaccgc gtacaactcc ggg 23
<210> 62
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 62

cacatgaccg cgtacaactc cgg 23
<210> 63
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列

<400> 63
ttgtacgcgg tcatgtgtgg tgg 23
<210> 64
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 64
tggggaacga acacatccac cgg 23
<210> 65
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 65
ggtggcactg gtccagtcac ggg 23
<210> 66
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 66
cagaatagga atggcacccc cgg 23
<210> 67
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 67
gtggcactgg tccagtcac ggg 23
<210> 68
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>

<223> 向导RNA识别序列
<400> 68
gcggtcatgt gtggtggcac tgg 23
<210> 69
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 69
tggtggcact ggtccagtca tgg 23
<210> 70
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 70
gcagcatccg tggggacttc tgg 23
<210> 71
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 71
catccgtggg gacttctggc tgg 23
<210> 72
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 72
ggctctccag acagccaacc cgg 23
<210> 73
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 73
atccgtgggg acttctggct ggg 23
<210> 74
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 74
ttggctgtct ggagagccgg tgg 23
<210> 75
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 75
tgggtccagtc atggggcccc tgg 23
<210> 76
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 76
gatttgtctt gaatcagaat agg 23
<210> 77
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 77
aaccggctg catgtagaga tgg 23
<210> 78
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 78
ctccatctct acatgcagcc ggg 23
<210> 79
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 79
tagagatgga ggtaagcaca agg 23
<210> 80
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 80
tccgtgggga cttctggctg ggg 23
<210> 81
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 81
atctctacac acagccgggt tgg 23
<210> 82
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 82
aaccggctg tgtgtagaga tgg 23
<210> 83
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 83
cctccatctc tacacacagc cgg 23
<210> 84
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 84
caatggagtg tactaccgcc tgg 23
<210> 85
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 85
aatggagtgt actaccgcct ggg 23
<210> 86
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 86
tacctactcc ctcaaacggg tgg 23
<210> 87
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 87
tttcatctcc acccgtttga ggg 23
<210> 88

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 88
acagtcaact tactagcact ggg 23
<210> 89
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 89
ttttcatctc cacccgtttg agg 23
<210> 90
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 90
gggtgagcac aataagcacc tgg 23
<210> 91
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 91
atggcatcac ctggtatggc tgg 23
<210> 92
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 92
ctccaccgt ttgaggagt agg 23

<210> 93
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 93
ggtgcttatt gtgctcaccc agg 23
<210> 94
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 94
ctaactcctt acctgatgtc tgg 23
<210> 95
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 95
cacagtcaac ttactagcac tgg 23
<210> 96
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 96
cagttgtacc agtagccacc tgg 23
<210> 97
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 97

gatagaccag acatcaggta agg 23
<210> 98
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 98
tcaggtaagg agttagagcc agg 23
<210> 99
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 99
gatctaccta ctccctcaaa cgg 23
<210> 100
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 100
agatccatgc cagccatacc agg 23
<210> 101
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 101
gcttattgtg ctcacccagg cgg 23
<210> 102
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列

<400> 102
cataccaggt gatgcatcc agg 23
<210> 103
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 103
atctacctac tccctcaaac ggg 23
<210> 104
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 104
actgtgatag accagacatc agg 23
<210> 105
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 105
ttctcatgcc aggtggctac tgg 23
<210> 106
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 106
ctggatggca tcacctgta tgg 23
<210> 107
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>

<223> 向导RNA识别序列
<400> 107
agcacctgga tggcatcacc tgg 23
<210> 108
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 108
atcacctggt atggctggca tgg 23
<210> 109
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 109
gtagtacact ccattgagtt tgg 23
<210> 110
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 110
gagcacaata agcacctgga tgg 23
<210> 111
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 111
caggtaagga gttagagcca ggg 23
<210> 112
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 112
ctgggtctgt ttctcatgcc agg 23
<210> 113
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 113
tttggatttc tttctgaccc tgg 23
<210> 114
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 114
gtcagaaaga ataccaaac cgg 23
<210> 115
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 115
ggtctgtttc tcatgccagg tgg 23
<210> 116
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 116
ggcggtagta cactccattg agg 23
<210> 117
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 117
gtagtacact ccattgaggt tgg 23
<210> 118
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 118
gtttctgtat ccgtgctcca cgg 23
<210> 119
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 119
aaactgagac acgtggagac tgg 23
<210> 120
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 120
gccttaaaaag gaggctgccg tgg 23
<210> 121
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 121
gacacgtgga gactggatga ggg 23
<210> 122
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 122
tccacggcag cctcctttta agg 23
<210> 123
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 123
tgcacagact ccaacctcaa tgg 23
<210> 124
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 124
agacacgtgg agactggatg agg 23
<210> 125
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 125
agacttcaag ccttaaaagg agg 23
<210> 126
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 126
tttaaggctt gaagtcttct ggg 23
<210> 127

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 127
aaggcttgaa gtcttctggg tgg 23
<210> 128
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 128
ttttaaggct tgaagtcttc tgg 23
<210> 129
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 129
gatacagaaa ctgagacacg tgg 23
<210> 130
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 130
aaggaggctg ccgtggagca cgg 23
<210> 131
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 131
agaagacttc aagccttaa agg 23

<210> 132
 <211> 6641
 <212> DNA
 <213> 智人 (homo sapien)
 <400> 132
 cttgtggagc attcgggctt ggaaggaaag ctataggcta cccattcagc tcccctgtca 60
 gagactcaag ctttgagaaa ggctagcaaa gagcaaggaa agagagaaaa caacaaagtg 120
 gcgaggccct cagagtgaaa gcgtaagggtt cagtcagcct gctgcagctt tgcagacctc 180
 agctgggcat ctccagactc cctgaagga agagccttc tcacccaaac ccacaaaaga 240
 tgctgaaaaa gcctctctca gctgtgacct ggctctgcat tttcatcgtg gcctttgtca 300
 gccaccacag gtggctgcag aagctctcta agcacaagac accagcacag ccacagctca 360
 aagcggccaa ctgctgtgag gaggtgaagg agctcaaggc ccaagttgcc aaccttagca 420
 gcctgctgag tgaactgaac aagaagcagg agagggactg ggtcagcgtg gtcatgcagg 480
 tgatggagct ggagagcaac agcaagcgc tggagtcgcg gctcacagat gctgagagca 540
 agtactccga gatgaacaac caaattgaca tcatgcagct gcaggcagca cagacggtca 600
 ctcagacctc cgcaggtaag gagaccagtc ccctgagga gcgtggagtg cctccccatc 660
 tacagcactg cttctacata tcttggtcat cagaaccact actggggcct cttttgtggg 720
 tacactttcc ctttagtaaa ggcttatgca gtatttcctt tgacttctaa tgctatgtaa 780
 gtttacctaa caccttcacg ggtctctttt atccacacag tgtttcagcc taccatcttg 840
 gagtgctgag atactacatg gtttgccaa agtcaccag caagtcttag aagcagggtt 900
 caagtcttcc tgattgggtg agctctgcta ctctctcacc aagagctgac aggctatatc 960
 tcaagaaatt ccaaggaagc accaaactgt aacagctggt cctctggaag caaagttttg 1020
 ccagaaacag ttctctgggt ttctaagat ttaccaggaa tgagcattaa tggaattttg 1080
 tgtcctctct ctgtaaactg aactcttctc attggctcag agttaagtgt agagacacat 1140
 aacatgtga agagtcctt tgtgttcagg aaggatgcgg ctcttaagg ttctcaatt 1200
 gtgatacgtc tatttttttc catggtctta aatgaatttc tccgaataca ggatttttta 1260
 aatgcaatgc tgaatatag acttaatagg caaaaataa gataaattta atctttcttt 1320
 tgcaaaaataa cttttatttc tggttagctc agctcaggtg ggccaacatg aatttacggt 1380
 ttagagataa aaatttggtt ttctgaaatt atcaggaaaa tattagttgt aaggagcata 1440
 tcctatagac atgtcatttc ttgctgatat aaaaaccatt ggtcccatta taaactacat 1500
 gaagaacaaa gacatgatca gcttctactg actaagtcaa tggttaacct cagctcaaat 1560
 taagaaaaag ttttaacatg aaaccaagct tgaaaattct gttacctgaa ccaacatgta 1620
 tcaatcactt tctaagcatg gacttccggg cctcagttt gggattagaa aggtattctc 1680
 aggccathtt ccagacaagt gactcctgat ttggtctgtg agatgaaacc agacatgcgg 1740
 aagaccaggc cagacagagg aatctgaccg tgccacttc tgctcatcca aacaggaggc 1800
 tttctacca tctgcaagg aggttcttgg ggtcaagtgc agctctccca ccaggctctc 1860
 tgctcttctt gccaggaca tcattcetta tttttctct ctatgaccaa gtgctcagtt 1920
 acccttatat tctataagta ggtagtcct tagaggaagc agtaagttgg tgctttcacc 1980
 actaagacga aatgaagaat agtgatggcg aaggcacacg tactctacct ccctttccca 2040

aggtgctctg caagagaacc tatgtgcctc agacaactcc catctgccat cttggtgctc 2100
 ctctctaagg tcccagtgca gtggtcacca agaaaagcac cccgagacat agcaggcagg 2160
 aagcttctct tggatagtaa gggccgcagt ctctgaatcc tatcagaaaa ggctgtctct 2220
 tccactatgc tctttgatat ttagaataca gagcttaaat cctgcataaa gtagcagctc 2280
 catggcccta gagtaaaaaa actggccagt ctgatgctct catttcattg ttttaacaaa 2340
 acttctggga ggaaggcctc aaaggttctt ctgagtggtt tgaggtgcta gctggatgga 2400
 aggggaaaaat atgtgataat aaaatctatc tcccttaatt atggtctcag gtggcagtag 2460
 ccaccatctc tgaacaacaa caaaaacaac caaccaggaa acatcaacaa aaccagactc 2520
 tatgagatat tcacgactga tttgttatag tggcggtgtg ctaagaagtc tgaatctatc 2580
 tgacaggagt atctgttacg tggcctcat aactgtaac atttctagaa ttcattggccc 2640
 agctatagca gaataattta tttcagagtt aacctgaaac cacctgttgg aacgtcccac 2700
 taatgctatc caggtgaagg gcttccctac cctctgctc caccgctagt aaagccaaaa 2760
 tacacccct ctggatctcc ccatatccac ctctcccaa tgcagacact gatgggtaat 2820
 taacaccact gagaatccca gggtagaaat aaaggctcag tctctaaaca ctcaactcag 2880
 atggagccac tgggtctaaa tgctaccct gtggtttgtt ctcttgtaga tgccatctac 2940
 gactgctctt ccctctacca gaagaactac cgcactctg gactgtataa gcttctctct 3000
 gatgacttcc tgggcagccc tgaactggag gtgaggtcat tacagtcact ggccatgccc 3060
 taatacctgt ccttcacccc ctcaagggga ctacaacaac agggccattc acagtttaaa 3120
 gaaaggaaaa ttcggctggg cgcagtggtt cacactgta atcccagcac tatgggaggc 3180
 cgaggcagggt ggatcacttc aggtcaggag ttttaagacca gcctggccaa catggtgaaa 3240
 ccctgtctct actaaaaata caaaaaaatt agccaggcat ggtggtgggc acctgtaatc 3300
 cctgctacac aggaggattg ctgtaactca ggaggcagag gttgcagtga gccgagatca 3360
 cgccactgca ctataatctg ggagacaaag tgagactcca tttcaattaa aaaaaaaaaa 3420
 aaaaaaaaaagg aaaactcaaa cacaagcaaa cacaccaaac accacagagc tatgcaaaca 3480
 ctcagtttat gccctgact ccaaaccag gcatctgttt ggccccctca aatcattatc 3540
 agtcaaacaa caagccttct aacatagatc agatcattct tataaccacc acataactta 3600
 gtttaaatct cttgccatgt cctagaacag ctattccttg ggggaggaga aaagaaaaca 3660
 cgaaggcagc atcaaattat ctggattttc accaggcat ggtggctcac acctgtaatc 3720
 ccaagttttt tgggaggatga ggtgggcgga acaatcacct gaggtcagga ctttgagacc 3780
 agcctggcca acatgctgaa acccagtctc tactaaaaat acaaaaatta gcccagtggtg 3840
 gtgacaggca ctctggtccc agctactagg aaggcaggag aatcactgga actcaggagg 3900
 tggaggttgc agtgagccga gattgcacca ctgtacteta gcctgggcaa caagagtgaa 3960
 attctgcttc aaaaaaaaaa aaagtatctg gatTTTTccc tccaagcttc atgtgcactc 4020
 acccccgggc ccaatttgc tegtcttc agagcaatgc accaccacc ccagctcacc 4080
 agcagtgggg cagcatcact gcccagatga gccagtgtga ctgcgggagt gcacacatct 4140
 actggctctg caggacagc aacaggttgg gaagcctgcc ctcttgctcc tgccttctgc 4200
 ccctgcaagt ccctcaccag agtatccct ctgcttcagg tgatctgtga catggagact 4260
 tcaggcggag gctggacat catccagaga cgaaaaagt gccttgctc cttctaccgg 4320
 gactggaagc agtacaagca gggctttggc agcatccgtg gggacttctg gctggggaac 4380

gaacacatcc accggctctc cagacagcca acccggtgc gtgtagagat ggaggtaagc 4440
acaaggccag gggcccatg actggaccag tgccaccaca catgaccgag tacaactccg 4500
ggggtgccat tcctattctg attcaagaca aatctgtata ttattgtga tggtttctc 4560
gcaagttgta atggagttga ggaaaaatag gtatttttcc tttctgcaac ccccccaacc 4620
ccccgacaaa agtggggctg caggtgggac aggaagaggc cagaccagg ccagagtaga 4680
gcaaatcaaa cagtcagctg tgccgaacac tagtctctgc tctggccgag catgaggtcc 4740
tttaggtgca aatcttactg atactgtttg gggacccttg ctgaaggtct gaaagcactc 4800
actatatcct catgtttctc ttacagcagc tctgtgtggg attcagcaaa aacatagctg 4860
caccttataa gcagaaaagt gaggaatata gaaagagaga ctaatcaagg ccatatggtg 4920
aatcaggaaa gaagttcgag ccttgtttcc tgattcccg gttaacacag taaactggag 4980
gtaaacaaagt aataaaagtct tattagattc acacctataa aaagatgttt ggctatggga 5040
ctgtcaggag agaaggggta tagagacagc atgaaatgga gctgctgca ctttctttaa 5100
ggctctgctc ctctgacag gactgggagg gcaacctgcg ctacgctgag tatagccact 5160
ttgttttggg caatgaactc aacagctatc gcctcttctc ggggaactac actggcaatg 5220
tggggaacga cgccctccag tatcataaca acacagcctt cagcaccaag gacaaggaca 5280
atgacaactg ctggacaag tgtgcacagc tccgcaaagg tgagatttg ggggaccgga 5340
aaggagaagt tcaggtacaa gctcataatc ccacttgagg agaaagagtg aattataact 5400
gtacagttga tattccggtt ttggtattct ttctgacct ggctctaact cttacctga 5460
tgtctggtct atcacagtca acttactagc actgggtctg tttctcatgc caggtggcta 5520
ctggtacaac tgctgcacag actccaacct caatggagtg tactaccgcc tgggtgagca 5580
caataagcac ctggatggca tcacctgta tggctggcat ggatctacct actccctcaa 5640
acgggtggag atgaaaatcc gccagaaga cttcaagcct taaaaggagg ctgccgtgga 5700
gcacggatac agaaactgag acacgtggag actggatgag ggcagatgag gacaggaaga 5760
gagtgttaga aagggtagga ctgagaaaca gcctataatc tcaaagaaa gaataagtct 5820
ccaaggagca caaaaaatc atatgtacca aggatgttac agtaaacagg atgaactatt 5880
taaaccctact gggctctgcc acatccttct caaggtggta gactgagtgg ggtctctctg 5940
cccaagatcc ctgacatagc agtagcttgt ctttccaca tgatttctct gtgaaagaaa 6000
ataattttga gatcgtttta tctattttct ctacggctta ggctatgtga gggcaaaaca 6060
caaatccctt tgctaaaaag aacctatata ttttgattct caaaggatag gcctttgagt 6120
gtagagaaa ggagtgaaag aggcaggtgg gaaatggtat ttctattttt aaatccagtg 6180
aaattatctt gagtctacac attattttta aaacacaaaa attgttcggc tggaactgac 6240
ccaggctgga cttgcgggga ggaaactcca gggcactgca tctggcgatc agactctgag 6300
cactgcccct gctcgccttg gtcattgtaca gactgaaag gaatgaagca ccagcaggag 6360
gtggacagag tctctcatgg atgccggcac aaaactgcct taaaatattc atagttaata 6420
caggtatatac tatttttatt tactttgtaa gaaacaagct caaggagctt ctttttaaat 6480
tttgtctgta ggaaatggtt gaaaactgaa ggtagatggt gttatagtta ataataaatg 6540
ctgtaaataa gcactcact ttgtaaaaaat aaaatattgt ggttttgttt taaacattca 6600
acgtttcttt tccttctaca ataaacactt tcaaaatgtg a 6641

<210> 133

<211> 6641

<212> DNA

<213> 智人(homo sapien)

<400> 133

```

cttgtggagc attcgggctt ggaaggaaag ctataggcta cccattcagc tcccctgtca 60
gagactcaag ctttgagaaa ggctagcaaa gagcaaggaa agagagaaaa caacaaagtg 120
gcgaggccct cagagtgaaa gcgtaagggt cagtcagcct gctgcagctt tgcagacctc 180
agctgggcat ctccagactc cctgaagga agagccttc tcacccaaac ccacaaaaga 240
tgctgaaaaa gcctctctca gctgtgacct ggctctgcat tttcatctg gcctttgtca 300
gccacccagc gtggctgcag aagctctcta agcacaagac accagcacag ccacagctca 360
aagcgcccaa ctgctgtgag gaggtgaagg agctcaaggc ccaagttgcc aaccttagca 420
gcctgctgag tgaactgaac aagaagcagg agagggactg ggtcagcgtg gtcatgcagg 480
tgatggagct ggagagcaac agcaagcgca tggagtcgag gctcacagat gctgagagca 540
agtactccga gatgaacaac caaattgaca tcatgcagct gcaggcagca cagacggtca 600
ctcagacctc cgcaggtaag gagaccagtc ccctgagga gcgtggagtg cctccccatc 660
tacagcactg cttctacata tcctggtcat cagaaccact actggggcct cttttgtggg 720
tacactttcc ctttagtaaa ggcttatgca gtatttcctt tgacttctaa tgctatgtaa 780
gtttacctaa caccttcacg ggtctctttt atccacacag tgtttcagcc taccatcttg 840
gagtgctgag atactacatg gtttgcccaa agtcaccag caagtcttag aagcagggtt 900
caagtcttcc tgattggtgt agctctgcta cttctcacc aagagctgac aggctatatc 960
tcaagaaatt ccaaggaagc accaaactgt aacagctgtt cctctggaag caaagttttg 1020
ccagaaacag ttctctggtg ttctaagat ttaccaggaa tgagcattaa tggaattttg 1080
tgtcctctct ctgtaaactg aactcttctc attggctcag agttaagtgt agagacacat 1140
aaccatgtga agagtcctt tgtgttcagg aaggatgcgg ctccttaagg ttctcaatt 1200
gtgatacgtc tatttttttc catggtctta aatgaattc tccgaataca ggatttttta 1260
aatgcaatgc tgaaatatag acttaatagg caaaaataa gataaattta atctttcttt 1320
tgcaaaaataa cttttatttc tggttagctc agctcaggtg ggccaacatg aatttacggt 1380
ttagagataa aaatttggtt ttctgaaatt atcaggaaaa tattagttgt aaggagcata 1440
tcctatagac atgtcatttc ttgctgatat aaaaccatt ggtcccatta taaactacat 1500
gaagaacaaa gacatgatca gcttctactg actaagtcaa tggttaacct cagctcaaat 1560
taagaaaaag ttttaacatg aaaccaagct tgaaaattct gttacctgaa ccaacatgta 1620
tcaatcactt tctaagcatg gacttccggg ccctcagttt gggattagaa aggtattctc 1680
aggccatttt ccagacaagt gactcctgat ttggtctgtg agatgaaacc agacatgcgg 1740
aagaccaggc cagacagagg aatctgaccg tgccacttc tgctcatcca aacaggaggc 1800
tttctacca tcctgcaagg aggttcttgg ggtcaagtgc agctctccca ccaggtctct 1860
tgctcttctt gccaggaca tcattcetta tttttctct ctatgaccaa gtgctcagtt 1920
acccttatat tctataagta ggtagtcct tagaggaagc agtaagttgg tgctttcacc 1980
actaagacga aatgaagaat agtgatggcg aaggcacag tactctacct ccctttccca 2040
aggtgctctg caagagaacc tatgtgcctc agacaactcc catctgcat cttggtgctc 2100

```

ctctctaagg tcccagtga gtggtcacca agaaaagcac cccgagacat agcaggcagg 2160
 aagcttctct tggatagtaa gggccgcagt ctctgaatcc tatcagaaaa ggctgtctct 2220
 tccactatgc tctttgatat ttagaataca gagcttaaat cctgcataaa gtagcagctc 2280
 catggcccta gagtaaaaaa actggccagt ctgatgctct catttcattg ttttaacaaa 2340
 acttctggga ggaaggcctc aaaggttctt ctgagtgttt tgagggtgcta gctggatgga 2400
 aggggaaaaat atgtgataat aaaatctatc tccttaatt atggtctcag gtggcagtag 2460
 ccaccatctc tgaacaacaa caaaaacaac caaccaggaa acatcaacaa aaccagactc 2520
 tatgagatat tcacgactga tttgttatag tggcggctgt ctaagaagtc tgaatctatc 2580
 tgacaggagt atctgttacg tggcctcat aactgtaac atttctagaa ttcatggccc 2640
 agctatagca gaataattta tttcagagtt aacctgaaac cacctgttgg aacgtcccac 2700
 taatgctatc caggtaagg gcttcctac cctctgctc caccgctagt aaagccaaaa 2760
 tacaccccct ctggatctcc ccatatccac ctctcccaa tgcagacact gatgggtaat 2820
 taacaccact gagaatccca gggtagaaat aaaggctcag tctctaaaca ctcaactcag 2880
 atggagccac tgggtctaaa tgetcaccct gtggtttgtt ctcttgtaga tgccatctac 2940
 gactgctctt ccctctacca gaagaactac cgcctctctg gactgtataa gcttctctct 3000
 gatgacttcc tgggcagccc tgaactggag gtgaggctat tacagtcact ggccatgccc 3060
 taatacctgt ccttcacccc ctcaagggga ctacaacaac agggccattc acagtttaaa 3120
 gaaaggaaaa ttcggctggg cgcagtggct cacacctgta atcccagcac tatgggaggc 3180
 cgaggcagggt ggatcacttc aggtcaggag ttttaagacca gcctggccaa catggtgaaa 3240
 ccctgtctct actaaaaata caaaaaaatt agccaggcat ggtggtgggc acctgtaatc 3300
 cctgctacac aggaggattg ctgtaactca ggaggcagag gttgcagtga gccgagatca 3360
 cgccactgca ctataatctg ggagacaaag tgagactcca tttcaattaa aaaaaaaaaa 3420
 aaaaaaaaaagg aaaactcaaa cacaagcaa cacaccaaac accacagagc tatgcaaaca 3480
 ctcagtttat gccctgcaact ccaaaccag gcactctgtt ggccccttca aatcattatc 3540
 agtcaaacaa caagccttct aacatagatc agatcattct tataaccacc acataactta 3600
 gtttaaatct cttgccatgt cctagaacag ctattccttg ggggaggaga aaagaaaaca 3660
 cgaaggcagc atcaaatat ctggatttc accaggcat ggtggctcac acctgtaatc 3720
 ccaagttttt tgggaggatga ggtggcgga acaatcacct gaggtcagga ctttgagacc 3780
 agcctggcca acatgctgaa acccagtctc tactaaaaat acaaaaatta gcccagtggt 3840
 gtgacaggca ctctggtccc agctactagg aaggcaggag aatcactgga actcaggagg 3900
 tggaggttgc agtgagccga gattgcacca ctgtactcta gcctgggcaa caagagtgaa 3960
 attctgcttc aaaaaaaaaa aaagtatctg gatTTTTTcc tccaagcttc atgtgcactc 4020
 acccccgggc ccaatttgca tcgtttctcc agagcaatgc accaccacc ccagctcacc 4080
 agcagtgggg cagcatcact gcccagtgta gccagtgtga ctgcgggagt gcacacatct 4140
 actggctctg caggacagg aacaggttgg gaagcctgcc ctcttgctcc tgcttctgc 4200
 ccctgcaagt ccctcaccag agtatccct ctgcttcagg tgttctgtga catggagact 4260
 tcaggcggag gctggacat catccagaga cgaaaaagt gccttgctc cttctaccgg 4320
 gactagaagc agtacaagca gggctttggc agcatccgtg gggacttctg gctggggaac 4380
 gaacacatcc accggtctc cagacagcca acccggtgc gtgtagagat ggaggtaagc 4440

acaaggccag gggcccatg actggaccag tgccaccaca catgaccgcg tacaactccg 4500
 ggggtgcat tcctattctg attcaagaca aatctgtata ttcattgtga tggttttcct 4560
 gcaagttgta atggagttga ggaaaaatag gtatTTTTcc tttctgcaac ccccccaacc 4620
 ccccgacaaa agtggggctg caggtgggac aggaagaggc cagaccagg ccagagtaga 4680
 gcaaatcaaa cagtcagctg tgccgaacac tagtctctgc tctggccgag catgaggtcc 4740
 tttaggtgca aatcttactg atactgtttg gggacccttg ctgaaggtct gaaagcactc 4800
 actatatcct catgtttctc ttacagcagc tctgtgtggg attcagcaaa aacatagctg 4860
 caccttataa gcaggaaaagt gaggaatata gaaagagaga ctaatcaagg ccatatggtg 4920
 aatcaggaaa gaagtctgag ccttgTTTTc tgattccag gttaacacag taaactggag 4980
 gtaaacaagt aataaagtct tattagattc acacctataa aaagatgttt ggctatggga 5040
 ctgtcaggag agaaggggta tagagacagc atgaaatgga gctgtctgca ctttctttaa 5100
 ggctctgctc ctctgacag gactgggagg gcaacctgag ctacgctgag tatagccact 5160
 ttgttttggg caatgaactc aacagctatc gctcttctc ggggaactac actggcaatg 5220
 tggggaacga cgccctccag tatcataaca acacagcctt cagcaccaag gacaaggaca 5280
 atgacaactg cttggacaag tgtgcacagc tccgcaaagg tgagatttg ggggaccgga 5340
 aaggagaagt tcaggtacaa gctcataatc ccacttgagg agaaagagtg aattataact 5400
 gtacagttga tattccggtt ttggtattct ttctgacct ggctctaact cttacctga 5460
 tgtctggtct atcacagtca acttactagc actgggtctg tttctcatgc caggtggcta 5520
 ctggtacaac tgctgcacag actccaacct caatggagtg tactaccgcc tgggtgagca 5580
 caataagcac ctggatggca tcacctggtg tggctggcat ggatctacct actccctcaa 5640
 acgggtggag atgaaaatcc gccagaaga cttcaagcct taaaaggagg ctgccgtgga 5700
 gcacggatac agaaactgag acacgtggag actggatgag ggcagatgag gacaggaaga 5760
 gagtgttaga aagggtagga ctgagaaaca gcctataatc tcaaagaaa gaataagtct 5820
 ccaaggagca caaaaaatc atatgtacca aggatgttac agtaaacagg atgaactatt 5880
 taaaccctcct gggctctgcc acatccttct caaggtggtg gactgagtgg ggtctctctg 5940
 cccaagatcc ctgacatagc agtagcttgt cttttccaca tgatttctgt gtgaaagaaa 6000
 ataattttga gatcgtttta tctattttct ctacggctta ggctatgtga gggcaaaaca 6060
 caaatccctt tgctaaaaag aacctatata ttttgattct caaaggatag gcctttgagt 6120
 gttagagaaa ggagtgaagg aggcaggtgg gaaatggtat ttctatTTTT aaatccagtg 6180
 aaattatctt gagtctacac attatTTTTa aaacacaaaa attgttcggc tggaaactgac 6240
 ccaggctgga cttgcgggga ggaaactcca gggcactgca tctggcgatc agactctgag 6300
 cactgcccct gctcgcttg gtcattgtaca gcaactgaaag gaatgaagca ccagcaggag 6360
 gtggacagag tctctcatgg atgccggcac aaaactgctt taaaatattc atagttaata 6420
 caggtatatac tatttttatt tactttgtaa gaacaagct caaggagctt ctttttaaat 6480
 tttgtctgta ggaaatggtt gaaaactgaa ggtagatggt gttatagtta ataataaatg 6540
 ctgtaataaa gcactcact ttgtaaaaaat aaaatattgt ggttttgttt taaacattca 6600
 acgtttcttt tccttctaca ataaacactt tcaaatgtg a 6641

<210> 134

<211> 6641

<212> DNA

<213> 智人 (homo sapien)

<400> 134

cttgtggagc attcgggctt ggaaggaaag ctataggcta cccattcagc tcccctgtca 60
 gagactcaag ctttgagaaa ggctagcaaa gagcaaggaa agagagaaaa caacaaagtg 120
 gcgaggccct cagagtgaaa gcgtaagggtt cagtcagcct gctgcagctt tgcagacctc 180
 agctgggcat ctccagactc ccctgaagga agagccttc tcacccaaac ccacaaaaga 240
 tgctgaaaaa gcctctctca gctgtgacct ggctctgcat tttcatcgtg gcctttgtca 300
 gccaccacagc gtggctgcag aagctctcta agcacaagac accagcacag ccacagctca 360
 aagcggccaa ctgctgtgag gaggtgaagg agctcaaggc ccaagttgcc aaccttagca 420
 gcctgctgag tgaactgaac aagaagcagg agagggactg ggtcagcgtg gtcatgcagg 480
 tgatggagct ggagagcaac agcaagcgc tggagtcgcg gctcacagat gctgagagca 540
 agtactccga gatgaacaac caaattgaca tcatgcagct gcaggcagca cagacggtca 600
 ctcagacctc cgcaggtaag gagaccagtc ccctgagga gcgtggagtg cctccccatc 660
 tacagcaactg cttctacata tcttggtcat cagaaccact actggggcct cttttgtggg 720
 tacactttcc ctttagtaaa ggcttatgca gtatttcctt tgacttctaa tgctatgtaa 780
 gtttacctaa caccttcacg ggtctctttt atccacacag tgtttcagcc taccatcttg 840
 gagtgctgag atactacatg gtttgcccaa agtcaccag caagtcttag aagcagggtt 900
 caagtcttcc tgattgggtg agctctgcta cttctcacc aagagctgac aggctatatc 960
 tcaagaaatt ccaaggaagc accaaactgt aacagctgtt cctctggaag caaagttttg 1020
 ccagaaacag ttctctgggt ttctaagat ttaccaggaa tgagcattaa tggaattttg 1080
 tgtcctctct ctgtaaactg aactcttctc attggctcag agttaagtgt agagacacat 1140
 aacatgtga agagtcctt tgtgttcagg aaggatgcgg ctccttaagg ttctcaatt 1200
 gtgatacgtc tattttttc catggtctta aatgaattc tccgaataca ggatttttta 1260
 aatgcaatgc taaaatatag acttaatagg caaaaataa gataaattta atctttcttt 1320
 tgcaaaataa cttttatttc tggttagctc agctcaggtg ggccaacatg aatttacggt 1380
 ttagagataa aaatttggtt ttctgaaatt atcaggaaaa tattagttgt aaggagcata 1440
 tcctatagac atgtcatttc ttgctgatat aaaaaccatt ggtcccatta taaactacat 1500
 gaagaacaaa gacatgatca gcttctactg actaagtcaa tggttaacct cagctcaaat 1560
 taagaaaaag ttttaacatg aaaccaagct tgaaaattct gttacctgaa ccaacatgta 1620
 tcaatcactt tctaagcatg gacttccggg ccctcagttt gggattagaa aggtattctc 1680
 aggccatttt ccagacaagt gactcctgat ttggtctgtg agatgaaacc agacatgcgg 1740
 aagaccaggc cagacagagg aatctgaccg tgccacttcc tgctcatcca aacaggaggc 1800
 tttctacca tcctgcaagg aggttcttgg ggtcaagtgc agctctcca ccaggctctc 1860
 tgctcttctt gccaggaca tcattcetta tttttcttct ctatgaccaa gtgctcagtt 1920
 acccttata tctataagta ggtagtcct tagaggaagc agtaagttgg tgctttcacc 1980
 actaagacga aatgaagaat agtgatggcg aaggcacacg tactctacct ccctttcca 2040
 aggtgctctg caagagaacc tatgtgctc agacaactcc catctgcat cttggtgctc 2100
 ctctctaagg tcccagtga gtggtcacca agaaaagcac cccgagacat agcaggcagg 2160

aagcttctct tggatagtaa gggccgcagt ctctgaatcc tatcagaaaa ggctgtctct 2220
tccactatgc tctttgatat ttagaataca gagcttaaat cctgcataaa gtagcagctc 2280
catggcccta gagtaaaaaa actggccagt ctgatgctct catttcattg ttttaacaaa 2340
acttctggga ggaaggcctc aaaggttctt ctgagtgttt tgaggtgcta gctggatgga 2400
aggggaaaaat atgtgataat aaaatctatc tcccttaatt atggtctcag gtggcagtag 2460
ccaccatctc tgaacaacaa caaaaacaac caaccaggaa acatcaacaa aaccagactc 2520
tatgagatat tcacgactga tttgttatag tggcggctgt ctaagaagtc tgaatctatc 2580
tgacaggagt atctgttacg tggcctcat aactgtaac atttctagaa ttcattggccc 2640
agctatagca gaataattta tttcagagtt aacctgaaac cacctgttgg aacgtccac 2700
taatgctatc caggtgaagg gcttccctac cctctgctc caccgctagt aaagccaaaa 2760
tacacccct ctggatctcc ccatatccac ctctcccaa tgcagacact gatgggtaat 2820
taacaccact gagaatccca gggtagaaat aaaggctcag tctctaaaca ctcaactcag 2880
atggagccac tgggtctaaa tgetcaccct gtggtttgtt ctcttgtaga tgccatctac 2940
gactgctctt ccctctacca gaagaactac cgcactctg gactgtataa gcttctctct 3000
gatgacttcc tgggcagccc tgaactggag gtgaggtcat tacagtcact ggccatgccc 3060
taatacctgt ccttcacccc ctcaagggga ctacaacaac agggccattc acagtttaaa 3120
gaaaggaaaa ttcggctggg cgcagtggct cacacctgta atcccagcac tatgggaggc 3180
cgaggcaggt ggatcacttc aggtcaggag ttttaagacca gcctggcca catggtgaaa 3240
ccctgtctct actaaaaata caaaaaaatt agccaggcat ggtggtgggc acctgtaatc 3300
cctgctacac aggaggattg ctgtaactca ggaggcagag gttgcagtga gccgagatca 3360
cgccactgca ctataatctg ggagacaaag tgagactcca tttcaattaa aaaaaaaaaa 3420
aaaaaaaaagg aaaactcaaa cacaagcaa cacaccaac accacagagc tatgcaaaca 3480
ctcagtttat gccctgact ccaaaccag gcactgtttt ggccccttca aatcattatc 3540
agtcaaaca caagccttct aacatagatc agatcattct tataaccacc acataactta 3600
gtttaaactct cttgccatgt cctagaacag ctattccttg ggggaggaga aaagaaaaca 3660
cgaaggcagc atcaaattat ctggattttc acccaggcat ggtggctcac acctgtaatc 3720
ccaagttttt tgggaggtga ggtggcgga acaatcacct gaggtcagga ctttgagacc 3780
agcctggcca acatgctgaa acccagtctc tactaaaaat acaaaaatta gcccagtgtg 3840
gtgacaggca ctctggtccc agctactagg aaggcaggag aatcactgga actcaggagg 3900
tgaggttgc agtgagccga gattgacca ctgtactcta gcctgggcaa caagagtgaa 3960
attctgcttc aaaaaaaaaa aaagtatctg gatTTTTccc tccaagcttc atgtgactc 4020
acccccgggc ccaatttgca tcgttcttc agagcaatgc accaccacc ccagctcacc 4080
agcagtgggg cagcatcact gcccagtgga gccagtgtga ctgcgggagt gcacacatct 4140
actggctctg caggacagc aacaggttgg gaagcctgcc ctcttgctc tgccttctgc 4200
ccctgcaagt ccctcaccag agtatccct ctgcttcagg tgttctgtga catggagact 4260
tcaggcggag gctggaccat catccagaga cgaaaaagt gccttgctc cttctaccgg 4320
gactggaagc agtaccagca gggttttggc agcatccgtg gggacttctg gctggggaac 4380
gaacacatcc accggtctc cagacagcca acccggtgc gtgtagagat ggaggtgaa 4440
acaaggccag gggcccatg actggaccag tgccaccaca catgaccgcg tacaactccg 4500

ggggtgccat tcctattctg attcaagaca aatctgtata ttcattgtga tggttttcct 4560
gcaagttgta atggagttga ggaaaaatag gtatTTTTcc tttctgcaac ccccccaacc 4620
ccccgacaaa agtggggctg caggtgggac aggaagaggc cagaccagg ccagagtaga 4680
gcaaatcaaa cagtcagctg tgccgaacac tagtctctgc tctggccgag catgaggtcc 4740
tttaggtgca aatcttactg atactgtttg gggacccttg ctgaaggtct gaaagcactc 4800
actatatcct catgtttctc ttacagcagc tctgtgtggg attcagcaaa aacatagctg 4860
caccttataa gcaggaaaagt gaggaatata gaaagagaga ctaatcaagg ccatatggtg 4920
aatcaggaaa gaagttcgag ccttgTTTTc tgattcccag gttaacacag taaactggag 4980
gtaaacaaagt aataaaagtct tattagattc acacctataa aaagatgttt ggctatggga 5040
ctgtcaggag agaaggggta tagagacagc atgaaatgga gcctgctgca ctttctttaa 5100
ggctctgctc ctctgacag gactgggagg gcaacctgcg ctacgctgag tatagccact 5160
ttgttttggg caatgaaact aacagctatc gcctcttctt ggggaactac actggcaatg 5220
tggggaacga cgccctccag tatcataaca acacagcctt cagcaccaag gacaaggaca 5280
atgacaactg cttggacaag tgtgcacagc tccgcaaagg tgagatttg ggggaccgga 5340
aaggagaagt tcaggtacaa gctcataatc ccacttgagg agaaagagtg aattataact 5400
gtacagttga tattccggtt ttggtattct ttctgacctt ggctctaact cttacctga 5460
tgtctggtct atcacagtca acttactagc actgggtctg tttctcatgc caggtggcta 5520
ctggtacaac tgctgcacag actccaacct caatggagtg tactaccgcc tgggtgagca 5580
caataagcac ctggatggca tcacctggtg tggctggcat ggatctacct actccctcaa 5640
acgggtggag atgaaaatcc gccagaaga cttcaagcct taaaaggagg ctgccgtgga 5700
gcacggatac agaaactgag acacgtggag actggatgag ggcagatgag gacaggaaga 5760
gagtgttaga aagggtagga ctgagaaaca gcctataatc tccaagaaa gaataagtct 5820
ccaaggagca caaaaaatc atatgtacca aggatgttac agtaaacagg atgaactatt 5880
taaaccctact gggctctgcc acatccttct caaggtggta gactgagtgg ggtctctctg 5940
cccaagatcc ctgacatagc agtagcttgt cttttccaca tgatttgtct gtgaaagaaa 6000
ataatTTTga gatcgtTTta tctatTTTct ctacggctta ggctatgtga gggcaaaaca 6060
caaatccctt tgctaaaaag aacctatata ttttgattct caaaggatag gcctttgagt 6120
gtagagaaa ggagtgaagg aggcaggtgg gaaatggtat ttctatTTTT aaatccagtg 6180
aaattatctt gagtctacac attatTTTT aaacacaaaa attgttcggc tggaactgac 6240
ccaggctgga cttgcgggga ggaaactcca gggcactgca tctggcgatc agactctgag 6300
cactgccccct gctcgccttg gtcatgtaca gactgaaag gaatgaagca ccagcaggag 6360
gtggacagag tctctcatgg atgccggcac aaaactgcct taaaatattc atagttaata 6420
caggtatatac tatttttatt tactttgtaa gaaacaagct caaggagctt ctttttaaat 6480
tttgtctgta ggaaatggtt gaaaactgaa ggtagatggt gttatagtta ataataaatg 6540
ctgtaaataa gcactcact ttgtaaaaat aaaatattgt ggttttgttt taaacattca 6600
acgtttcttt tccttctaca ataaacactt tcaaatgtg a 6641

<210> 135

<211> 1041

<212> DNA

<213> 智人 (homo sapien)

<400> 135

augcugaaaa agccucucuc agcugugacc uggcucugca uuuucaucgu ggccuuuguc 60
 agccacccag cguggcugca gaagcucucu aagcacaaga caccagcaca gccacagcuc 120
 aaagcggcca acugcuguga ggaggugaag gagcucaagg cccaaguugc caaccuuagc 180
 agccugcuga gugaacugaa caagaagcag gagagggacu gggucagcgu ggucaugcag 240
 gugauggagc uggagagcaa cagcaagcgc auggagucgc ggcucacaga ugcugagagc 300
 aaguacuccg agaugaacaa ccaaauugac aucaugcagc ugcaggcagc acagacgguc 360
 acucagaccu ccgcagaugc caucuacgac ugcucuuccc ucuaccagaa gaacuaccgc 420
 aucucuggag uguauaagcu uccuccugau gacuuccugg gcagcccuga acuggaggug 480
 aucugugaca uggagacuuc aggcggaggc uggaccauca uccagagacg aaaaaguggc 540
 cuugucuccu ucuaccggga cuggaagcag uacaagcagg gcuuuggcag cauccguggg 600
 gacuucuggc uggggaacga acacauccac cggcucucca gacagccaac ccggcugcgu 660
 guagagaugg aggacuggga gggcaaccug cgcuaacguc aguauagcca cuuuguuuug 720
 ggcaaugaac ucaacagcua ucgccucuuc cuggggaacu acacuggcaa uguggggaac 780
 gacgccucc aguaucauaa caacacagcc uucagcacca aggacaagga caaugacaac 840
 ugcugggaca agugugcaca gcuccgaaa gguggcuacu gguacaacug cugcacagac 900
 uccaaccuca auggagugua cuaccgccug ggugagcaca auaagcaccu ggauggcauc 960
 accugguauug gcuggcaugg aucuaccuac ucccucaaac ggguggagau gaaaauccgc 1020
 ccagaagacu ucaagccuua a 1041

<210> 136

<211> 1041

<212> DNA

<213> 智人 (homo sapien)

<400> 136

augcugaaaa agccucucuc agcugugacc uggcucugca uuuucaucgu ggccuuuguc 60
 agccacccag cguggcugca gaagcucucu aagcacaaga caccagcaca gccacagcuc 120
 aaagcggcca acugcuguga ggaggugaag gagcucaagg cccaaguugc caaccuuagc 180
 agccugcuga gugaacugaa caagaagcag gagagggacu gggucagcgu ggucaugcag 240
 gugauggagc uggagagcaa cagcaagcgc auggagucgc ggcucacaga ugcugagagc 300
 aaguacuccg agaugaacaa ccaaauugac aucaugcagc ugcaggcagc acagacgguc 360
 acucagaccu ccgcagaugc caucuacgac ugcucuuccc ucuaccagaa gaacuaccgc 420
 aucucuggag uguauaagcu uccuccugau gacuuccugg gcagcccuga acuggaggug 480
 uucugugaca uggagacuuc aggcggaggc uggaccauca uccagagacg aaaaaguggc 540
 cuugucuccu ucuaccggga cuagaagcag uacaagcagg gcuuuggcag cauccguggg 600
 gacuucuggc uggggaacga acacauccac cggcucucca gacagccaac ccggcugcgu 660
 guagagaugg aggacuggga gggcaaccug cgcuaacguc aguauagcca cuuuguuuug 720
 ggcaaugaac ucaacagcua ucgccucuuc cuggggaacu acacuggcaa uguggggaac 780
 gacgccucc aguaucauaa caacacagcc uucagcacca aggacaagga caaugacaac 840

ugcuuggaca agugugcaca gcuccgcaaa gguggcuacu gguacaacug cugcacagac 900
 uccaaccuca auggagugua cuaccgccug ggugagcaca auaagcaccu ggauggcauc 960
 accugguaug gcuggcaugg aucuaccuac ucccucaaac ggguggagau gaaaauccgc 1020
 ccagaagacu ucaagccuua a 1041

<210> 137

<211> 1041

<212> DNA

<213> 智人 (homo sapien)

<400> 137

augcugaaaa agccucucuc agcugugacc uggcucugca uuuucaucgu ggccuuuguc 60
 agccaccag cguggcugca gaagcucucu aagcacaaga caccagcaca gccacagcuc 120
 aaagcggcca acugcuguga ggaggugaag gagcucaagg cccaaguugc caaccuuagc 180
 agccugcuga gugaacugaa caagaagcag gagagggacu gggucagcgu ggucaugcag 240
 gugauggagc uggagagcaa cagcaagcgc auggagucgc ggcucacaga ugcugagagc 300
 aaguacuccg agaugaacaa ccaaaauugac aucaugcagc ugcaggcagc acagacgguc 360
 acucagaccu ccgcagaugc caucuacgac ugcucuuccc ucuaccagaa gaacuaccgc 420
 aucucuggag uguauaagcu uccuccugau gacuuccugg gcagcccuga acuggaggug 480
 uucugugaca uggagacuuc aggcggaggc uggaccauca uccagagacg aaaaaguggc 540
 cuugucuccu ucuaccggga cuggaagcag uaccagcagg gcuuuggcag cauccguggg 600
 gacuucuggc uggggaacga acacauccac cggcucucca gacagccaac ccggcugcgu 660
 guagagaugg aggacuggga gggcaaccug cgcuaagcug aguauagcca cuuuguuuug 720
 ggcaaugaac ucaacagcua ucgccucuuc cuggggaacu acacuggcaa uguggggaac 780
 gacgccucc aguaucuaaa caacacagcc uucagcacca aggacaagga caugacaac 840
 ugcuuuggaca agugugcaca gcuccgcaaa gguggcuacu gguacaacug cugcacagac 900
 uccaaccuca auggagugua cuaccgccug ggugagcaca auaagcaccu ggauggcauc 960
 accugguaug gcuggcaugg aucuaccuac ucccucaaac ggguggagau gaaaauccgc 1020
 ccagaagacu ucaagccuua a 1041

<210> 138

<211> 1041

<212> DNA

<213> 智人 (homo sapien)

<400> 138

atgctgaaaa agcctctctc agctgtgacc tggtcttgea ttttcatcgt ggcctttgtc 60
 agccaccag cgtggtgca gaagctctct aagcacaaga caccagcaca gccacagctc 120
 aaagcggcca actgctgtga ggaggtgaag gagctcaagg cccaagttgc caaccttagc 180
 agcctgctga gtgaactgaa caagaagcag gagagggact gggtcagcgt ggtcatgcag 240
 gtgatggagc tggagagcaa cagcaagcgc atggagtcgc ggctcacaga tgctgagagc 300
 aagtactccg agatgaacaa ccaaattgac atcatgcagc tgcaggcagc acagacggtc 360
 actcagacct ccgcagatgc catctacgac tgcttctccc tctaccagaa gaactaccgc 420

atctctggag tgtataagct tcctcctgat gacttctctgg gcagccctga actggaggtg 480
 atctgtgaca tggagacttc aggcgaggc tggaccatca tccagagacg aaaaagtggc 540
 cttgtctcct tctaccgga ctggaagcag tacaagcagg gctttggcag catccgtggg 600
 gacttctggc tggggaacga acacatccac cggctctcca gacagccaac cggctgcgt 660
 gtagagatgg aggactggga gggcaacctg cgctacgctg agtatagcca ctttgttttg 720
 ggcaatgaac tcaacagcta tcgctcttc ctggggaact aactggcaa tgtggggaac 780
 gacgccctcc agtatcataa caacacagcc ttcagacca aggacaagga caatgacaac 840
 tgcttggaca agtgtgcaca gctccgcaa ggtggctact ggtacaactg ctgcacagac 900
 tccaacctca atggagtgt ctaccgctg ggtgagcaca ataagcacct ggatggcatc 960
 acctggtatg gctggcatgg atctacctac tcctcaaac ggggtggagat gaaaatccgc 1020
 ccagaagact tcaagcetta a 1041

<210> 139

<211> 1041

<212> DNA

<213> 智人 (homo sapien)

<400> 139

atgctgaaaa agcctctctc agctgtgacc tggctctgca ttttcatcgt ggcctttgtc 60
 agccaccag cgtggctgca gaagctctct aagcacaaga caccagcaca gccacagctc 120
 aaagcggcca actgctgtga ggaggtgaag gagctcaagg cccaagttgc caaccttagc 180
 agcctgctga gtgaactgaa caagaagcag gagagggact gggtcagcgt ggtcatgcag 240
 gtgatggagc tggagagcaa cagcaagcgc atggagtgc ggctcacaga tgctgagagc 300
 aagtactccg agatgaacaa ccaaattgac atcatgcagc tgcaggcagc acagacggtc 360
 actcagacct cgcagatgc catctacgac tgctcttccc tctaccagaa gaactaccgc 420
 atctctggag tgtataagct tcctcctgat gacttctctgg gcagccctga actggaggtg 480
 ttctgtgaca tggagacttc aggcgaggc tggaccatca tccagagacg aaaaagtggc 540
 cttgtctcct tctaccgga ctagaagcag tacaagcagg gctttggcag catccgtggg 600
 gacttctggc tggggaacga acacatccac cggctctcca gacagccaac cggctgcgt 660
 gtagagatgg aggactggga gggcaacctg cgctacgctg agtatagcca ctttgttttg 720
 ggcaatgaac tcaacagcta tcgctcttc ctggggaact aactggcaa tgtggggaac 780
 gacgccctcc agtatcataa caacacagcc ttcagacca aggacaagga caatgacaac 840
 tgcttggaca agtgtgcaca gctccgcaa ggtggctact ggtacaactg ctgcacagac 900
 tccaacctca atggagtgt ctaccgctg ggtgagcaca ataagcacct ggatggcatc 960
 acctggtatg gctggcatgg atctacctac tcctcaaac ggggtggagat gaaaatccgc 1020
 ccagaagact tcaagcetta a 1041

<210> 140

<211> 1041

<212> DNA

<213> 智人 (homo sapien)

<400> 140

atgctgaaaa agcctctctc agctgtgacc tggctctgca ttttcatcgt ggcctttgtc 60
 agccacccag cgtggctgca gaagctctct aagcacaaga caccagcaca gccacagctc 120
 aaagcggcca actgctgtga ggaggtgaag gagctcaagg cccaagttgc caaccttagc 180
 agcctgctga gtgaactgaa caagaagcag gagagggact gggtcagcgt ggtcatgcag 240
 gtgatggagc tggagagcaa cagcaagcgc atggagtgcg ggctcacaga tgctgagagc 300
 aagtactccg agatgaacaa ccaaattgac atcatgcagc tgcaggcagc acagacggctc 360
 actcagacct ccgcagatgc catctacgac tgctcttccc tctaccagaa gaactaccgc 420
 atctctggag tgtataagct tctctctgat gacttcttgg gcagccctga actggaggtg 480
 ttctgtgaca tggagacttc aggcggaggc tggaccatca tccagagacg aaaaagtggc 540
 cttgtctcct tctaccggga ctggaagcag taccagcagg gctttggcag catccgtggg 600
 gacttctggc tggggaacga acacatccac cggctctcca gacagccaac ccggctgcgt 660
 gtagagatgg aggactggga gggcaacctg cgctacgctg agtatagcca ctttgttttg 720
 ggcaatgaac tcaacageta tcgctcttc ctggggaact aactggcaa tgtggggaac 780
 gacgccctcc agtatcataa caacacagcc ttcagcacca aggacaagga caatgacaac 840
 tgcttgagca agtgtgcaca gctccgcaaa ggtggctact ggtacaactg ctgcacagac 900
 tccaacctca atggagtgt ctaccgctg ggtgagcaca ataagcacct ggatggcatc 960
 acctggatg gctggcatgg atctacctac tcctcaaac gggtggagat gaaaatccgc 1020
 ccagaagact tcaagcctta a 1041

<210> 141

<211> 346

<212> PRT

<213> 智人(homo sapien)

<400> 141

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

Tyr Asp Cys Ser Ser Leu Tyr Gln Lys Asn Tyr Arg Ile Ser Gly Val
 130 135 140
 Tyr Lys Leu Pro Pro Asp Asp Phe Leu Gly Ser Pro Glu Leu Glu Val
 145 150 155 160
 Ile Cys Asp Met Glu Thr Ser Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg
 165 170 175
 Arg Lys Ser Gly Leu Val Ser Phe Tyr Arg Asp Trp Lys Gln Tyr Lys
 180 185 190
 Gln Gly Phe Gly Ser Ile Arg Gly Asp Phe Trp Leu Gly Asn Glu His
 195 200 205
 Ile His Arg Leu Ser Arg Gln Pro Thr Arg Leu Arg Val Glu Met Glu
 210 215 220
 Asp Trp Glu Gly Asn Leu Arg Tyr Ala Glu Tyr Ser His Phe Val Leu
 225 230 235 240
 Gly Asn Glu Leu Asn Ser Tyr Arg Leu Phe Leu Gly Asn Tyr Thr Gly
 245 250 255
 Asn Val Gly Asn Asp Ala Leu Gln Tyr His Asn Asn Thr Ala Phe Ser
 260 265 270
 Thr Lys Asp Lys Asp Asn Asp Asn Cys Leu Asp Lys Cys Ala Gln Leu
 275 280 285
 Arg Lys Gly Gly Tyr Trp Tyr Asn Cys Cys Thr Asp Ser Asn Leu Asn
 290 295 300
 Gly Val Tyr Tyr Arg Leu Gly Glu His Asn Lys His Leu Asp Gly Ile
 305 310 315 320
 Thr Trp Tyr Gly Trp His Gly Ser Thr Tyr Ser Leu Lys Arg Val Glu
 325 330 335
 Met Lys Ile Arg Pro Glu Asp Phe Lys Pro
 340 345
 <210> 142
 <211> 187
 <212> PRT
 <213> 智人 (homo sapien)
 <400> 142
 Met Leu Lys Lys Pro Leu Ser Ala Val Thr Trp Leu Cys Ile Phe Ile
 1 5 10 15
 Val Ala Phe Val Ser His Pro Ala Trp Leu Gln Lys Leu Ser Lys His
 20 25 30
 Lys Thr Pro Ala Gln Pro Gln Leu Lys Ala Ala Asn Cys Cys Glu Glu
 35 40 45

Val Lys Glu Leu Lys Ala Gln Val Ala Asn Leu Ser Ser Leu Leu Ser
 50 55 60
 Glu Leu Asn Lys Lys Gln Glu Arg Asp Trp Val Ser Val Val Met Gln
 65 70 75 80
 Val Met Glu Leu Glu Ser Asn Ser Lys Arg Met Glu Ser Arg Leu Thr
 85 90 95
 Asp Ala Glu Ser Lys Tyr Ser Glu Met Asn Asn Gln Ile Asp Ile Met
 100 105 110
 Gln Leu Gln Ala Ala Gln Thr Val Thr Gln Thr Ser Ala Asp Ala Ile
 115 120 125
 Tyr Asp Cys Ser Ser Leu Tyr Gln Lys Asn Tyr Arg Ile Ser Gly Val
 130 135 140
 Tyr Lys Leu Pro Pro Asp Asp Phe Leu Gly Ser Pro Glu Leu Glu Val
 145 150 155 160
 Phe Cys Asp Met Glu Thr Ser Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg
 165 170 175
 Arg Lys Ser Gly Leu Val Ser Phe Tyr Arg Asp
 180 185

<210> 143

<211> 346

<212> PRT

<213> 智人 (homo sapien)

<400> 143

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

Tyr Asp Cys Ser Ser Leu Tyr Gln Lys Asn Tyr Arg Ile Ser Gly Val
 130 135 140
 Tyr Lys Leu Pro Pro Asp Asp Phe Leu Gly Ser Pro Glu Leu Glu Val
 145 150 155 160
 Phe Cys Asp Met Glu Thr Ser Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg
 165 170 175
 Arg Lys Ser Gly Leu Val Ser Phe Tyr Arg Asp Trp Lys Gln Tyr Gln
 180 185 190
 Gln Gly Phe Gly Ser Ile Arg Gly Asp Phe Trp Leu Gly Asn Glu His
 195 200 205
 Ile His Arg Leu Ser Arg Gln Pro Thr Arg Leu Arg Val Glu Met Glu
 210 215 220
 Asp Trp Glu Gly Asn Leu Arg Tyr Ala Glu Tyr Ser His Phe Val Leu
 225 230 235 240
 Gly Asn Glu Leu Asn Ser Tyr Arg Leu Phe Leu Gly Asn Tyr Thr Gly
 245 250 255
 Asn Val Gly Asn Asp Ala Leu Gln Tyr His Asn Asn Thr Ala Phe Ser
 260 265 270
 Thr Lys Asp Lys Asp Asn Asp Asn Cys Leu Asp Lys Cys Ala Gln Leu
 275 280 285
 Arg Lys Gly Gly Tyr Trp Tyr Asn Cys Cys Thr Asp Ser Asn Leu Asn
 290 295 300
 Gly Val Tyr Tyr Arg Leu Gly Glu His Asn Lys His Leu Asp Gly Ile
 305 310 315 320
 Thr Trp Tyr Gly Trp His Gly Ser Thr Tyr Ser Leu Lys Arg Val Glu
 325 330 335
 Met Lys Ile Arg Pro Glu Asp Phe Lys Pro
 340 345

<210> 144

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 向导RNA识别序列

<400> 144

acagaacacc tgaagcagag ggg 23

<210> 145

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 145
acagaacacc tgaagcagag ggg 23
<210> 146
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 146
cacagaacac ctgaagcaga ggg 23
<210> 147
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 147
cagagtatcc cctctgcttc agg 23
<210> 148
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 148
actctggtga gggacttgca ggg 23
<210> 149
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 149
tactctggtg agggacttgc agg 23
<210> 150
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 150
gcagagggga tactctggtg agg 23
<210> 151
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 151
gcttcaggtg ttctgtgaca tgg 23
<210> 152
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 152
cagaggggat actctggtga ggg 23
<210> 153
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 153
ttgtctcctt ctaccgggac tgg 23
<210> 154
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 154
gtggccttgt ctccttctac cgg 23
<210> 155

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 155
tggccttgtc tccttctacc ggg 23
<210> 156
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 156
gactggaagc agtacaagca ggg 23
<210> 157
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 157
ggactggaag cagtacaagc agg 23
<210> 158
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 158
ctgcttccag tcccggtaga agg 23
<210> 159
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 159
gcttgactg cttccagtcc cgg 23

<210> 160
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 160
agtcccggtg gaaggagaca agg 23
<210> 161
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 161
aagcagtaca agcagggtt tgg 23
<210> 162
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 162
cagggtttg gcagcatccg tgg 23
<210> 163
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 163
agggtttgg cagcatccgt ggg 23
<210> 164
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 164

gggctttggc agcatccgtg ggg 23
<210> 165
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 向导RNA识别序列
<400> 165
tccccagcca gaagtcccca cgg 23

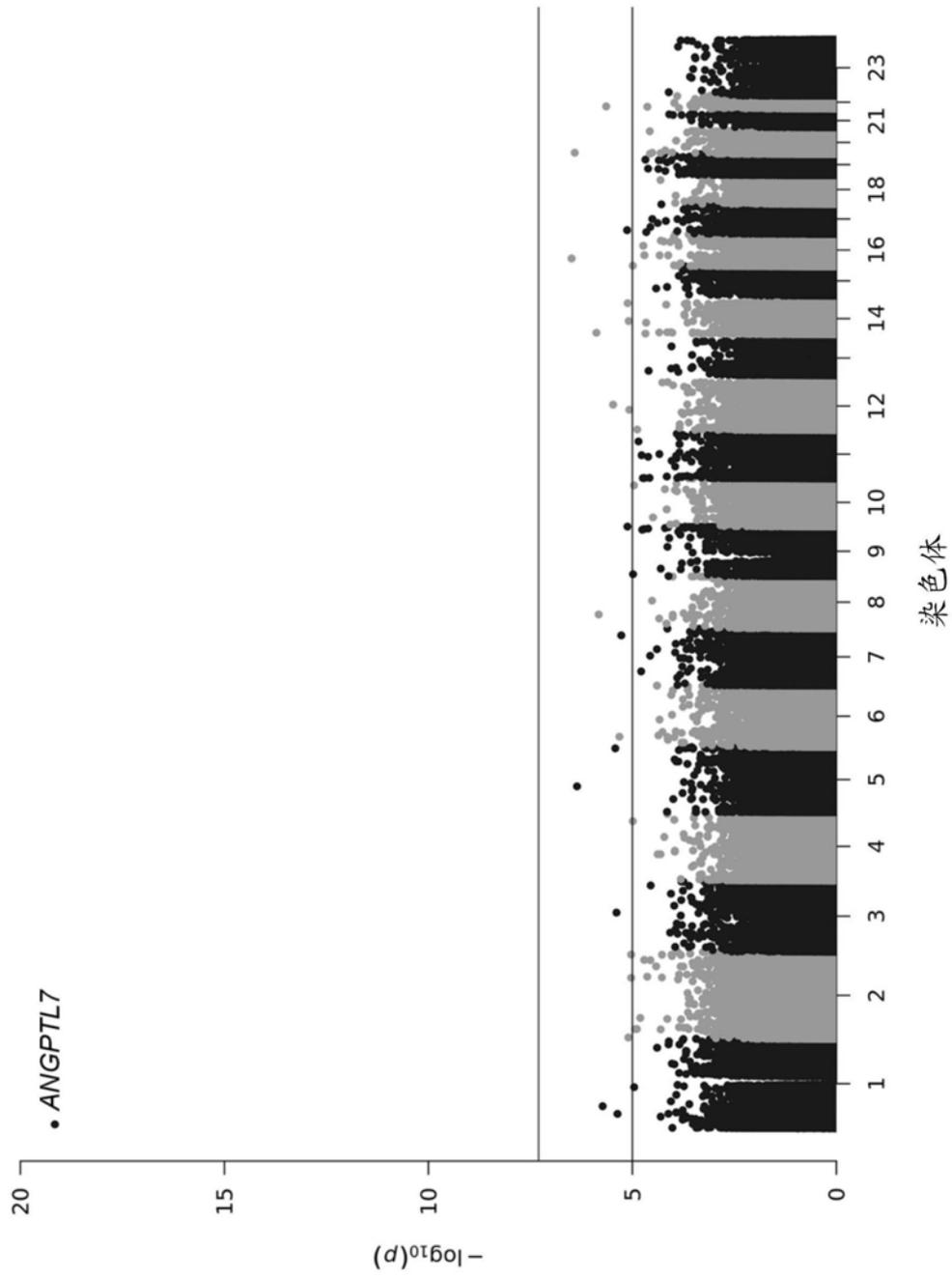


图1

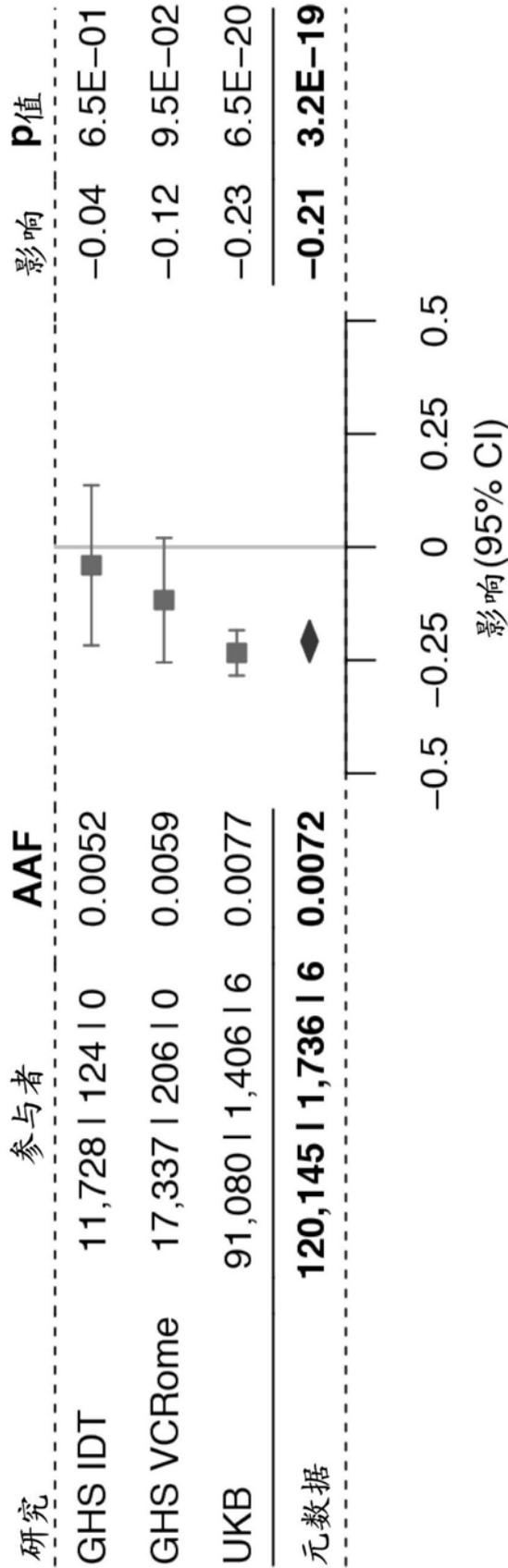


图2A

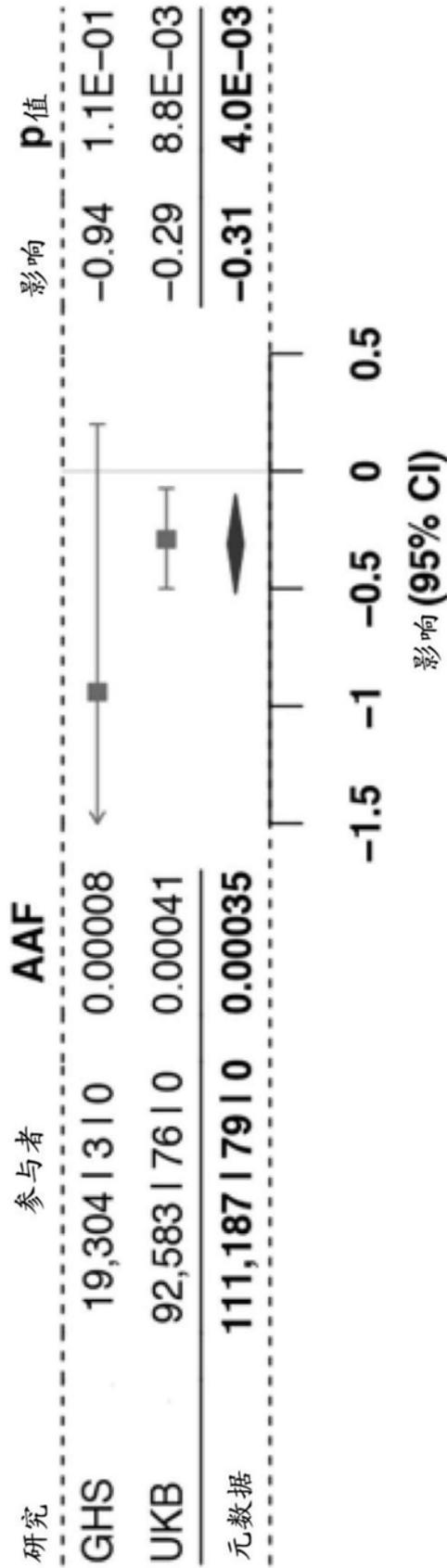


图2B

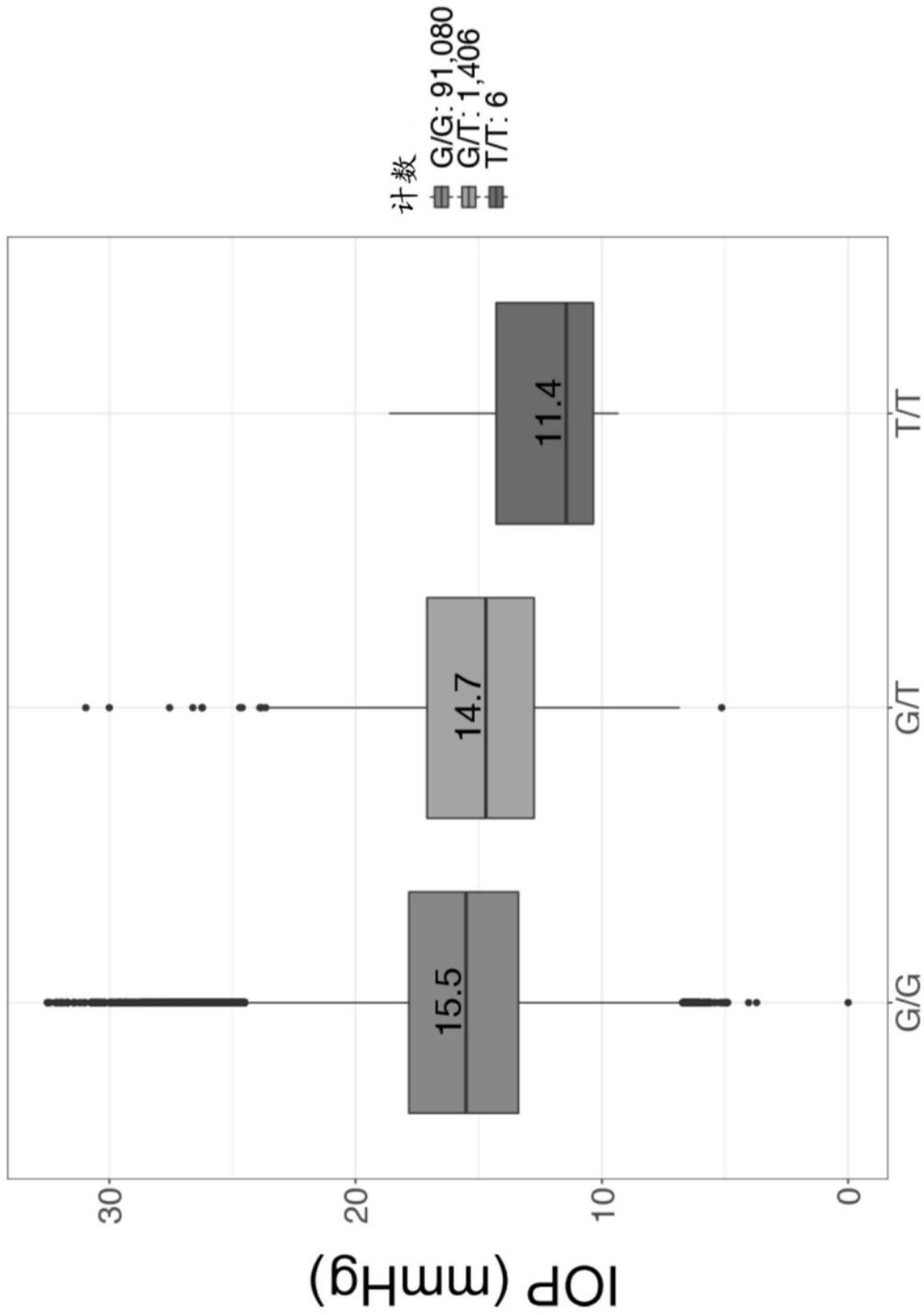


图2C

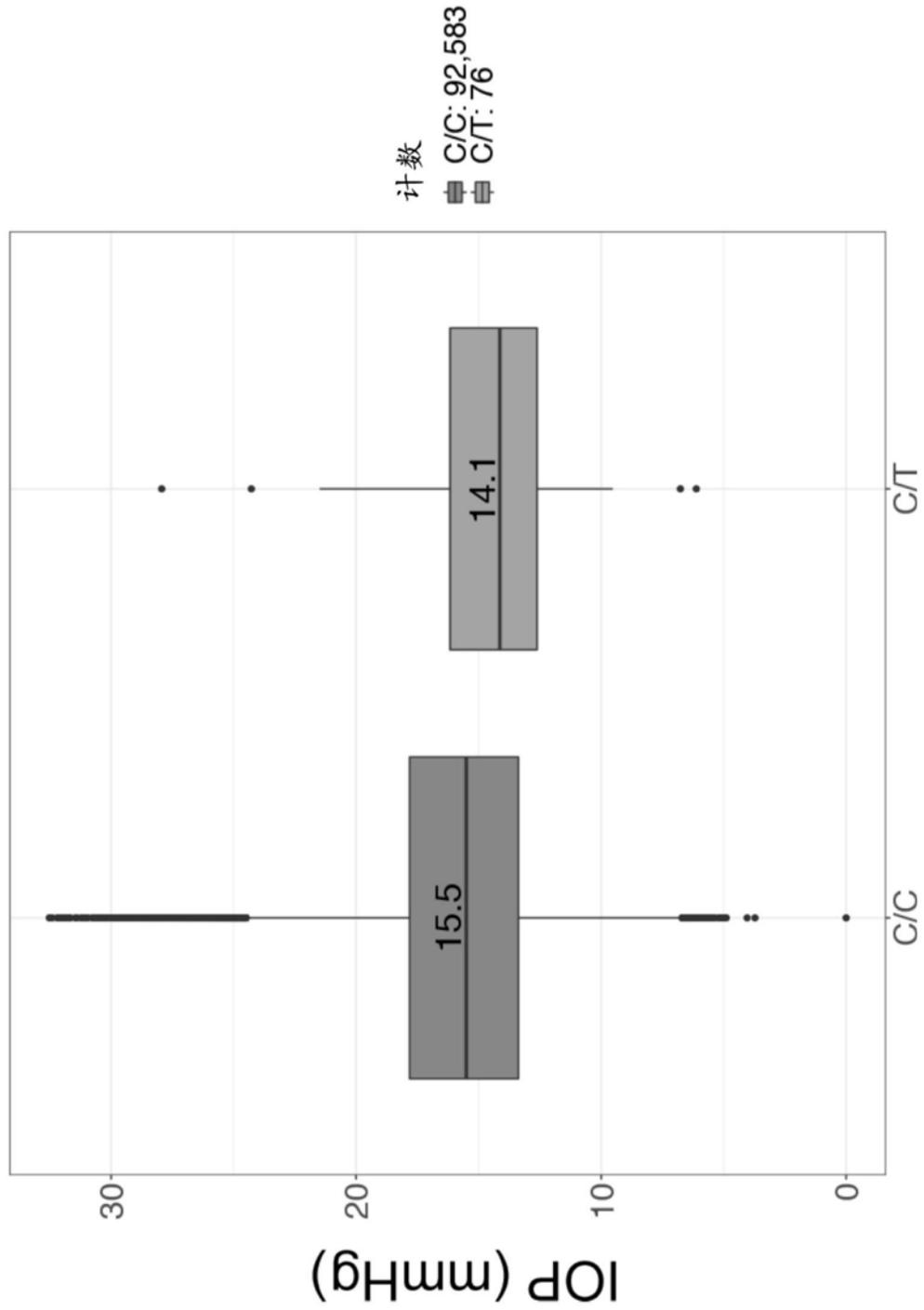


图2D

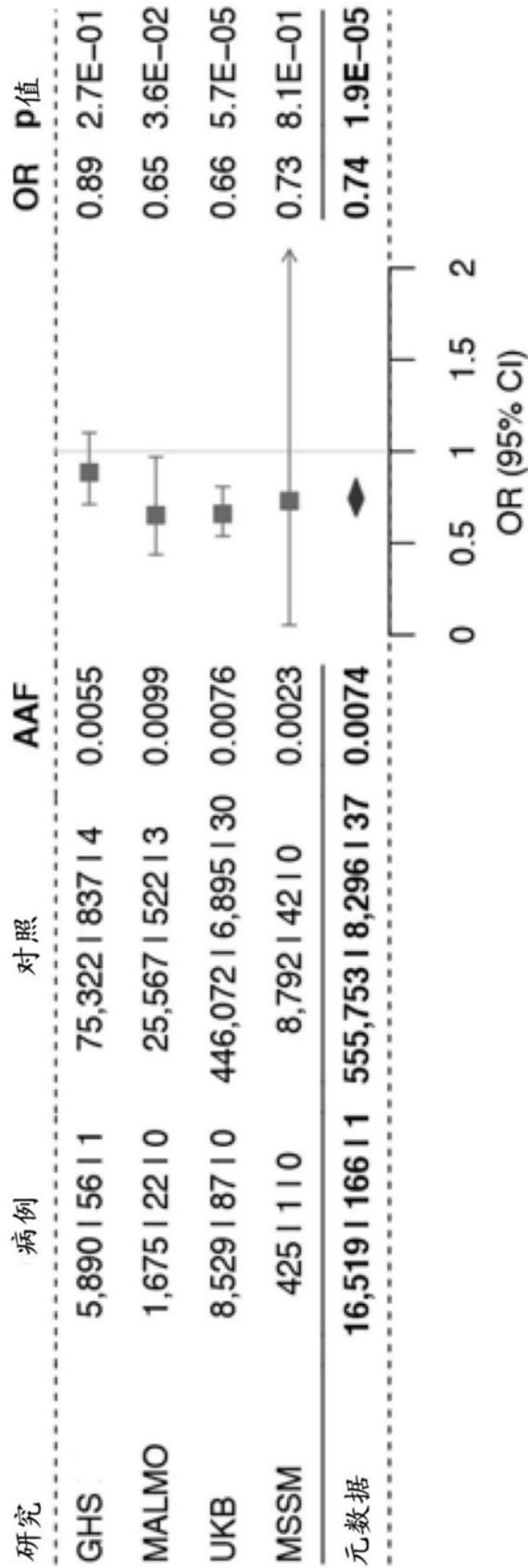


图2E

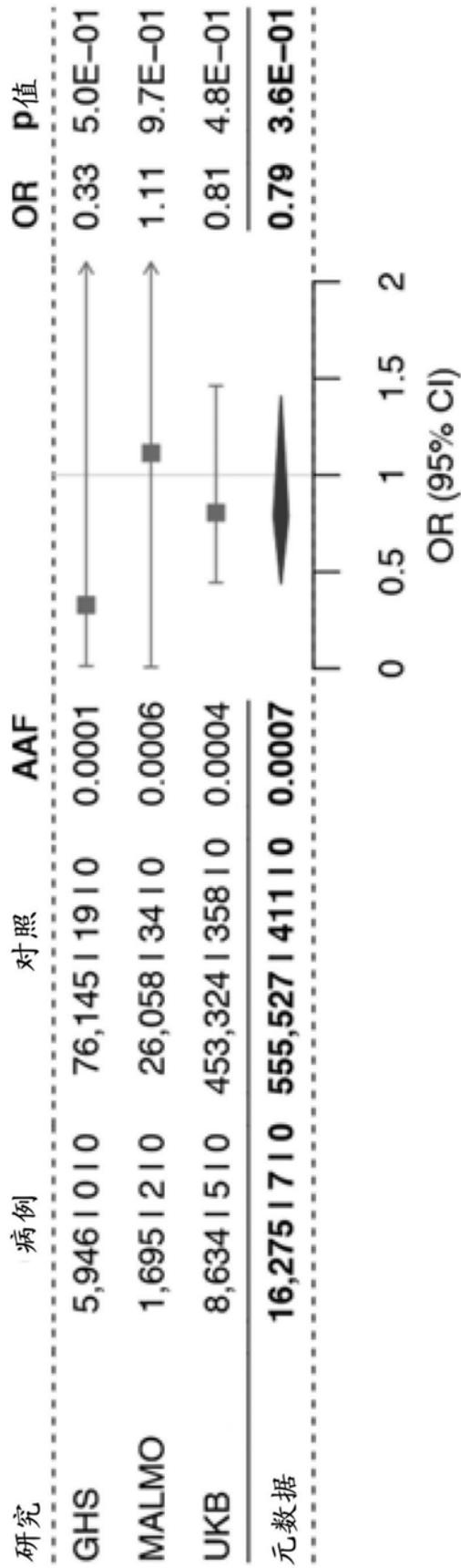


图2F

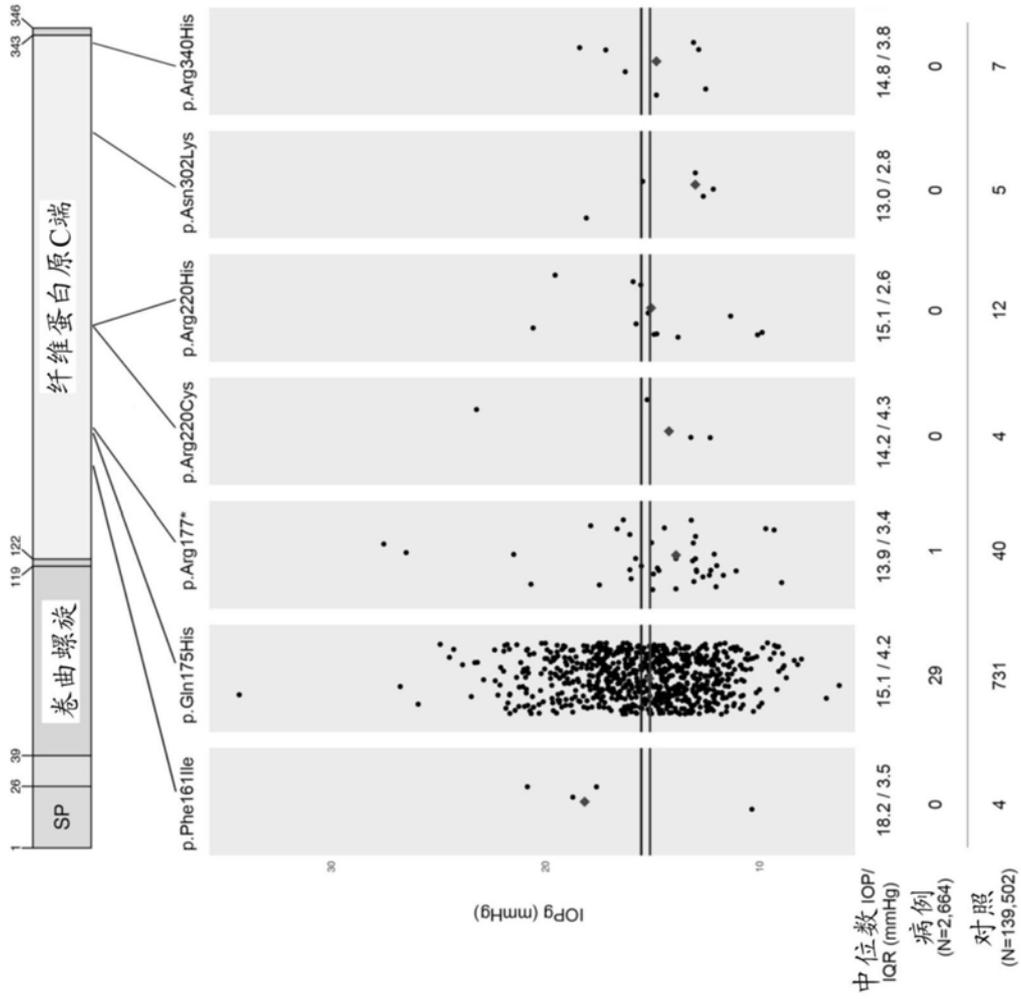


图3

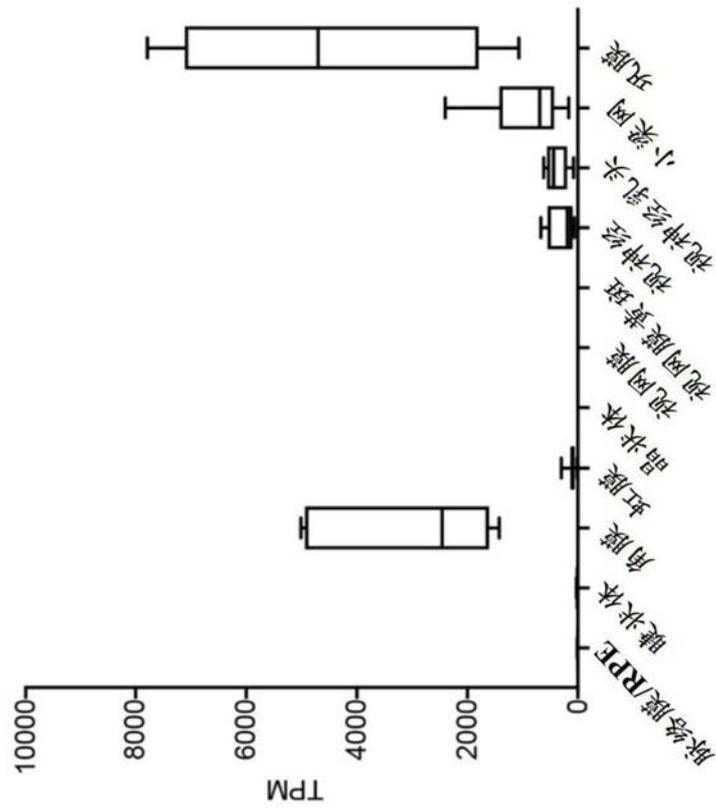


图4A

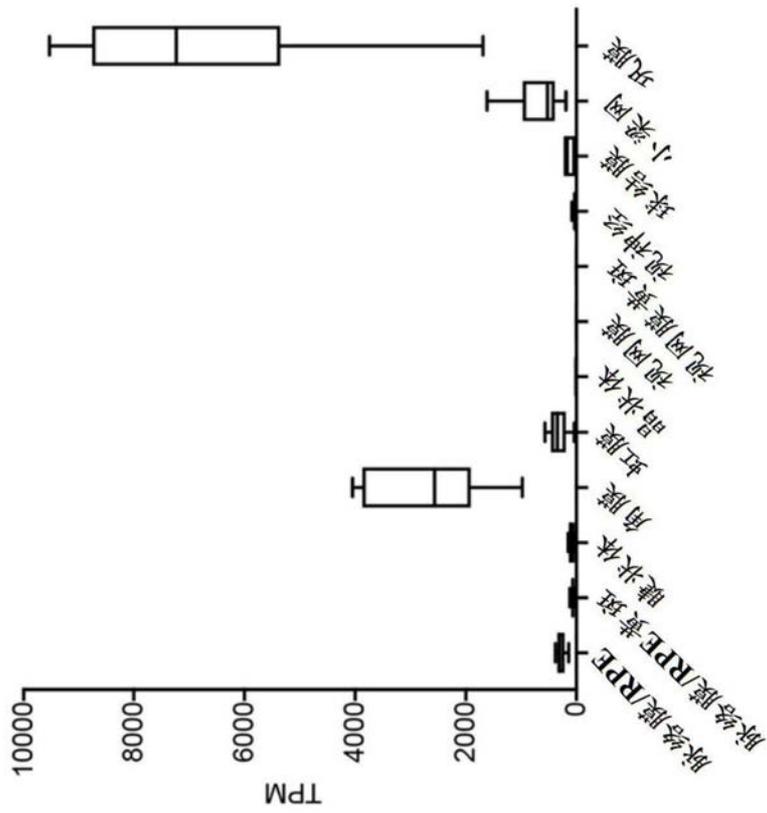


图4B

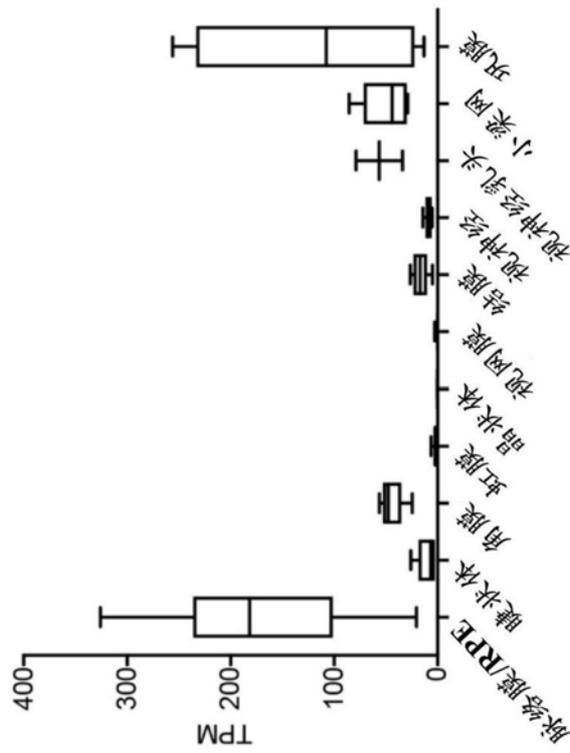


图4C

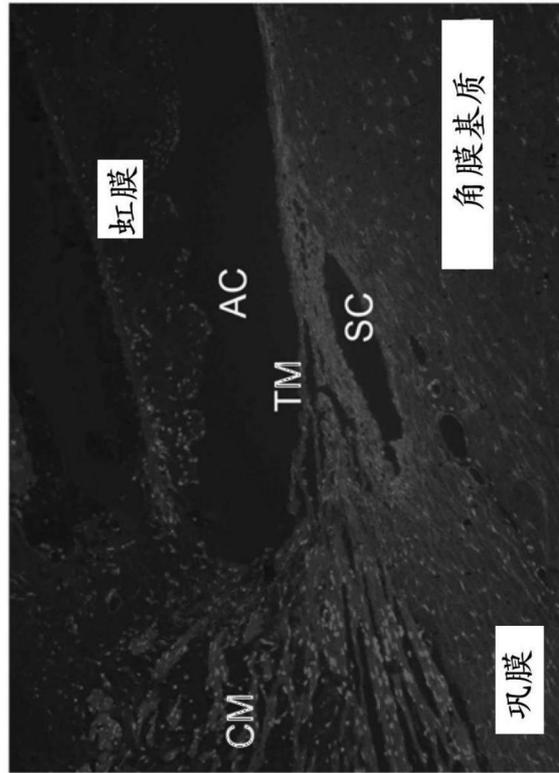


图4D

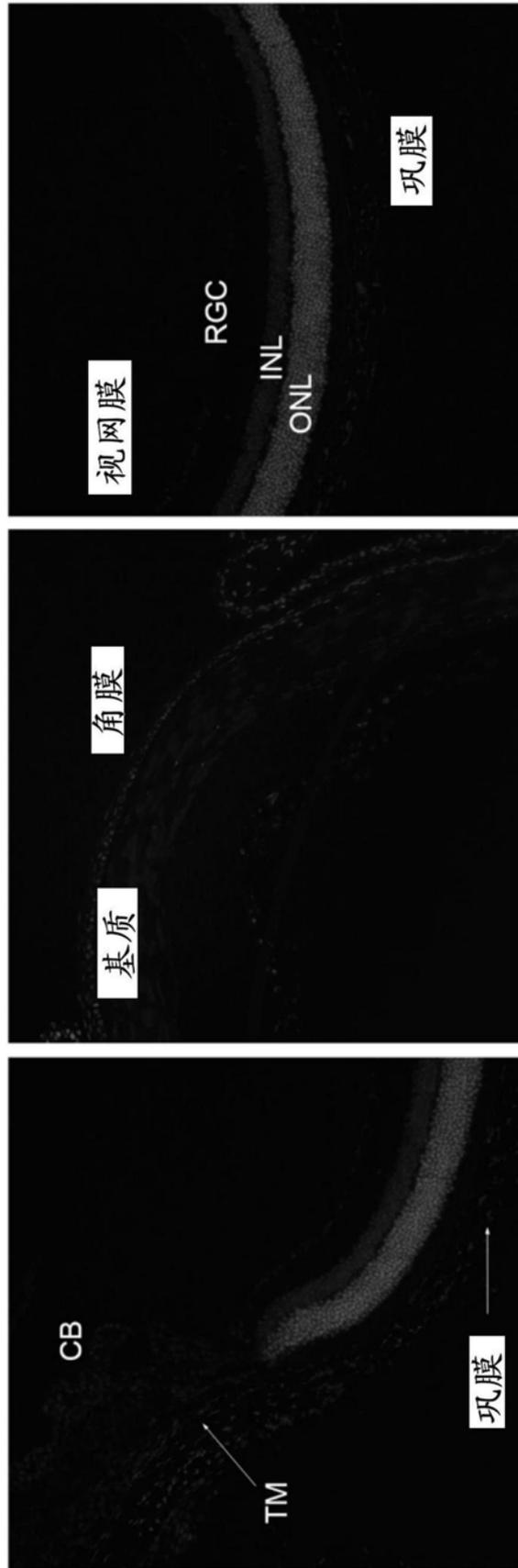


图4E

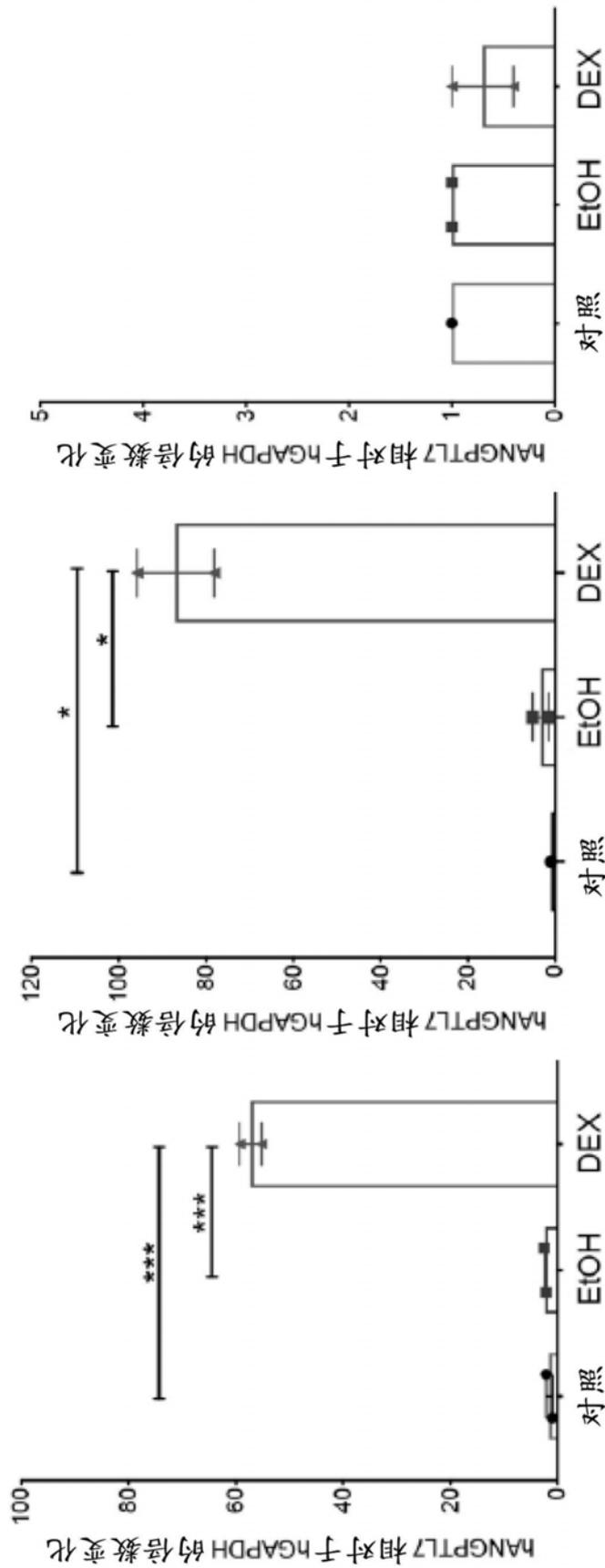


图5

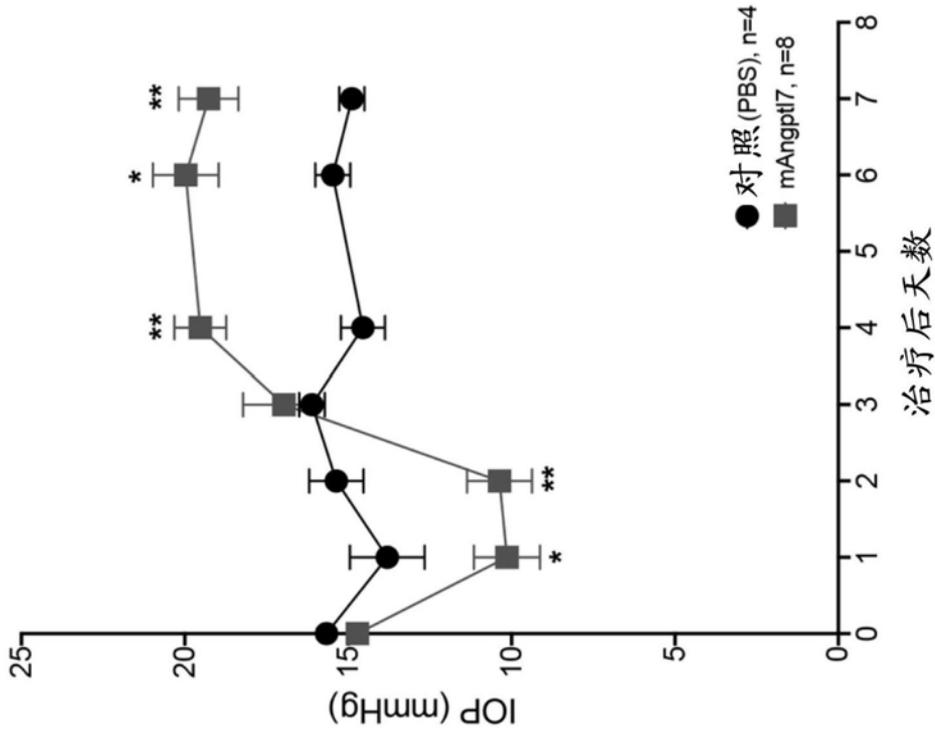


图6A

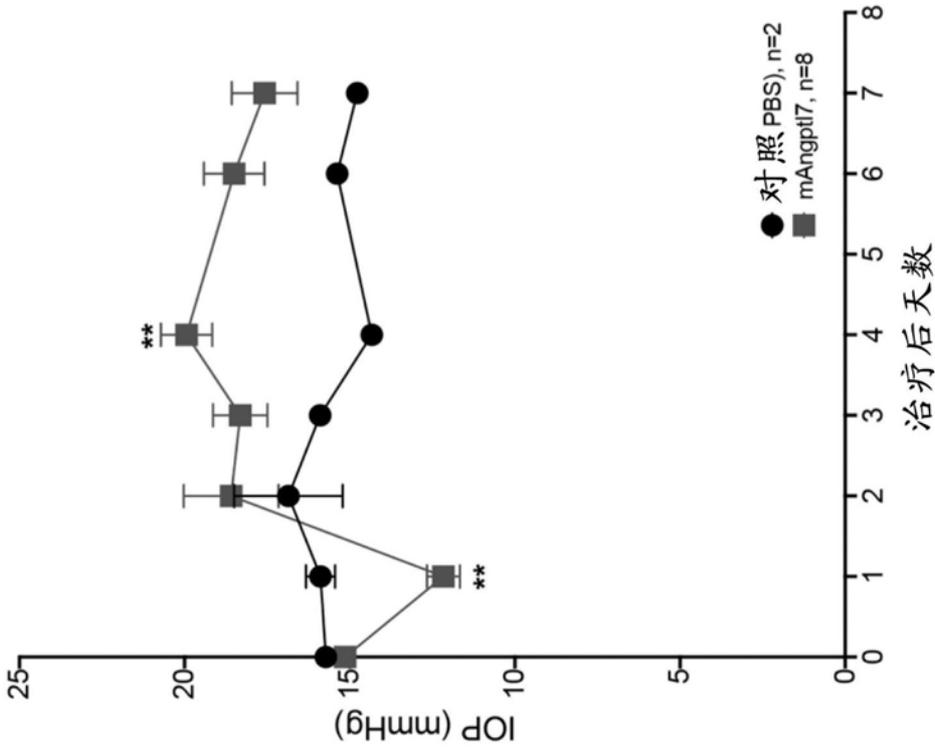


图6B

A. ANGPTL7 Trp188*与IOP的关联

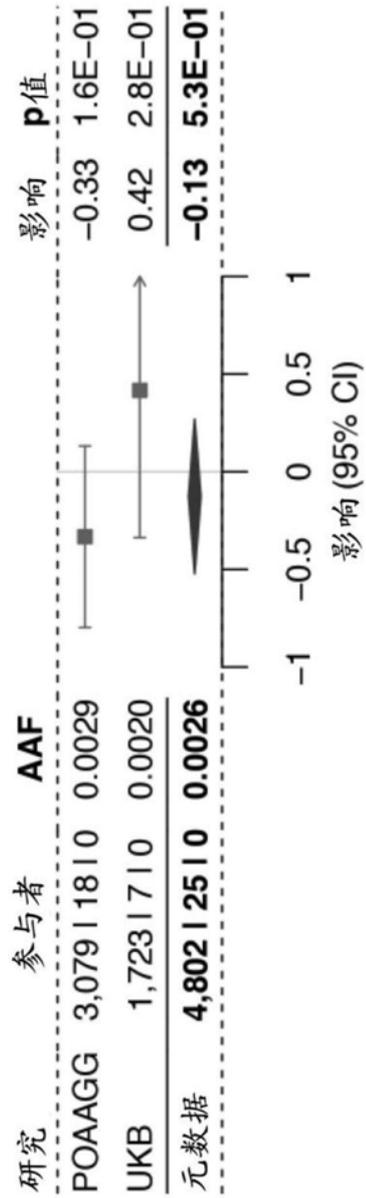


图7A

B. ANGPTL7 Trp188* 与青光眼的关联

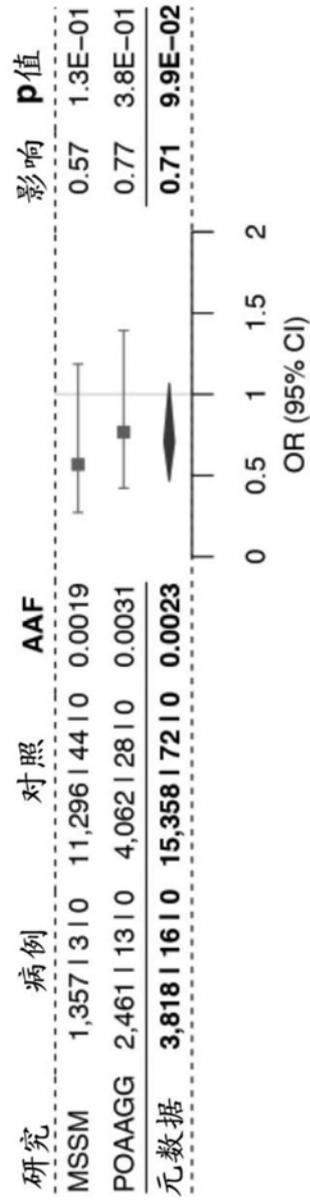


图7B

A. 针对IOP的ANGPTL7 pLOF 变体(Arg177* 和 Trp188*)元分析

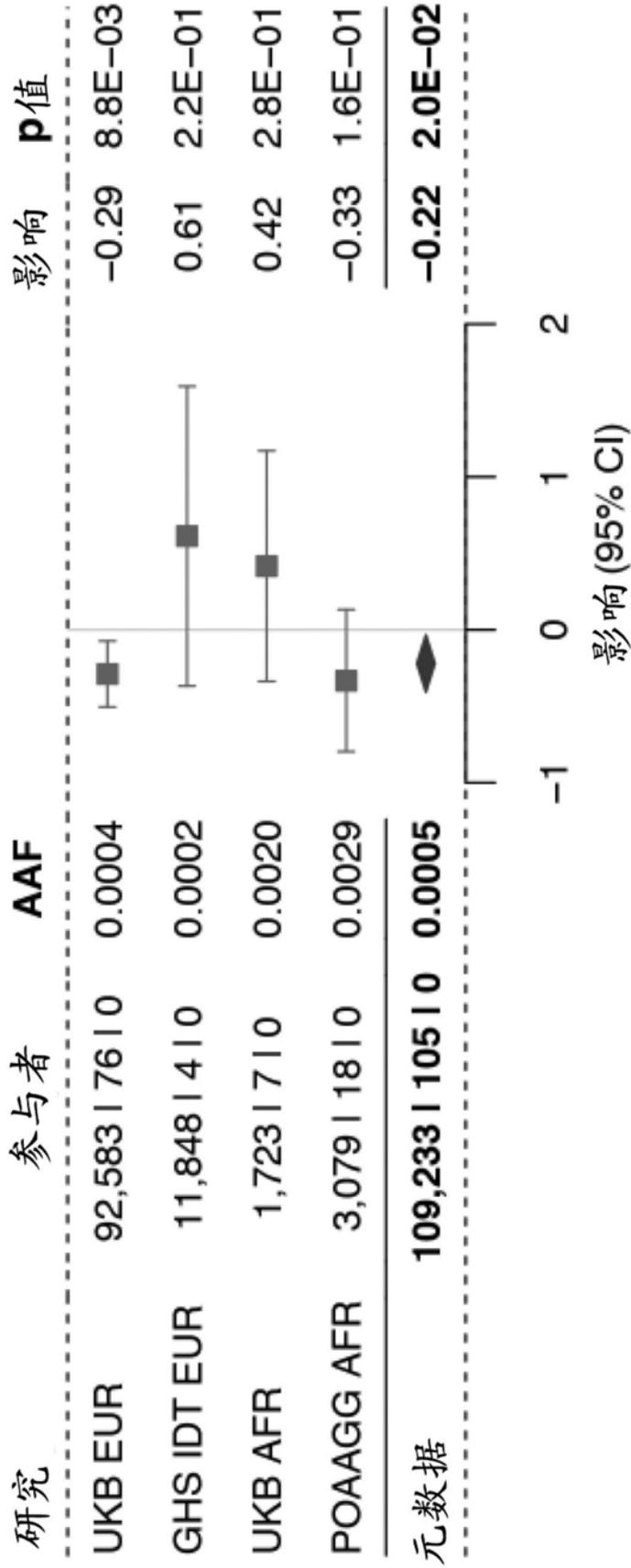


图7C

B. 针对青光眼的 ANGPTL7 pLOF 变体 (Arg177* 和 Trp188*) 元分析

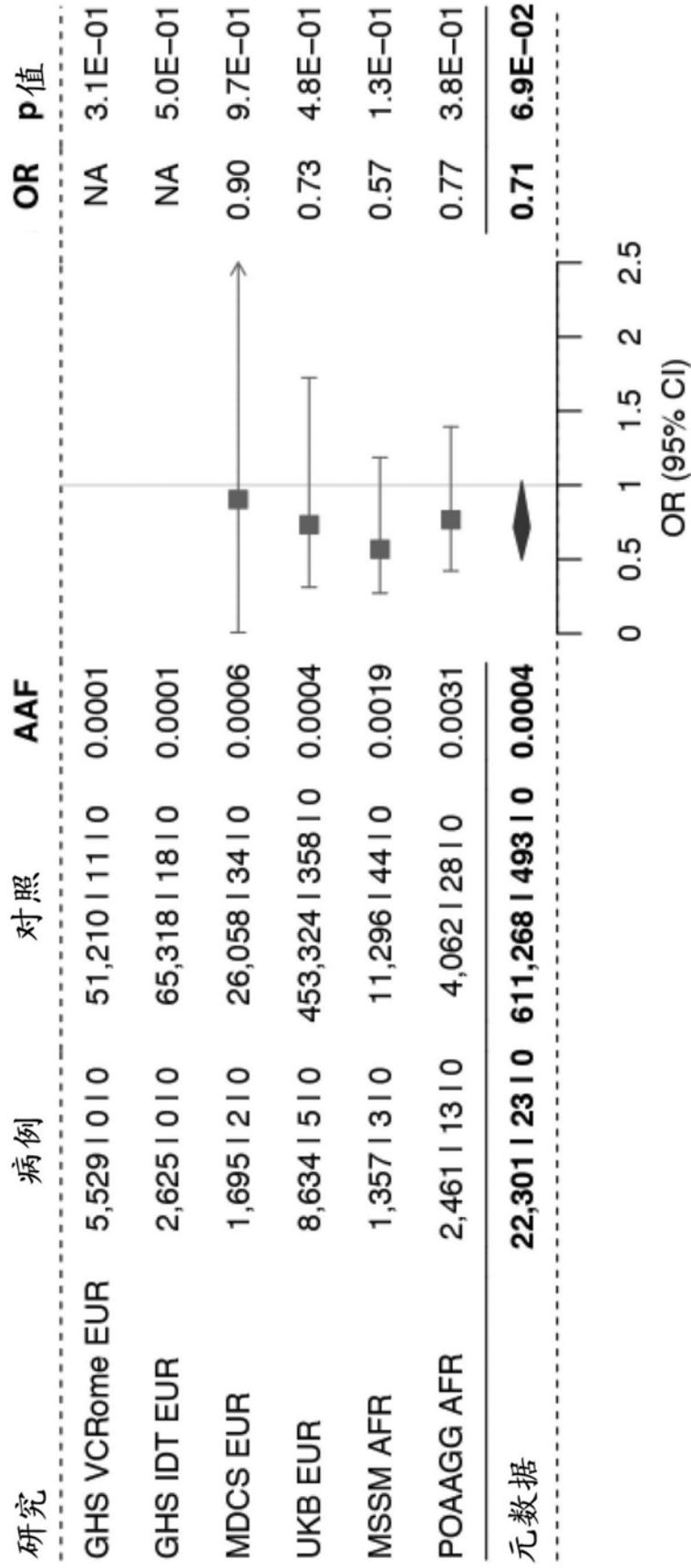


图7D

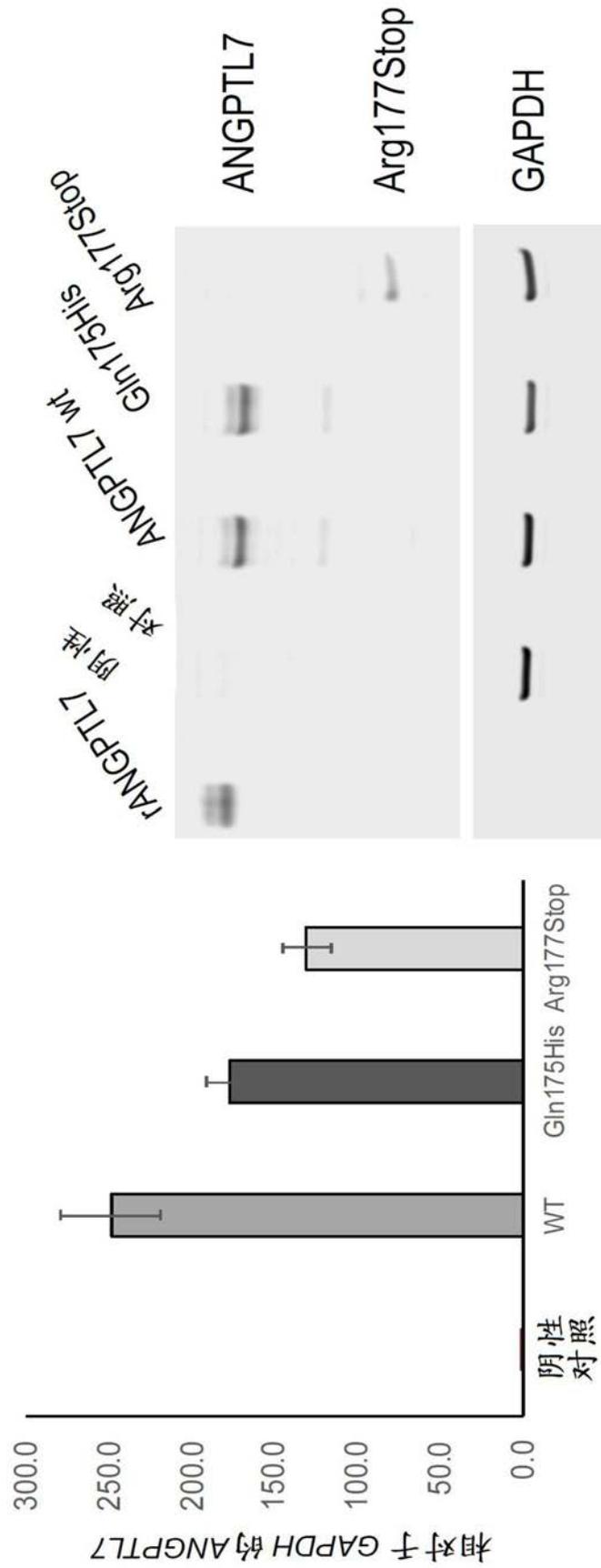


图8A

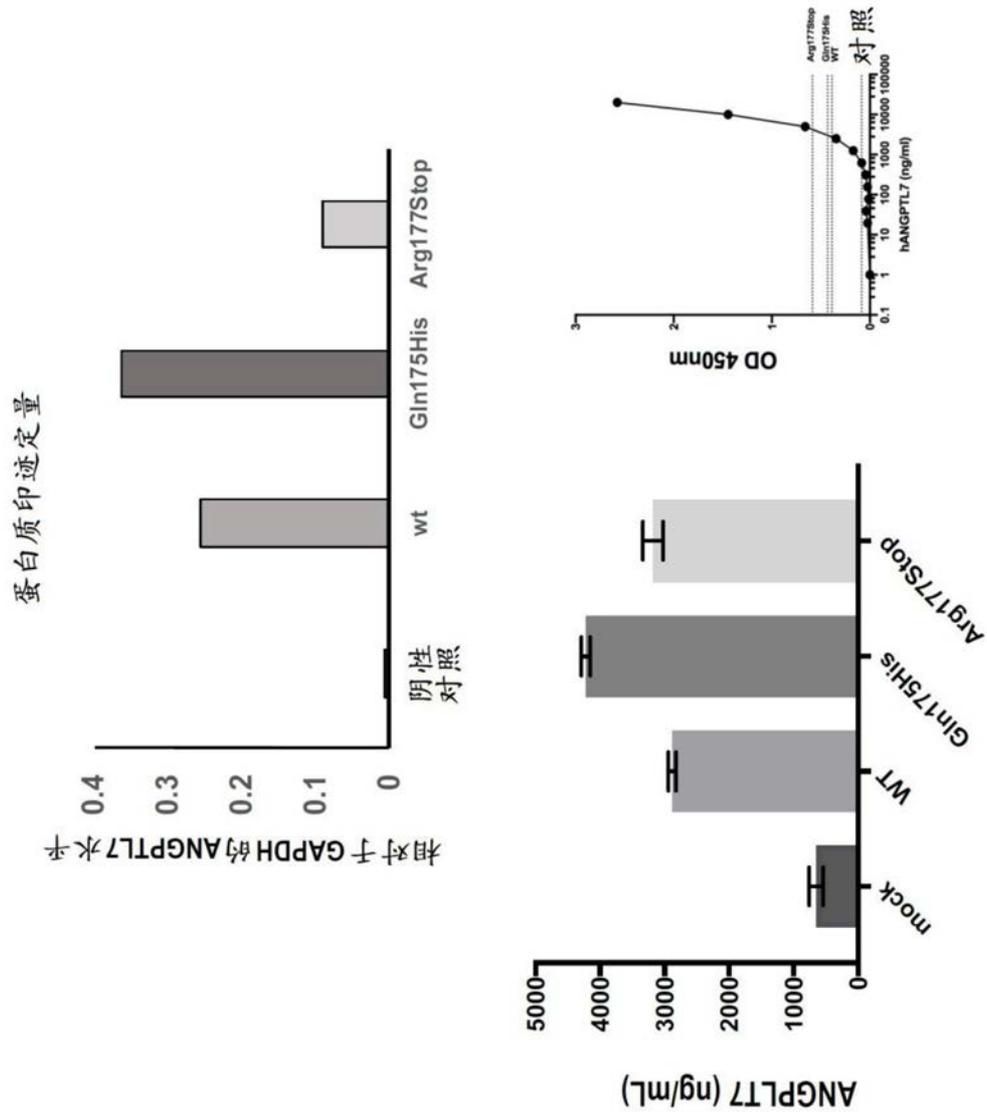


图8B

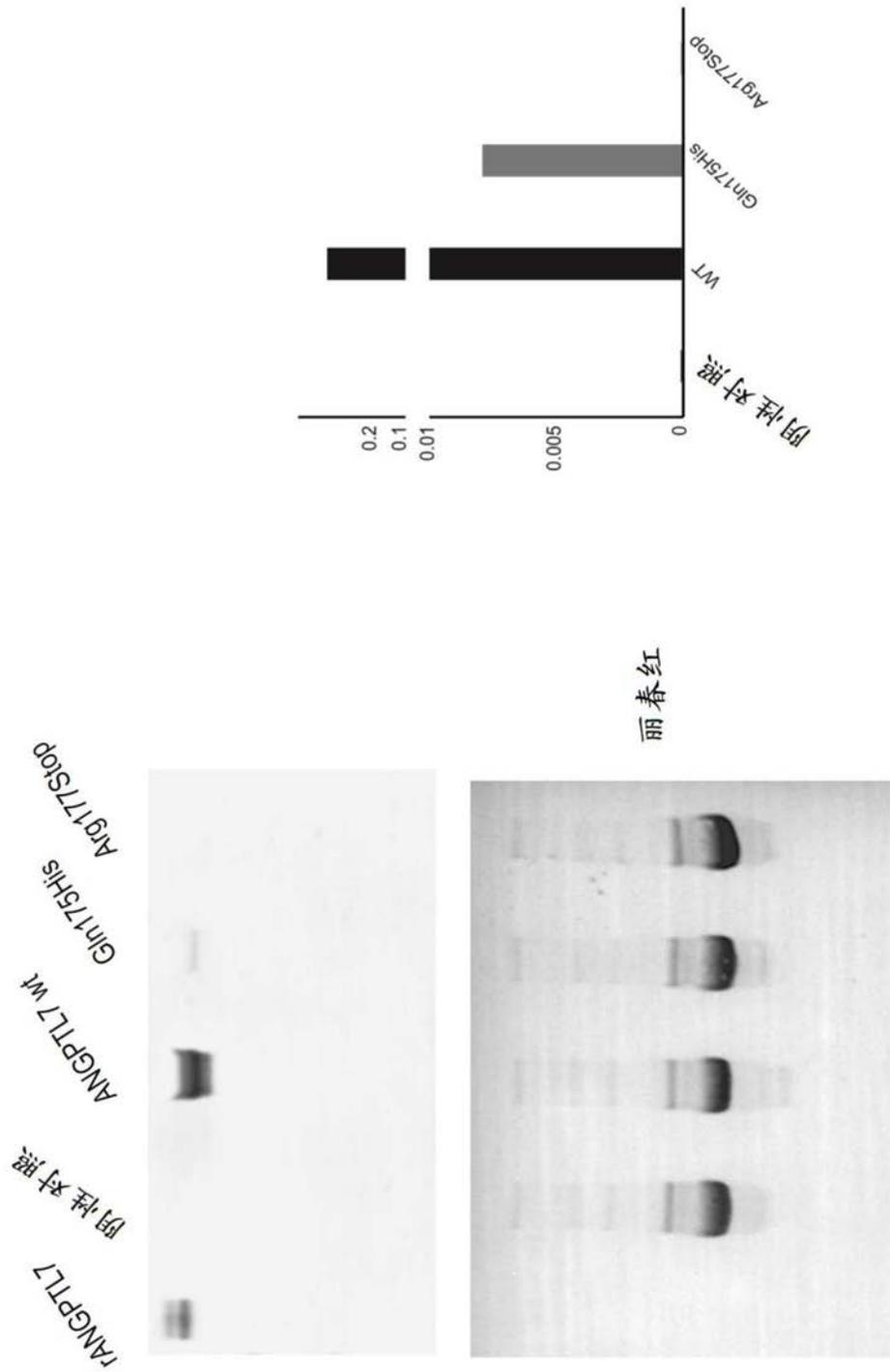


图8C

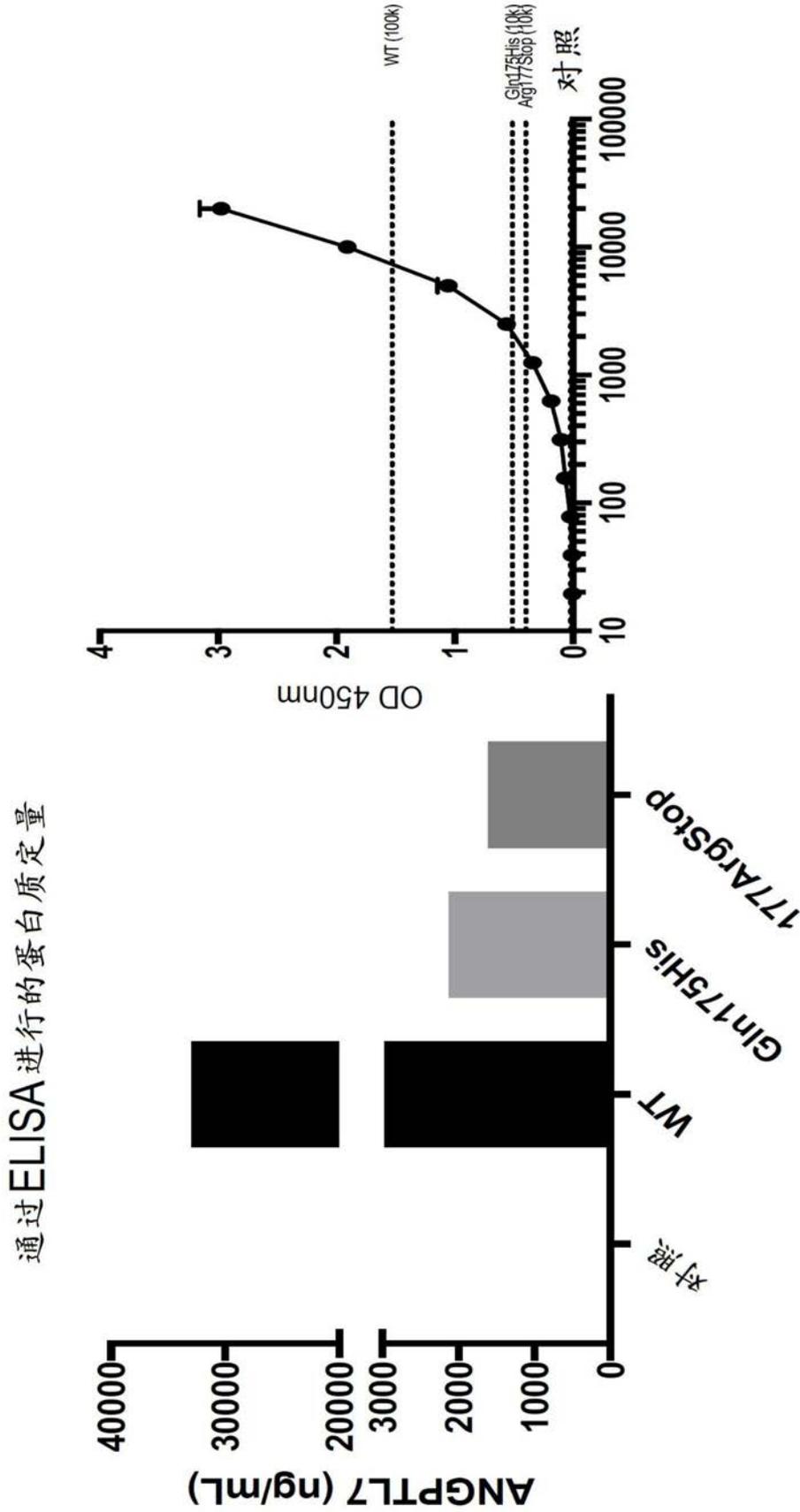


图8D

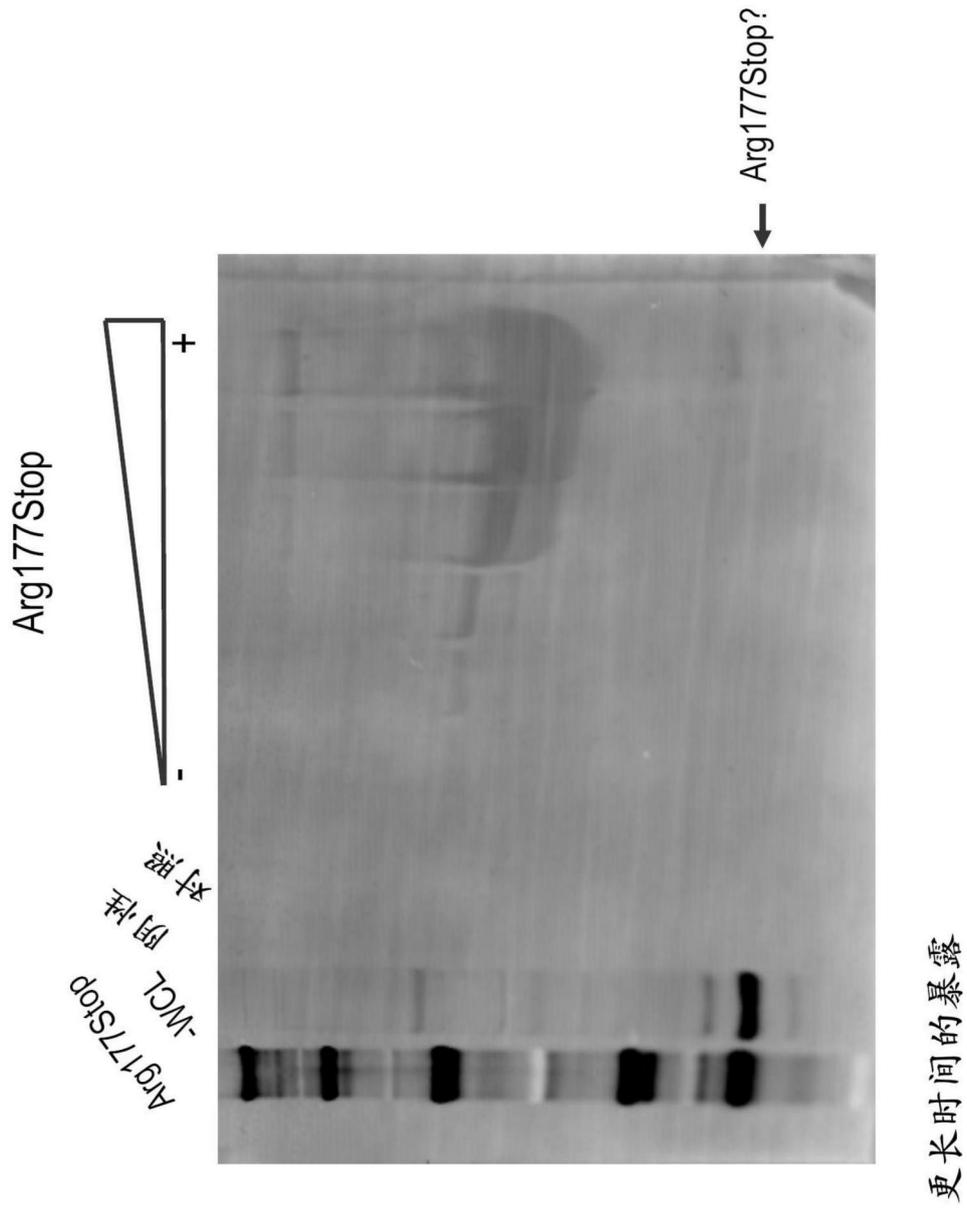


图8E

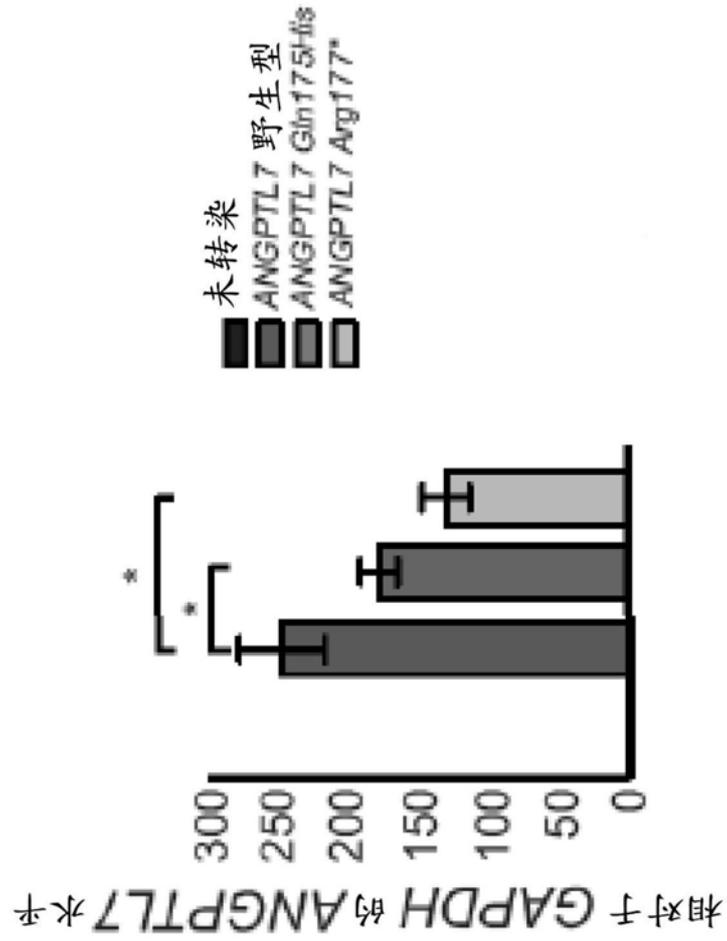


图9A

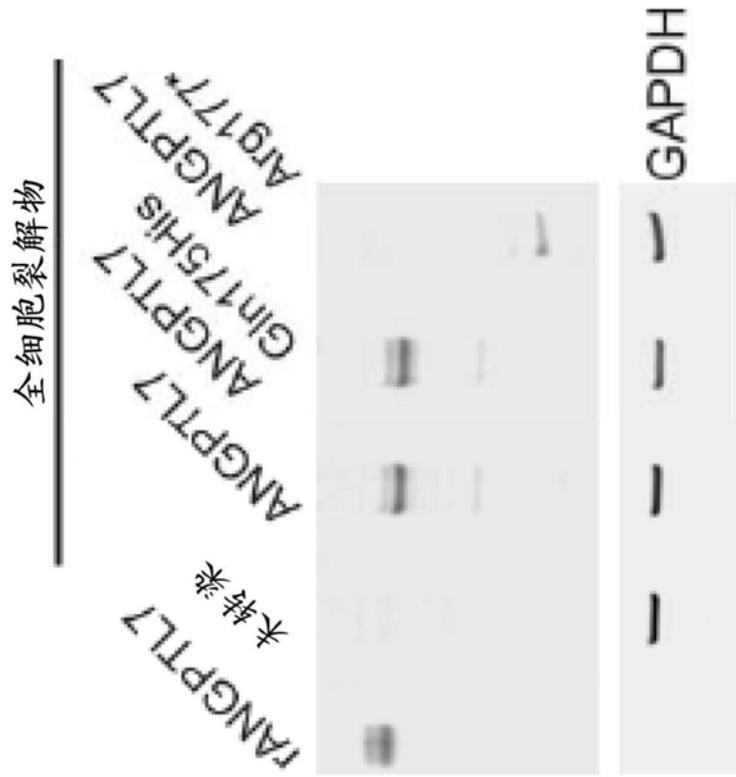


图9B

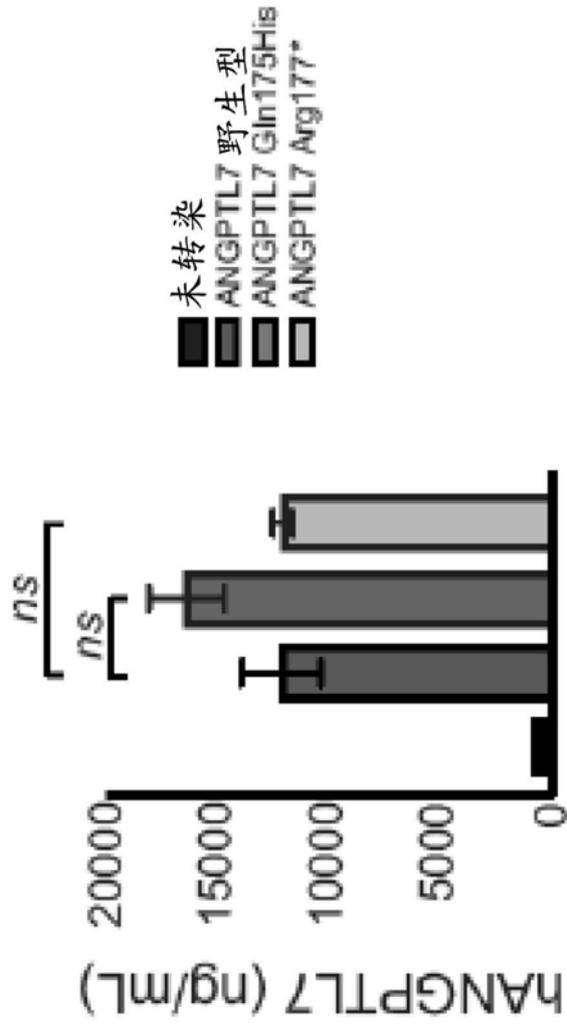


图9C

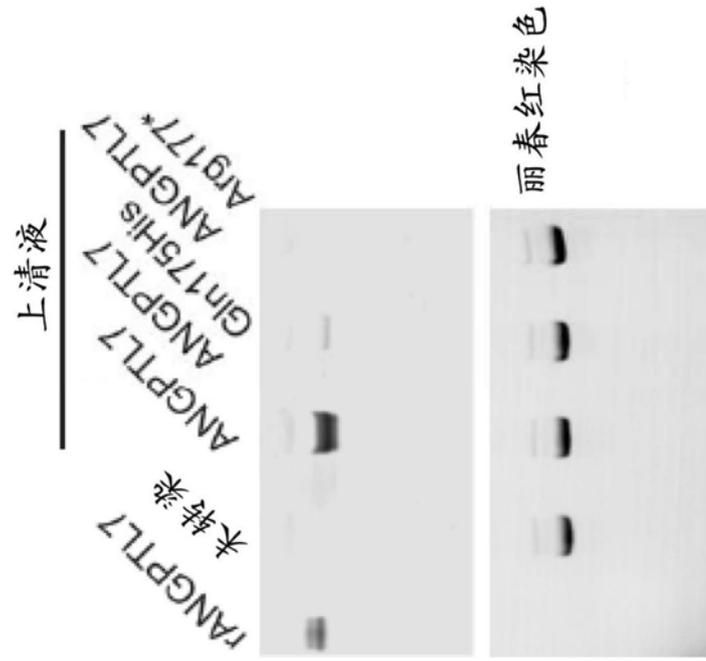


图9D

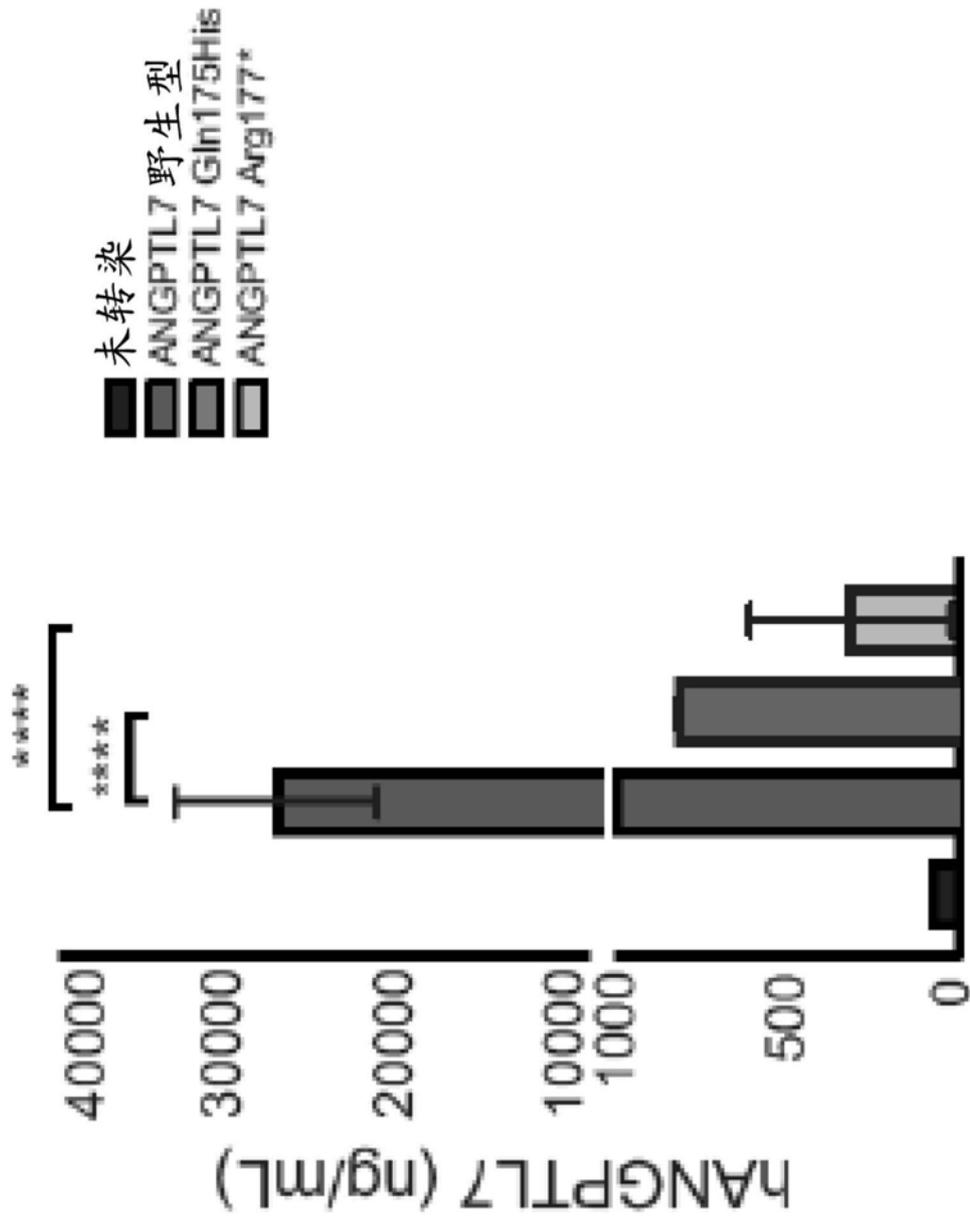


图9E