

权利要求书

1. 一种基于 LEAPER 技术靶向编辑细胞中靶标 RNA 的方法，其中所述靶标 RNA 包含含有鸟苷（G）到腺苷（A）突变位点（靶标腺苷）的 α -L-艾杜糖醛酸酶（ α -L-iduronidase, IDUA）的基因转录本序列，该方法包括：
5 将 arRNA 或包含所述 arRNA 编码序列的构建体导入所述细胞中，其中所述 arRNA 包含与所述靶标 RNA 杂交的互补 RNA 序列，并且其中所述 arRNA 与所述靶标 RNA 杂交后能够招募作用于 RNA 的腺苷脱氨酶（ADAR）以使靶标 RNA 中的靶标腺苷脱氨基。
- 10 2. 根据权利要求 1 的方法，其中所述 arRNA 上与靶标腺苷相对的核苷（靶向核苷）为胞苷（C）、腺苷（A）或尿苷（U）。
3. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中所述靶标腺苷与其 5'最近邻核苷和 3'最近邻核苷组成靶标三联体，该靶标三联体为 5'-UAG-3'。
4. 根据权利要求 1-3 任一项的方法，其中所述靶向核苷的 5'最近邻核
15 苷为 C、G 或 U。
5. 根据权利要求 1-4 任一项的方法，其中所述靶向核苷的 3'最近邻核苷为 A。
6. 根据权利要求 1-5 任一项的方法，其中所述靶向核苷与其 5'最近邻核苷和 3'最近邻核苷组成靶向三联体，该靶向三联体为 5'-CCA-3'。
- 20 7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的方法，其中所述 arRNA 长度为选自 61nt-121nt 中的任一整数个 nt。
8. 根据权利要求 1-7 任一项的方法，其中所述 arRNA 的靶向核苷距离所述 arRNA 的 3'末端的距离小于所述靶向核苷距离所述 arRNA 的 5'末端的距离。
- 25 9. 根据权利要求 1-8 中任一项的方法，其中所述 arRNA 的靶向核苷距离其 3'末端为选自 9nt-60nt 中的任一整数个 nt。
10. 根据权利要求 1-9 中任一项的方法，其中所述 arRNA 的靶向核苷距离其 5'末端为选自 25nt-60nt 中的任一整数个 nt。
11. 根据权利要求 1-10 中任一项的方法，其中所述 arRNA 选自下述任

一长度特征的 arRNA:

- 55nt-c-35nt、55nt-c-25nt、55nt-c-24nt、55nt-c-21nt、55nt-c-20nt、
55nt-c-19nt、55nt-c-18nt、55nt-c-17nt、55nt-c-16nt、55nt-c-15nt、55nt-c-14nt、
55nt-c-13nt、55nt-c-12nt、55nt-c-11nt、55nt-c-10nt、55nt-c-9nt、50nt-c-20nt、
5 50nt-c-15nt 或 45nt-c-20nt, 其中 C 为 arRNA 中与靶标腺苷相对的靶向核苷,
arRNA 的方向为 5' 至 3' 的方向。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项的方法, 其中所述 arRNA 选自下述任一长度特征的 arRNA: 55nt-c-20nt、55nt-c-15nt、55nt-c-14nt。

13. 根据权利要求 1-12 中任一项的方法, 其中所述 arRNA 包含一种或
10 多种化学修饰。

14. 根据权利要求 13 的方法, 其中所述化学修饰选自如下的一种或多种:

2'-O-甲基化修饰、核苷酸间连接的硫代磷酸酯修饰、脱氧核糖核苷替代修饰、LNA 修饰、2'-O-(2-甲氧乙基)修饰。

- 15 15. 根据权利要求 13 或 14 的方法, 其中所述化学修饰选自如下的一种或多种:

- 1) 前 2、3、4 或 5 个核苷酸的 2'-O-甲基化修饰;
- 2) 后 2、3、4、或 5 个核苷酸的 2'-O-甲基化修饰;
- 3) 除靶向三联体以外全部胞苷的 2'-O-甲基化修饰;
- 20 4) 前 2、3 或 4 个核苷酸的 2'-O-(2-甲氧乙基)修饰;
- 5) 后 2、3 或 4 个核苷酸的 2'-O-(2-甲氧乙基)修饰;
- 6) 前 2、3 或 4 个核苷酸的脱氧核糖核苷替代修饰;
- 7) 后 2、3 或 4 个核苷酸的脱氧核糖核苷替代修饰;
- 8) 前 1、2、3、4 或 5 个核苷酸间连接的硫代磷酸酯修饰;
- 25 9) 后 1、2、3、4、或 5 个核苷酸间连接的硫代磷酸酯修饰;
- 10) 除靶向三联体各核苷酸 5' 或 3' 最近邻核苷酸间连接中的一个或多个不做硫代磷酸酯修饰以外, 所有核苷酸间连接的硫代磷酸酯修饰; 和
- 11) 除靶向三联体各核苷酸 5' 或 3' 最近邻核苷酸间连接中的一个或多个不做硫代磷酸酯修饰以外, 每间隔 1 个、2 个、3 个、或 4 个核苷酸的

核苷酸间连接的硫代磷酸酯修饰。

16. 根据权利要求 13-15 中任一项的方法, 所述 arRNA 包含选自下组任一种的化学修饰:

CM0: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸分别经 2'-O-甲基化修饰, 并且前 3 个和后 3 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰;

CM1: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸分别经 2'-O-甲基化修饰, 前 3 个和后 3 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰; 并且序列中全部 U 均经 2'-O-甲基化修饰;

CM2: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸分别经 2'-O-甲基化修饰, 前 3 个和后 3 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰; 并且靶向核苷的 3'最近邻核苷经 2'-O-甲基化修饰;

CM3: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸分别经 2'-O-甲基化修饰, 前 3 个和后 3 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰; 并且靶向核苷的 5'最近邻核苷经 2'-O-甲基化修饰;

CM4: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸分别经 2'-O-甲基化修饰, 前 3 个和后 3 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰; 并且靶向三联体中的三个碱基与各自的 3'最近邻核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰;

CM6: 序列前 5 个和后 5 个核苷酸分别被 2'-O-甲基化修饰, 并且前 5 个和后 5 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰;

CM148: 序列前 4 个和后 4 个核苷酸分别经 2'-O-(2-甲氧乙基)修饰, 前 3 个和后 4 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰, 且所有 U 均经 2'-O-Me 修饰;

CM149: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸分别经 2'-O-(2-甲氧乙基)修饰, 前 2 个和后 3 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰, 且所有 U 均经 2'-O-Me 修饰;

CM150: 序列前 2 个和后 2 个核苷酸分别经 2'-O-(2-甲氧乙基)修饰, 第 1 个和后 2 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰, 且所有 U 均经 2'-O-Me 修饰;

CM151: 序列前 4 个和后 4 个核苷酸分别经 LNA 修饰, 前 3 个和后 4

个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰，且所有尿苷均经 2'-O-Me 修饰；

CM152: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸分别经 LNA 修饰，前 2 个和后 3 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰，且所有尿苷均经 2'-O-Me 修饰；

CM153: 序列前 2 个和后 2 个核苷酸分别经 LNA 修饰，前 2 个和后 3 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰，且所有尿苷均经 2'-O-Me 修饰；

CM94: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸、序列中的全部 U 和除靶向三联体以外的全部 C 均被 2'-O-甲基化修饰，前 4 个和后 3 个核苷酸间连接均为硫代磷酸酯修饰，且从 5'末端第 4 个核苷酸间连接至 3'末端第 3 个核苷酸间连接中除靶向三联体中各核苷酸 5'最近邻核苷酸间连接不做硫代磷酸酯修饰以外，每隔一个核苷酸间连接经硫代磷酸酯修饰；

CM119: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸、序列中的全部 U 和除靶向三联体以外的全部 C 均被 2'-O-甲基化修饰，前 4 个和后 3 个核苷酸间连接均为硫代磷酸酯修饰；从 5'末端第 4 个核苷酸间连接至靶向核苷的 3'最近邻核苷酸间连接以及从 3'末端第 3 个核苷酸间连接至靶向核苷的 3'最近邻核苷酸，每隔一个核苷酸间连接经硫代磷酸酯修饰；并且靶标核苷经脱氧核糖核苷替代；

CM120: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸、序列中的全部 U 和除靶向三联体以外的全部 C 均被 2'-O-甲基化修饰，前 4 个和后 3 个核苷酸间连接均为硫代磷酸酯修饰；从 5'末端第 4 个核苷酸间连接至靶向核苷的 5'最近邻核苷酸间连接以及从 3'末端第 3 个核苷酸间连接至靶向核苷的 3'最近邻核苷酸间连接，每隔一个核苷酸间连接经硫代磷酸酯修饰；并且靶标核苷经脱氧核糖核苷替代；

CM123: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸、序列中的全部 U 和除靶向三联体以外的全部 C 均被 2'-O-甲基化修饰，前 4 个和后 3 个核苷酸间连接均为硫代磷酸酯修饰；从 5'末端第 4 个核苷酸间连接至靶向核苷的 3'最近邻核苷酸间连接以及从 3'末端第 3 个核苷酸间连接至靶向核苷的 3'最近邻核苷酸，每隔一个核苷酸间连接经硫代磷酸酯修饰；并且靶向三联体中的各核苷均经脱氧核糖核苷替代；

CM125: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸、序列中的全部 U 和除靶向三联

体以外的全部 C 均被 2'-O-甲基化修饰, 前 4 个和后 3 个核苷酸间连接及靶标核苷的 3'最近邻核苷酸间连接均为硫代磷酸酯修饰; 从 5'末端第 4 个核苷酸间连接至靶向核苷的 5'最近邻核苷酸的 5'最近邻核苷酸以及从 3'末端第 3 个核苷酸间连接至靶向核苷的 3'最近邻核苷酸, 每隔一个核苷酸间连接经硫代磷酸酯修饰; 并且靶向三联体中的各核苷均经脱氧核糖核苷替代。

17. 根据权利要求 1-16 中任一项的方法, 其中所述 arRNA 靶向的 G 到 A 的突变位点是赫勒氏综合征患者基因组中 NM_000203.4(IDUA)-c.1205G>A (p.Trp402Ter) 的突变位点, 或其相应的突变位点。

10 18. 根据权利要求 1-17 中任一项所述的方法, 其中所述 arRNA 包含选自以下的任一序列, 其中*表示硫代磷酸酯修饰, m 表示 2'-O-甲基化修饰, moe 表示 2'-O-(2-甲氧乙基)修饰, +表示 LNA 修饰, d 表示脱氧核糖核苷替代:

1)Gm*Am*Cm-G*Cm-Cm*Cm-A*Cm-Cm*G-Um*G-Um*G-G*Um-Um
15 *G-Cm*Um-G*Um-Cm*Cm-A*G-G*A-Cm*G-G*Um-Cm*Cm-Cm*G-G*Cm
-Cm*Um-G*Cm-G*A-Cm*A-Cm*Um-Um*Cm-G*G-Cm-C-C-A*G-A*G-Cm
*Um-G*Cm-Um*Cm-Cm*Um*Cm*Am (SEQ ID NO: 31)

2)Gm*Am*Cm-G*Cm-Cm*Cm-A*-Cm-Cm*G-Um*G-Um*G-G*Um-U
m*G-Cm*Um-G*Um-Cm*Cm-A*G-G*A-Cm*G-G*Um-Cm*Cm-Cm*G-G*C
20 m-Cm*Um-G*Cm-G*-A-Cm*A-Cm*Um-Um*Cm-G*G-Cm*Cd-Cd*Ad*-G-A
*G-Cm*Um-G*Cm-Um*Cm-Cm*Um*Cm*Am (SEQ ID NO: 31) ;

3)Gm*Am*Cm-G*Cm-Cm*Cm-A*Cm-Cm*G-Um*G-Um*G-G*Um-Um
*G-Cm*Um-G*Um-Cm*Cm-A*G-G*A-Cm*-G-G*Um-Cm*Cm-Cm*G-G*C
m-Cm*Um-G*-Cm-G*A-Cm*A-Cm*Um-Um*Cm-G*G-Cm-Cd-Cd*Ad*G-A*
25 G-Cm*Um-G*Cm-Um*Cm-Cm*Um*Cm*Am (SEQ ID NO: 31) ;

4)Gmoe*Amoe*Cmoe*Gmoe-C-C-C-A-C-C-G-Um-G-Um-G-G-Um-Um-G-C-Um-G-Um-C-C-A-G-G-A-C-G-G-Um-C-C-C-G-G-C-C-Um-GC-G-A-C-A-C-Um-Um-C-G-G-C-C-C-A-G-A-G-C-Um-G-C-Um-C*Cmoe*Umoe*Cmoe*Amoe (SEQ ID NO: 31) ; 或

5)G+*A+*C+*G+C-C-C-A-C-C-G-Um-G-Um-G-G-Um-Um-G-C-Um-G-Um-C-C-A-G-G-A-C-G-G-Um-C-C-C-G-G-C-C-Um-GC-G-A-C-A-C-Um-Um-C-G-G-C-C-C-A-G-A-G-C-Um-G-C-Um-C*C+*U+*C+*A+ (SEQ ID NO: 31)。

5 19. 根据权利要求 1-18 中任一项的方法, 其中所述 arRNA 通过选自如下的任一方法导入所述细胞: 电转染、脂质体转染、外泌体递送、或脂质-纳米颗粒递送(LNP)。

20. 根据权利要求 1-19 中任一项的方法, 其中所述 arRNA 单次导入细胞的量为 5-160nM。

10 21. 根据权利要求 1-20 中任一项的方法, 其中所述 arRNA 经多次导入所述细胞, 且两次导入间隔 ≤ 21 天。

22. 一种预防或治疗赫勒氏综合征的方法, 包括使用根据权利要求 1-21 中任一项所述的方法校正赫勒氏综合征的致病性 G>A 突变。

23. 一种工程化 arRNA, 该 arRNA 用于基于 LEAPER 技术靶向编辑细
15 胞中靶标 RNA, 其中, 所述靶标 RNA 包含含有鸟苷 (G) 到腺苷 (A) 突变位点 (靶标腺苷) 的 α -L-艾杜糖醛酸酶(α -L-iduronidase, IDUA)的基因转录本序列, 所述 arRNA 包含与所述靶标 RNA 杂交的互补 RNA 序列, 所述 arRNA 与所述靶标 RNA 杂交后能够招募作用于 RNA 的腺苷脱氨酶 (ADAR) 以使靶标 RNA 中的靶标腺苷脱氨基, 所述 arRNA 靶向的 G 到
20 A 的突变位点是赫勒氏综合征患者基因组中 NM_000203.4(IDUA)-c.1205G>A (p.Trp402Ter)的突变位点, 或其相应的突变位点。

24. 根据权利要求 23 的 arRNA, 其中所述 arRNA 选自下述任一长度特征的 arRNA:

25 55nt-c-35nt、55nt-c-25nt、55nt-c-24nt、55nt-c-21nt、55nt-c-20nt、55nt-c-19nt、55nt-c-18nt、55nt-c-17nt、55nt-c-16nt、55nt-c-15nt、55nt-c-14nt、55nt-c-13nt、55nt-c-12nt、55nt-c-11nt、55nt-c-10nt、55nt-c-9nt、50nt-c-20nt、50nt-c-15nt、45nt-c-20nt, 其中 C 为 arRNA 中与靶标腺苷相对的靶向核苷, arRNA 的方向为 5'至 3'的方向。

25. 根据权利要求 23 或 24 的 arRNA, 其中所述 arRNA 包含一种或多种化学修饰。

26. 根据权利要求 23-25 中任一项的 arRNA, 其中所述化学修饰选自如下的一种或多种:

- 5 2'-O-甲基化修饰、核苷酸间连接的硫代磷酸酯修饰、脱氧核糖核苷替代修饰、LNA 修饰、2'-O-(2-甲氧乙基)修饰。

27. 根据权利要求 23-26 中任一项的 arRNA, 其中所述化学修饰选自如下的一种或多种:

- 10 1) 前 2、3、4 或 5 个核苷酸的 2'-O-甲基化修饰;
2) 后 2、3、4、或 5 个核苷酸的 2'-O-甲基化修饰;
3) 除靶向三联体以外全部胞苷的 2'-O-甲基化修饰;
4) 前 2、3 或 4 个核苷酸的 2'-O-(2-甲氧乙基)修饰;
5) 后 2、3、或 4 个核苷酸的 2'-O-(2-甲氧乙基)修饰;
6) 前 2、3 或 4 个核苷酸的脱氧核糖核苷替代修饰;
15 7) 后 2、3 或 4 个核苷酸的脱氧核糖核苷替代修饰;
8) 前 1、2、3、4 或 5 个核苷酸间连接的硫代磷酸酯修饰;
9) 后 1、2、3、4、或 5 个核苷酸间连接的硫代磷酸酯修饰;
10) 除靶向三联体各核苷酸 5' 或 3' 最近邻核苷酸间连接中的一个或多个不做硫代磷酸酯修饰以外, 所有核苷酸间连接的硫代磷酸酯修饰; 和
20 11) 除靶向三联体各核苷酸 5' 或 3' 最近邻核苷酸间连接中的一个或多个不做硫代磷酸酯修饰以外, 每间隔一个、二个、或三个、或四个核苷酸的核苷酸间连接做硫代磷酸酯修饰。

28. 根据权利要求 23-27 中任一项的 arRNA, 所述 arRNA 包含选自下组任一种的化学修饰:

- 25 CM0: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸分别经 2'-O-甲基化修饰, 并且前 3 个和后 3 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰;

CM1: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸分别经 2'-O-甲基化修饰, 前 3 个和后 3 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰; 并且序列中全部 U 均经 2'-O-甲基化修饰;

CM2: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸分别经 2'-O-甲基化修饰, 前 3 个和后 3 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰; 并且靶向核苷的 3'最近邻核苷经 2'-O-甲基化修饰;

CM3: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸分别经 2'-O-甲基化修饰, 前 3 个和后 3 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰; 并且靶向核苷的 5'最近邻核苷经 2'-O-甲基化修饰;

CM4: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸分别经 2'-O-甲基化修饰, 前 3 个和后 3 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰; 并且靶向三联体中的三个碱基与各自的 3'最近邻核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰;

CM6: 序列前 5 个和后 5 个核苷酸分别被 2'-O-甲基化修饰, 并且前 5 个和后 5 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰;

CM148: 序列前 4 个和后 4 个核苷酸分别经 2'-O-(2-甲氧乙基)修饰, 前 3 个和后 4 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰, 且所有 U 均经 2'-O-Me 修饰;

CM149: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸分别经 2'-O-(2-甲氧乙基)修饰, 前 2 个和后 3 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰, 且所有 U 均经 2'-O-Me 修饰;

CM150: 序列前 2 个和后 2 个核苷酸分别经 2'-O-(2-甲氧乙基)修饰, 第 1 个和后 2 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰, 且所有 U 均经 2'-O-Me 修饰;

CM151: 序列前 4 个和后 4 个核苷酸分别经 LNA 修饰, 前 3 个和后 4 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰, 且所有尿苷均经 2'-O-Me 修饰;

CM152: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸分别经 LNA 修饰, 前 2 个和后 3 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰, 且所有尿苷均经 2'-O-Me 修饰;

CM153: 序列前 2 个和后 2 个核苷酸分别经 LNA 修饰, 前 2 个和后 3 个核苷酸间连接分别经硫代磷酸酯修饰, 且所有尿苷均经 2'-O-Me 修饰;

CM94: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸、序列中的全部 U 和除靶向三联体以外的全部 C 均被 2'-O-甲基化修饰, 前 4 个和后 3 个核苷酸间连接均为硫代磷酸酯修饰, 且从 5'末端第 4 个核苷酸间连接至 3'末端第 3 个核苷酸间

连接中除靶向三联体中各核苷酸 5'最近邻核苷酸间连接不做硫代磷酸酯修饰以外, 每隔一个核苷酸间连接经硫代磷酸酯修饰;

5 CM119: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸、序列中的全部 U 和除靶向三联体以外的全部 C 均被 2'-O-甲基化修饰, 前 4 个和后 3 个核苷酸间连接均为硫代磷酸酯修饰; 从 5'末端第 4 个核苷酸间连接至靶向核苷的 3'最近邻核苷酸间连接以及从 3'末端第 3 个核苷酸间连接至靶向核苷的 3'最近邻核苷酸, 每隔一个核苷酸间连接经硫代磷酸酯修饰; 并且靶标核苷经脱氧核糖核苷替代;

10 CM120: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸、序列中的全部 U 和除靶向三联体以外的全部 C 均被 2'-O-甲基化修饰, 前 4 个和后 3 个核苷酸间连接均为硫代磷酸酯修饰; 从 5'末端第 4 个核苷酸间连接至靶向核苷的 5'最近邻核苷酸间连接以及从 3'末端第 3 个核苷酸间连接至靶向核苷的 3'最近邻核苷酸间连接, 每隔一个核苷酸间连接经硫代磷酸酯修饰; 并且靶标核苷经脱氧核糖核苷替代;

15 CM123: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸、序列中的全部 U 和除靶向三联体以外的全部 C 均被 2'-O-甲基化修饰, 前 4 个和后 3 个核苷酸间连接均为硫代磷酸酯修饰; 从 5'末端第 4 个核苷酸间连接至靶向核苷的 3'最近邻核苷酸间连接以及从 3'末端第 3 个核苷酸间连接至靶向核苷的 3'最近邻核苷酸, 每隔一个核苷酸间连接经硫代磷酸酯修饰; 并且靶向三联体中的各核苷均经脱氧核糖核苷替代;

20 CM125: 序列前 3 个和后 3 个核苷酸、序列中的全部 U 和除靶向三联体以外的全部 C 均被 2'-O-甲基化修饰, 前 4 个和后 3 个核苷酸间连接及靶标核苷的 3'最近邻核苷酸间连接均为硫代磷酸酯修饰; 从 5'末端第 4 个核苷酸间连接至靶向核苷的 5'最近邻核苷酸的 5'最近邻核苷酸以及从 3'末端第 3 个核苷酸间连接至靶向核苷的 3'最近邻核苷酸, 每隔一个核苷酸间连接经硫代磷酸酯修饰; 并且靶向三联体中的各核苷均经脱氧核糖核苷替代。

25 29. 根据权利要求 23-28 中任一项的 arRNA, 其中所述 arRNA 包含选自以下的任一序列, 其中*表示硫代磷酸酯修饰, m 表示 2'-O-甲基化修饰, moe 表示 2'-O-(2-甲氧乙基)修饰, +表示 LNA 修饰, d 表示脱氧核糖核苷

替代:

1)

Gm*Am*Cm*G*Cm-Cm*Cm-A*Cm-Cm*G-Um*G-Um*G-G*Um-Um*
G-Cm*Um-G*Um-Cm*Cm-A*G-G*A-Cm*G-G*Um-Cm*Cm-Cm*G-G*Cm-
5 Cm*Um-G*Cm-G*A-Cm*A-Cm*Um-Um*Um*G-G-Cm-C-C-A*G-A*G-Cm*
Um-G*Cm-Um*Um-Cm*Um*Um*Am (SEQ ID NO: 31)

2)

Gm*Am*Cm*G*Cm-Cm*Cm-A*-Cm-Cm*G-Um*G-Um*G-G*Um-Um
*G-Cm*Um-G*Um-Cm*Cm-A*G-G*A-Cm*G-G*Um-Cm*Cm-Cm*G-G*Cm
10 -Cm*Um-G*Cm-G*-A-Cm*A-Cm*Um-Um*Um*G-G-Cm*Cd-Cd*Ad*-G-A*
G-Cm*Um-G*Cm-Um*Um-Cm*Um*Um*Am (SEQ ID NO: 31);

3)

Gm*Am*Cm*G*Cm-Cm*Cm-A*Cm-Cm*G-Um*G-Um*G-G*Um-Um*
G-Cm*Um-G*Um-Cm*Cm-A*G-G*A-Cm*-G-G*Um-Cm*Cm-Cm*G-G*Cm-
15 Cm*Um-G*-Cm-G*A-Cm*A-Cm*Um-Um*Um*G-G-Cm-Cd-Cd*Ad*G-A*G-
Cm*Um-G*Cm-Um*Um-Cm*Um*Um*Am (SEQ ID NO: 31);

4)

Gmoe*Amoe*Cmoe*Gmoe-C-C-C-A-C-C-G-Um-G-Um-G-G-Um-Um-G
-C-Um-G-Um-C-C-A-G-G-A-C-G-G-Um-C-C-C-G-G-C-C-Um-GC-G-A-C-A-
20 C-Um-Um-C-G-G-C-C-C-A-G-A-G-C-Um-G-C-Um-C*Cmoe*Umoe*Cmoe*
Amoe (SEQ ID NO: 31); 或

5)

G+*A+*C+*G+C-C-C-A-C-C-G-Um-G-Um-G-G-Um-Um-G-C-Um-G-U
m-C-C-A-G-G-A-C-G-G-Um-C-C-C-G-G-C-C-Um-GC-G-A-C-A-C-Um-Um-
25 C-G-G-C-C-C-A-G-A-G-C-Um-G-C-Um-C*C+*U+*C+*A+ (SEQ ID NO:
31)。

30. 包含权利要求 23 或 24 的 arRNA 编码序列的构建体。

31. 包含权利要求 23-29 中任一项的 arRNA 或权利要求 30 的构建体的
组合物、脂质体、外泌体、脂质-纳米颗粒、细胞、文库或试剂盒。