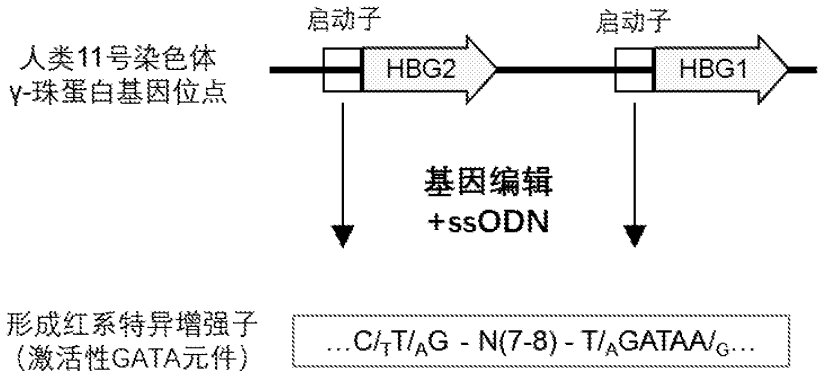
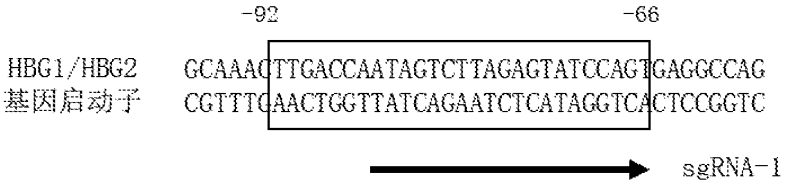

人类11号染色体
γ-珠蛋白基因位点
启动子
HBG2
启动子
HBG1
基因编辑
+ssODN
形成红系特异增强子
（激活性GATA元件）
…C/TT/AG - N(7-8) - T/AGATAA/G…

图 1


-92
-66
HBG1/HBG2
基因启动子
GCAAACTTGACCAATAGTCTTAGAGTATCCAGTGAGGCCAG
CGTTTGAACTGGTTATCAGAATCTCATAGGTCACTCCGGTC
sgRNA-1

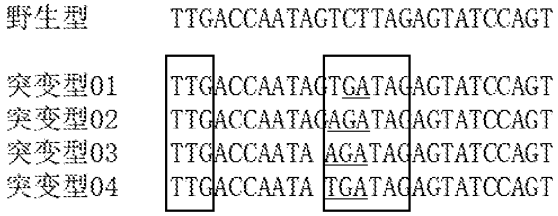
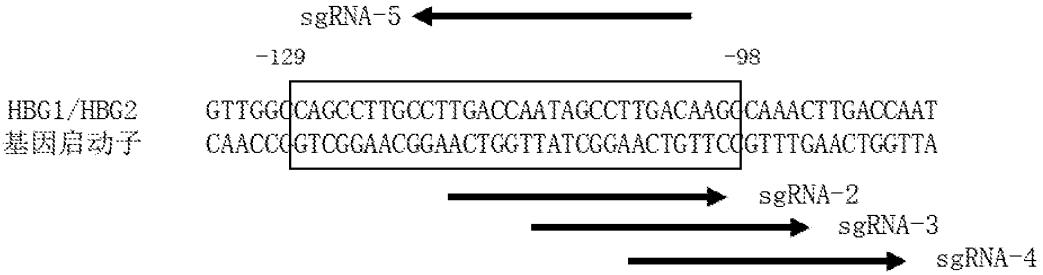

野生型 TTGACCAATAGTCTTAGAGTATCCAGT
突变型01 TTGACCAATAGTGATAGAGTATCCAGT
突变型02 TTGACCAATAGAGATAGAGTATCCAGT
突变型03 TTGACCAATA AGATAGAGTATCCAGT
突变型04 TTGACCAATA TGATAGAGTATCCAGT

图 2A


sgRNA-5
-129
-98
HBG1/HBG2
基因启动子
GTTGGCCAGCCTTGCCTTGACCAATAGCCTTGACAAGGCAAACTTGACCAAT
CAACCGGTCGGAACGGAACTGGTTATCGGAACTGTTCCGTTTGAACTGGTTA
sgRNA-2
sgRNA-3
sgRNA-4

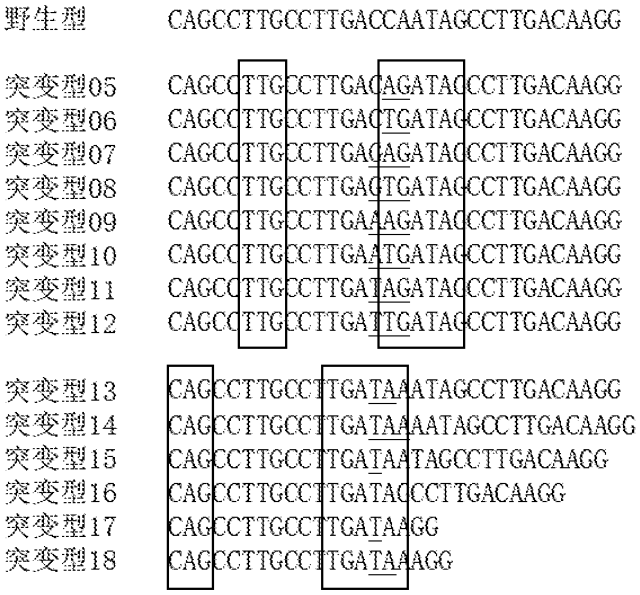

野生型 CAGCCTTGCCTTGACCAATAGCCTTGACAAGG
突变型05 CAGCCTTGCCTTGACAGATACCTTGACAAGG
突变型06 CAGCCTTGCCTTGACTGATACCTTGACAAGG
突变型07 CAGCCTTGCCTTGACAGATACCTTGACAAGG
突变型08 CAGCCTTGCCTTGACTGATACCTTGACAAGG
突变型09 CAGCCTTGCCTTGAAAGATACCTTGACAAGG
突变型10 CAGCCTTGCCTTGAATGATACCTTGACAAGG
突变型11 CAGCCTTGCCTTGATAGATACCTTGACAAGG
突变型12 CAGCCTTGCCTTGATTGATACCTTGACAAGG
突变型13 CAGCCTTGCCTTGATAAATAGCCTTGACAAGG
突变型14 CAGCCTTGCCTTGATAAAATAGCCTTGACAAGG
突变型15 CAGCCTTGCCTTGATAATAGCCTTGACAAGG
突变型16 CAGCCTTGCCTTGATACCTTGACAAGG
突变型17 CAGCCTTGCCTTGATAAGG
突变型18 CAGCCTTGCCTTGATAAAGG

图 2B


sgRNA-6
-175
-153
HBG1/HBG2
基因启动子
CAATGCAAATATCTGTCTGAAACGGTCCCTGGCTAAACTCCA
GTTACGTTTATAGACAGACTTTGCCAGGGACCGATTTGAGGT

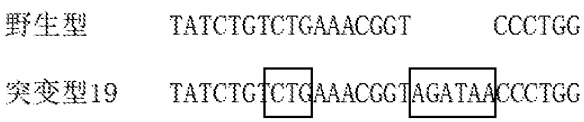

野生型 TATCTGTCTGAAACGGT CCCTGG
突变型19 TATCTGTCTGAAACGGTAGATAACCCTGG

图 2C

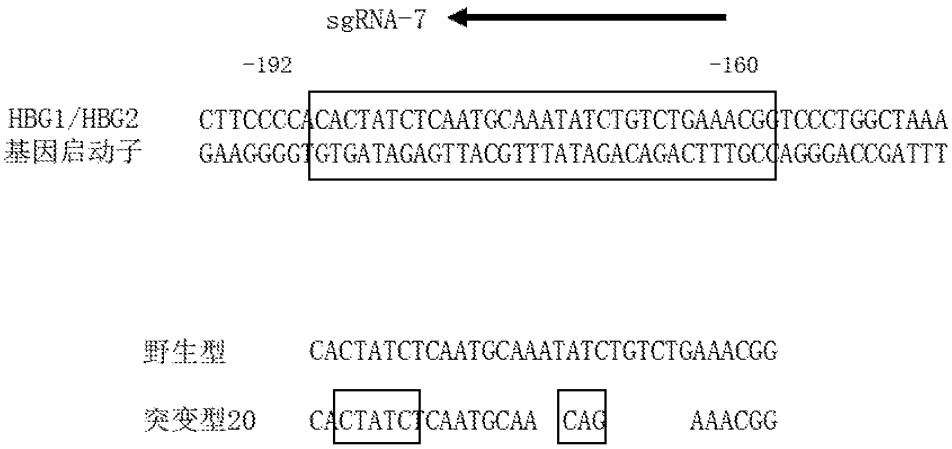

sgRNA-7
-192
-160
HBG1/HBG2
基因启动子
CTTCCCCACACTATCTCAATGCAAATATCTGTCTGAAACGGTCCCTGGCTAAA
GAAGGGGTGTGATAGAGTTACGTTTATAGACAGACTTTGCCAGGGACCGATTT
野生型
CACTATCTCAATGCAAATATCTGTCTGAAACGG
突变型20
CACTATCTCAATGCAA
CAG
AAACGG

图 2D

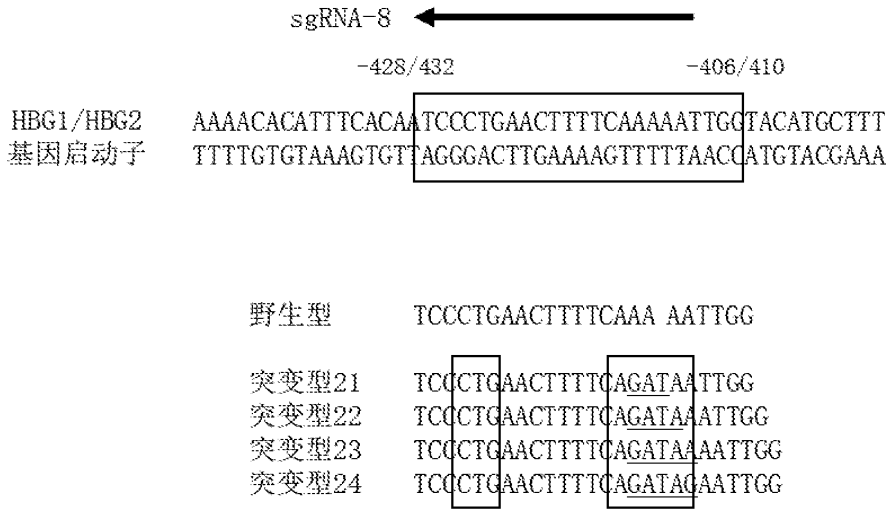

sgRNA-8
-428/432
-406/410
HBG1/HBG2
基因启动子
AAAACACATTTCACAATCCCTGAACTTTTCAAAAATTGGTACATGCTTT
TTTTGTGTAAAGTGTTAGGGACTTGAAAAGTTTTTAACCATGTACGAAA
野生型
TCCCTGAACTTTTCAAA AATTGG
突变型21
TCCCTGAACTTTTCAGATAATTGG
突变型22
TCCCTGAACTTTTCAGATAAATTGG
突变型23
TCCCTGAACTTTTCAGATAAAATTGG
突变型24
TCCCTGAACTTTTCAGATAGAATTGG

图 2E

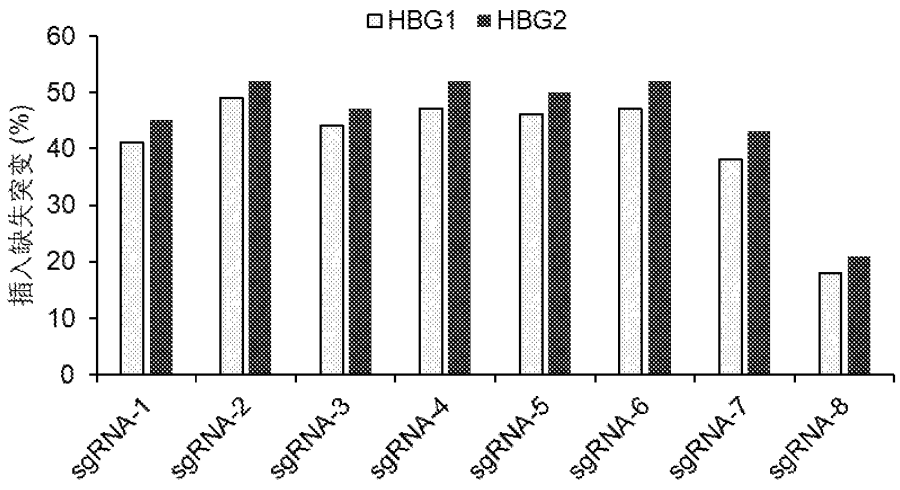

HBG1
HBG2
插入缺失突变 (%)
60
50
40
30
20
10
0
sgRNA-1
sgRNA-2
sgRNA-3
sgRNA-4
sgRNA-5
sgRNA-6
sgRNA-7
sgRNA-8

图 3

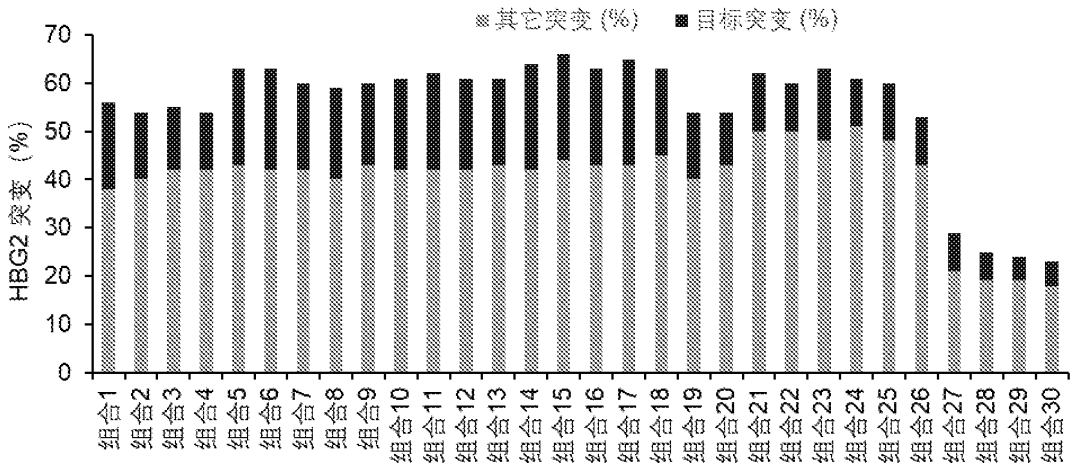

其它突变 (%)
目标突变 (%)
HBG2 突变 (%)
70
60
50
40
30
20
10
0
组合1
组合2
组合3
组合4
组合5
组合6
组合7
组合8
组合9
组合10
组合11
组合12
组合13
组合14
组合15
组合16
组合17
组合18
组合19
组合20
组合21
组合22
组合23
组合24
组合25
组合26
组合27
组合28
组合29
组合30

图 4

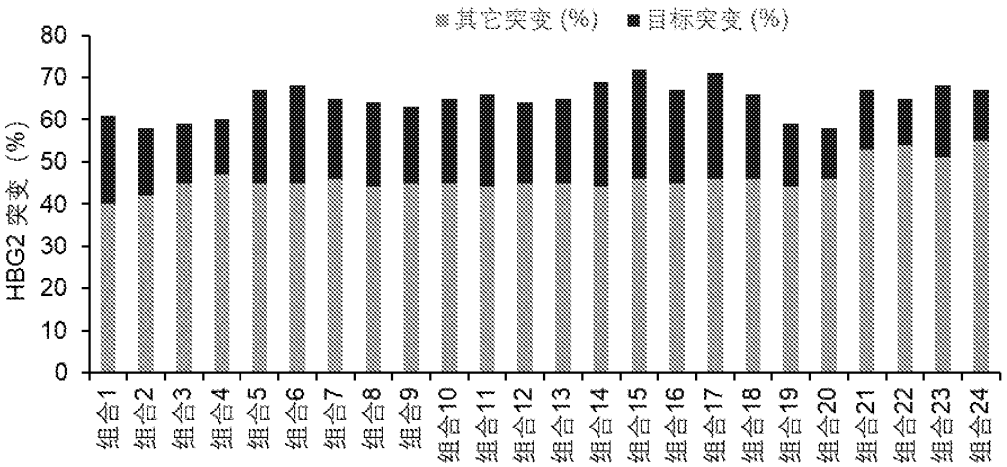

其它突变 (%)
目标突变 (%)
HBG2 突变 (%)
80
70
60
50
40
30
20
10
0
组合1
组合2
组合3
组合4
组合5
组合6
组合7
组合8
组合9
组合10
组合11
组合12
组合13
组合14
组合15
组合16
组合17
组合18
组合19
组合20
组合21
组合22
组合23
组合24

图 5

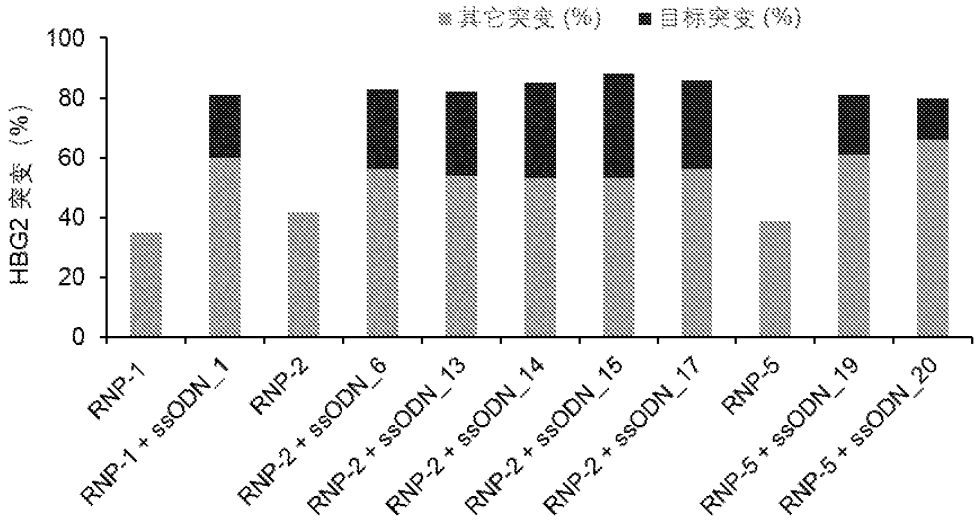

其它突变 (%)
目标突变 (%)
HBG2 突变 (%)
100
80
60
40
20
0
RNP-1
RNP-1 + ssODN_1
RNP-2
RNP-2 + ssODN_6
RNP-2 + ssODN_13
RNP-2 + ssODN_14
RNP-2 + ssODN_15
RNP-2 + ssODN_17
RNP-5
RNP-5 + ssODN_19
RNP-5 + ssODN_20

图 6

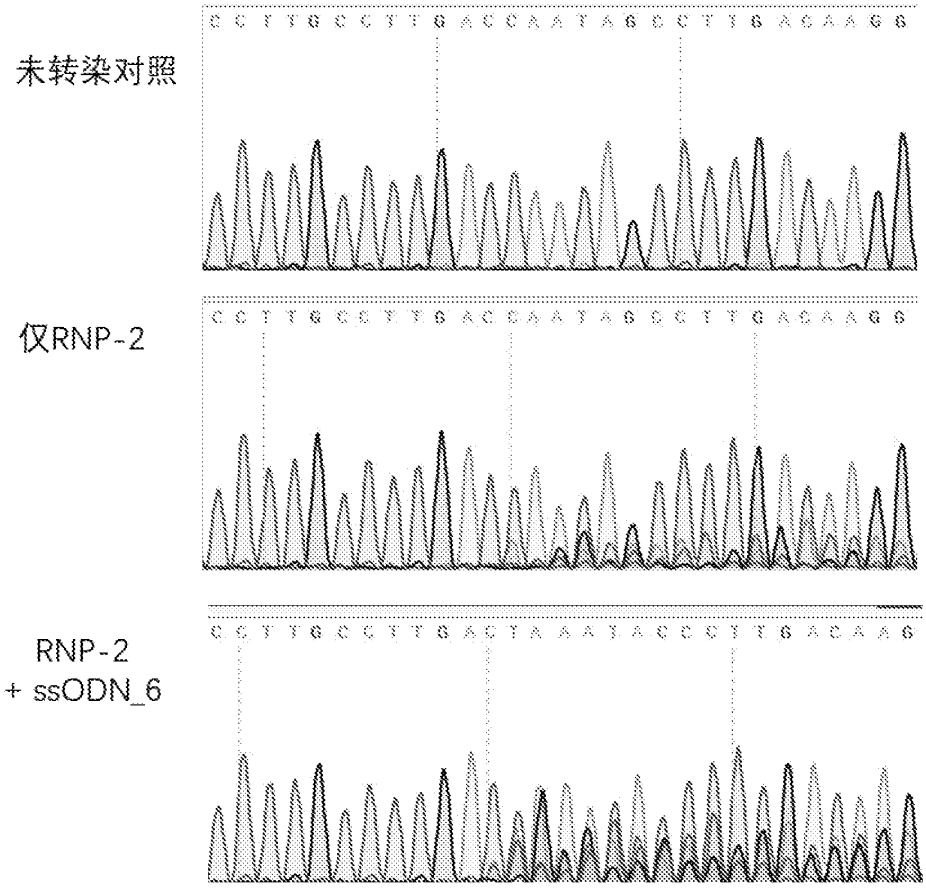
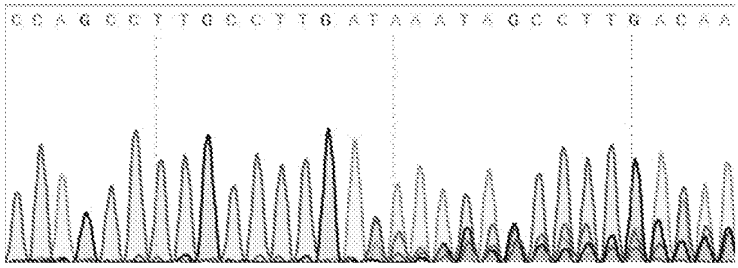
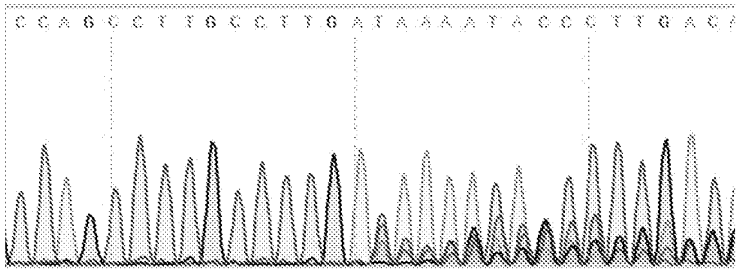


图 7A

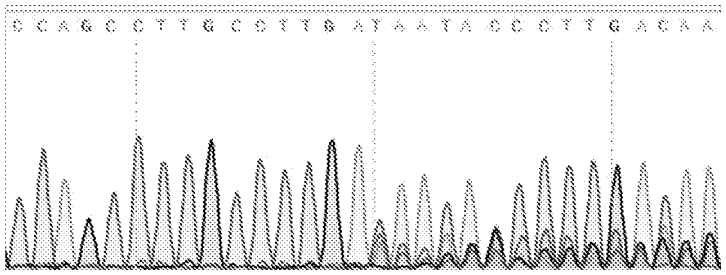
RNP-2
+ ssODN_13



RNP-2
+ ssODN_14



RNP-2
+ ssODN_15



RNP-2
+ ssODN_17

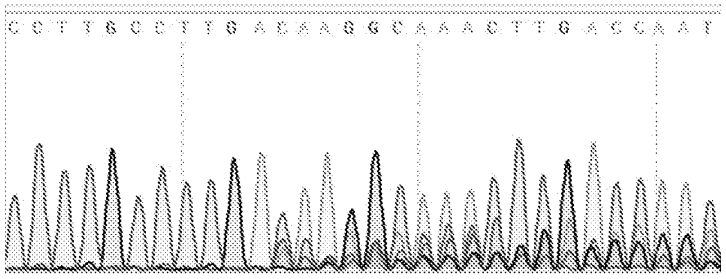


图 7B

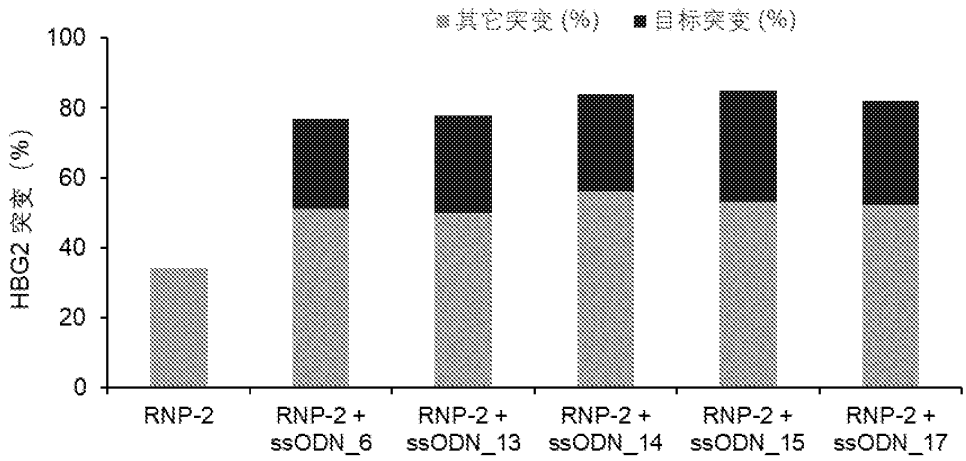

其它突变 (%)
目标突变 (%)
HBG2 突变 (%)
100
80
60
40
20
0
RNP-2
RNP-2 + ssODN_6
RNP-2 + ssODN_13
RNP-2 + ssODN_14
RNP-2 + ssODN_15
RNP-2 + ssODN_17

图 7C

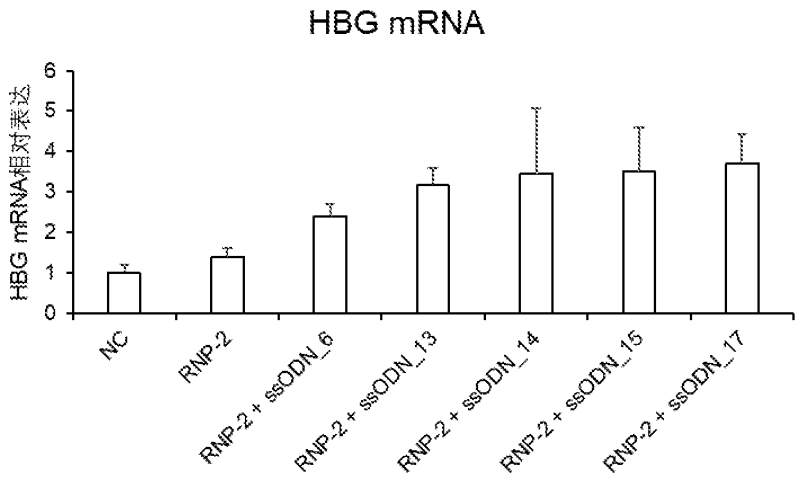

HBG mRNA
HBG mRNA相对表达
6
5
4
3
2
1
0
NC
RNP-2
RNP-2 + ssODN_6
RNP-2 + ssODN_13
RNP-2 + ssODN_14
RNP-2 + ssODN_15
RNP-2 + ssODN_17

图 8

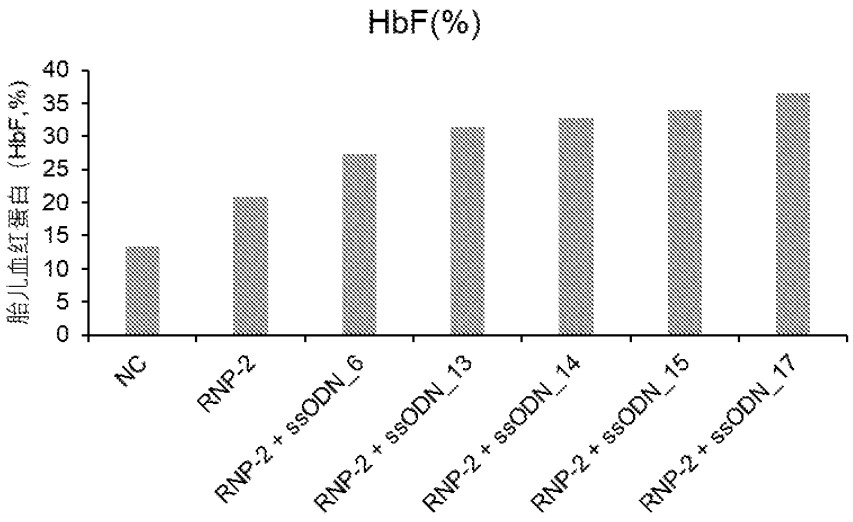

HbF(%)
胎儿血红蛋白（HbF,%）
40
35
30
25
20
15
10
5
0
NC
RNP-2
RNP-2 + ssODN_6
RNP-2 + ssODN_13
RNP-2 + ssODN_14
RNP-2 + ssODN_15
RNP-2 + ssODN_17

图 9