权 利 要 求 书

1、一种激活γ -珠蛋白基因表达的方法，该方法包括如下操作：通过基因编辑技术在γ -珠蛋白基因调控区的正义链或反义链人工引入 GATA 或 TATC 序列，使γ -珠蛋白基因的调控区形成包含 GATA 基序的增强子元件。

2、如权利要求 1 所述的方法，其中引入 GATA 或 TATC 序列通过删除序列、插入序列、序列突变，或者以上方式的组合来实现。

3、如权利要求 1 所述的方法，其中 GATA 基序为 WGATAR 序列，或者其对应的反义互补序列 YTATCW，其中 W 为 T 或 A，R 为 A 或 G，Y 为 T 或 C。

4、如权利要求 1 所述的方法，其中所述的增强子元件中进一步包含 NTG 基序或者 NAG 基序，或者其对应的反义互补序列，其中 N 为 A、G、C 或 T。

5、如权利要求 4 所述的方法，其中所述 GATA 基序与 NTG 基序或 NAG 基序的距离是 7 至 8 个碱基，且所述 NTG 基序或 NAG 基序位于所述 GATA 基序上游。

6、一种用于基因编辑的 ssODN，所述 ssODN 中含有 GATA 或 TATC 序列。

7、如权利要求 6 所述的 ssODN，其中所述 ssODN 中包含 5′ 同源臂、替换序列、3′ 同源臂。

8、如权利要求 7 所述的 ssODN，其中所述 ssODN 的 5′ 同源臂和 3′ 同源臂是对称的，或者是非对称的，5′ 同源臂和 3′ 同源臂的长度为 20 至 300 nt。

9、如权利要求 7 所述的 ssODN，其中所述 ssODN 的 5′ 同源臂或 3′ 同源臂选自拟编辑区域 DNA 的正义链或者是反义链。

10、如权利要求 7 所述的 ssODN，其中所述 ssODN 中替换序列的碱基数量为 0-6 个。

11、如权利要求 7 所述的 ssODN，其中所述 ssODN 中 5′ 同源臂的 3′ 末端与 3′ 同源臂的 5′ 末端相距 0-20 个碱基。

12、如权利要求 6 所述的 ssODN，其中所述 ssODN 包含选自 SEQ ID NO:4 至 SEQ ID NO:7，SEQ ID NO:9 至 SEQ ID NO:22，SEQ ID NO:24，SEQ ID NO:26，SEQ ID NO:28 至 SEQ ID NO:31 所示序列，或者其反义互补序列。

13、如权利要求 6 所述的 ssODN，其中所述 ssODN 包含选自 SEQ ID NO:40 至 SEQ ID NO:65 所示序列，或者其反义互补序列。

14、如权利要求 6 所述的 ssODN，其中所述 ssODN 进行了化学修饰，其 5′ 和 3′ 端是硫代磷酸修饰的核苷酸。

15、一种 sgRNA，所述 sgRNA 包含指导序列，所述指导序列与位于 HBG1 或 HBG2 调控区域内的 DNA 正义链或者反义链部分或者完全互补。

16、如权利要求 15 所述的 sgRNA，所述 HBG1 调控区域的序列如 SEQ ID NO：1 所示。

17、如权利要求 15 所述的 sgRNA，所述 HBG2 调控区域的序列如 SEQ ID NO：2 所示。

18、如权利要求 15 所述的 sgRNA，所述 sgRNA 分子的指导 RNA 序列对应的 DNA 序列与选自 SEQ ID NO：32 至 SEQ ID NO：39 所示序列部分或者完全相同。

19、如权利要求 15 所述的 sgRNA，所述 sgRNA 为选自 SEQ ID NO：69 至 SEQ ID NO：76 所示序列中的任一种或多种。

20、一种用于基因编辑的组合物，所述组合物包含权利要求 6 至 14 任一项所述的 ssODN，以及靶向 HBG1 或 HBG2 基因调控区的基因编辑系统。

21、如权利要求 20 所述的组合物，所述基因编辑系统是 CRISPR-Cas 编辑系统、TALEN 编辑系统、ZFN 编辑系统。

22、如权利要求 21 所述的组合物，所述 CRISPR-Cas 编辑系统是 CRISPR-Cas9、CRISPR-Cas12 系统。

23、如权利要求 21 所述的组合物，所述组合物中 CRISPR-Cas 编辑系统是指导 RNA 以及 Cas 蛋白组成的核糖核蛋白复合物。

24、如权利要求 21 所述的组合物，所述组合物中 CRISPR-Cas 编辑系统是编码 Cas 蛋白的 mRNA 以及 gRNA 组成的 RNA 复合物。

25、如权利要求 21 所述的组合物，所述组合物中 CRISPR-Cas 编辑系统是表达 Cas 蛋白及 gRNA 的质粒。

26、如权利要求 20 所述的组合物，所述组合物中包含权利要求 15 至 19 任一项所述的 sgRNA，所述 sgRNA 是化学合成的，或者体外转录的。

27、一种激活γ -珠蛋白基因的试剂盒，其特征在于，包括：

(1) 如权利要求 6-14 任一项所述的 ssODN。

(2) 如权利要求 15-19 任一项所述的 sgRNA。

(3) 表达 Cas9 或 Cas12 蛋白的载体，Cas9 或 Cas12 蛋白，Cas9 或 Cas12 蛋白对应的 mRNA 中的至少一种。

28、一种造血干细胞，其特征在于，其通过采用电转方法将如权利要求 20-26 任一项所述的组合物转入造血干细胞中而得到。

29、如权利要求 6-14 任一项所述的 ssODN、权利要求 15-19 任一项所述的 sgRNA、权利要求 20-26 任一项所述的组合物、权利要求 27 所述的试剂盒，权利要求 28 所述的造血干细胞在制备用于治疗 β-地中海贫血或者镰刀型贫血症的细胞或药物中的用途。