靶向 LRRK2 的 RNAi 剂及其医药用途

本公开要求申请日为 2024 年 03 月 14 日的中国专利申请 202410292322.1 的优先权和申请日为 2024 年 10 月 16 日的中国专利申请 202411444130.4 的优先权，本公开引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本公开属于生物医药领域，具体涉及靶向富亮氨酸重复激酶 2（LRRK2）基因的 RNAi 剂、组合物及其医药用途。

背景技术

LRRK2 基因是富含亮氨酸重复激酶家族的成员，由 51 个外显子组成，编码的蛋白具有锚蛋白重复区、富含亮氨酸重复（LRR）结构域、激酶结构域、DFG 样基序、RAS 结构域、GTPase 结构域、MLK 样结构域和 WD40 结构域。LRRK2 基因主要表达于细胞质中，在健康人体的肺中高表达，在大脑中表达量较低。

全基因组关联研究(GWAS)表明，LRRK2 基因突变是一种强有力的疾病风险位点，与帕金森病（Parkinson's Disease，PD）的发病风险增加有关。越来越多的证据表明 LRRK2 激酶在 PD 中功能增强。在无突变的自发性帕金森患者神经元中也存在 LRRK2 蛋白激酶的过度激活。神经元内过度活跃的 LRRK2 蛋白激酶，损害囊泡运输和自噬溶酶体功能，造成 α-突触核蛋白的异常积累，增加 PD 风险。

LRRK2 突变敲入小鼠显示出早期 PD 的病理变化，包括黑质纹状体神经传递的易感性增加、运动和非运动症状的发展、线粒体和自噬溶酶体缺陷以及突触核蛋白病。帕金森病小鼠模型中，ASO 介导的 LRRK2 抑制可阻止多巴胺神经元内病理性突触核蛋白 α-syn 包涵体形成。一些临床前研究和早期临床试验中，LRRK2 抑制剂表现出了神经保护作用。因此，需要有选择性和有效地抑制或调节 LRRK2 基因表达的药物，以便有效治疗具有 LRRK2 相关疾病的受试者。本公开的目的是提供治疗这类疾病的方法。

发明内容

本公开提供一种靶向 LRRK2 的 RNAi 剂。

在一些实施方案中，本公开提供了一种 RNAi 剂，其包含形成双链区的正义链与反义链；所述正义链包含与 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5 至 SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:64 中任一所示的核苷酸序列相差不超过 3 个核苷酸的至少 15 个连续核苷酸；所述反义链包含与 SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:71 至 SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:75 至 SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:105、

SEQ ID NO:134 中任一所示的核苷酸序列相差不超过 3 个核苷酸的至少 15 个连续核苷酸。

在一些实施方案中，所述“相差不超过 3 个核苷酸”是指可以相差 0、1、2、3 个核苷酸；在一些实施方案中，所述“至少 15 个连续核苷酸”指至少连续 15、16、17、18、19、20 或 21 个核苷酸一致；优选地，至少连续 17、18、19、20 或 21 个核苷酸一致。

在一些实施方案中，反义链与靶序列至少部分地互补以介导 RNA 干扰。在一些实施方案中，反义链与靶序列之间存在不多于 5 个、4 个、3 个、2 个或 1 个核苷酸错配。在一些实施方案中，反义链与靶序列完全反向互补。

在一些实施方案中，正义链与反义链至少部分地反向互补以形成双链区。在一些实施方案中，正义链与反义链之间存在不多于 5 个、4 个、3 个、2 个或 1 个核苷酸错配。在一些实施方案中，正义链与反义链完全反向互补。

在一些实施方案中，本公开的 RNAi 剂包含一个或两个平端。

在一些实施方案中，本公开的 RNAi 剂的正义链和/或反义链各自独立地包含 1 个或 2 个未配对的核苷酸。一些实施方案中，所述反义链的 3’末端包含由未配对的核苷酸形成的突出端。

在一些实施方案中，所述正义链和反义链各自独立地由 16 至 35 个、16 至 34 个、17 至 34 个、17 至 33 个、18 至 33 个、18 至 32 个、18 至 31 个、18 至 30 个、18 至 29 个、18 至 28 个、18 至 27 个、18 至 26 个、18 至 25 个、18 至 24 个、18 至 23 个、19 至 25 个、19 至 24 个、或 19 至 23 个核苷酸组成。在一些实施方案中，所述正义链和反义链各自独立地由 18 个、19 个、20 个、21 个、22 个或 23 个核苷酸组成。

在一些实施方案中，所述正义链和反义链的长度相同或不同，所述正义链的长度为 19-23 个核苷酸，反义链的长度为 19-26 个核苷酸。因此，本公开提供的 RNAi 剂的正义链和反义链的长度比可以是 19/19、19/20、19/21、19/22、19/23、19/24、19/25、19/26、20/19、20/20、20/21、20/22、20/23、20/24、20/25、20/26、21/20、21/21、21/22、21/23、21/24、21/25、21/26、22/20、22/21、22/22、22/23、22/24、22/25、22/26、23/20、23/21、23/22、23/23、23/24、23/25 或 23/26。在一些实施方案中，所述 RNAi 剂的正义链和反义链的长度比为 19/19、19/21、21/21、21/23、23/23 或 23/25。在一些实施方案中，所述正义链和反义链的长度比为 19/21 或 21/23。

在一些实施方案中，所述正义链包含至少 15 个连续核苷酸，且与 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5 至 SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:64 中任一核苷酸序列相差不超过 2 个核苷酸。在一些实施方案中，核苷酸序列相差不超过 1 个核苷酸。在一些实施方案中，相差 1 个核苷酸。

在一些实施方案中，所述反义链包含至少 15 个连续核苷酸序列，且与 SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:71 至 SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:75 至 SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:134 核苷酸序列相差不超过 2 个核苷酸。在一些实施方案中，核苷酸序列相差不超过 1 个核苷酸。在一些实施方案中，相差 1 个核苷酸。

在一些实施方案中，正义链包含 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5 至 SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:64 中任一核苷酸序列至少 15 个连续核苷酸。在一些实施方案中，至少 16 个连续核苷酸。在一些实施方案中，至少 17 个连续核苷酸。在一些实施方案中，至少 19 个连续核苷酸。在一些实施方案中，至少 18 个连续核苷酸。

在一些实施方案中，反义链包含 SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:71 至 SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:75 至 SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:134 中任一核苷酸序列至少 15 个连续核苷酸。在一些实施方案中，至少 16 个连续核苷酸。在一些实施方案中，至少 17 个连续核苷酸。在一些实施方案中，至少 18 个连续核苷酸。在一些实施方案中，至少 19 个连续核苷酸。在一些实施方案中，至少 20 个连续核苷酸。在一些实施方案中，至少 21 个连续核苷酸。

在一些实施方案中，所述正义链包含或选自以下的任一核苷酸序列：SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5 至 SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:64。

在一些实施方案中，所述反义链包含或选自以下的任一核苷酸序列：SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:71 至 SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:75 至 SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:134。

在一些实施方案中，所述的 RNAi 剂包含或选自以下任一组的正义链和反义链：

组 1），如 SEQ ID NO：4 所示的正义链和 SEQ ID NO：74 所示的反义链；

组 2），如 SEQ ID NO：2 所示的正义链和 SEQ ID NO：72 所示的反义链；

组 3），如 SEQ ID NO：3 所示的正义链和 SEQ ID NO：73 所示的反义链，或，如 SEQ ID NO：64 所示的正义链和 SEQ ID NO：134 所示的反义链；

组 4），如 SEQ ID NO：1 所示的正义链和 SEQ ID NO：71 所示的反义链；

组 5），如 SEQ ID NO：5 所示的正义链和 SEQ ID NO：75 所示的反义链；

组 6），如 SEQ ID NO：6 所示的正义链和 SEQ ID NO：76 所示的反义链，或，如 SEQ ID NO：26 所示的正义链和 SEQ ID NO：96 所示的反义链；

组 7），如 SEQ ID NO：7 所示的正义链和 SEQ ID NO：77 所示的反义链；

组 8），如 SEQ ID NO：8 所示的正义链和 SEQ ID NO：78 所示的反义链；

组 9），如 SEQ ID NO：9 所示的正义链和 SEQ ID NO：79 所示的反义链；

组 10），如 SEQ ID NO：10 所示的正义链和 SEQ ID NO：80 所示的反义链，或，如 SEQ ID NO：35 所示的正义链和 SEQ ID NO：105 所示的反义链；

组 11），如 SEQ ID NO：11 所示的正义链和 SEQ ID NO：81 所示的反义链；

组 12），如 SEQ ID NO：12 所示的正义链和 SEQ ID NO：82 所示的反义链，或，如 SEQ ID NO：20 所示的正义链和 SEQ ID NO：90 所示的反义链。

在一些实施方案中，所述正义链和/或反义链中至少一个核苷酸为修饰的核苷酸。在一些实施方案中，所述正义链和/或反义链中全部的核苷酸为修饰的核苷酸。

在一些实施方案中，其中所述正义链中含有三个连续的 2’-氟代修饰的核苷酸。在一些实施方案中，按照从 5’末端至 3’末端的方向，所述正义链中第 7、8、9 位的核苷酸为 2'-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸为非氟代修饰的核苷酸，优选地，所述非氟代修饰的核苷酸为 2’-甲氧基修饰的核苷酸。

在一些实施方案中，所述反义链中至少含有 5 个 2’-氟代修饰的核苷酸。在一些实施方案中，按照 5’末端至 3’末端的方向，其中所述反义链的第 2、6、12、14 和 16 位的核苷酸各自独立地为 2’-氟代修饰的核苷酸。

在一些实施方案中，按照 5’末端至 3’末端的方向，其中所述反义链中第 2、4、6、10、12、14、16、18 位的核苷酸各自独立地为 2’-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸为非 2’-氟代修饰的核苷酸。优选地，所述非氟代修饰的核苷酸为 2’-甲氧基修饰的核苷酸。

在一些实施方案中，按照 5’末端至 3’末端的方向，其中所述反义链中第 2、6、12、14、16 位的核苷酸各自独立地为 2’-氟代修饰的核苷酸，其余位置的核苷酸为非 2’-氟代修饰的核苷酸。优选地，所述非氟代修饰的核苷酸为 2’-甲氧基修饰的核苷酸。

在一些实施方案中，正义链和/或反义链中的至少一个磷酸二酯基为具有修饰基团的磷酸二酯基。所述修饰基团使得所述 RNAi 剂在生物样品或环境中具有增加的稳定性。在一些实施方案中，正义链和/或反义链中包括多个具有修饰基团的磷酸二酯基。在一些实施方案中，所述具有修饰基团的磷酸二酯基存在于选自以下的位置中的一处或多处：所述正义链的 5’末端端部和/或 3’末端端部第 1 个核苷酸到第 3 个核苷酸中的任意两个相邻的核苷酸之间，和/或所述反义链的 5’末端端部和/或 3’末端端部第 1 个核苷酸到第 3 个核苷酸中的任意两个相邻的核苷酸之间。在一些实施方案中，所述具有修饰基团的磷酸二酯基为硫代磷酸二酯基。

在一些实施方案中，硫代磷酸二酯基存在于以下位置中的至少一处：

所述正义链的 5’末端端部第 1 个核苷酸和第 2 个核苷酸之间；

所述正义链的 5’末端端部第 2 个核苷酸和第 3 个核苷酸之间；

所述正义链的 3’末端端部第 1 个核苷酸和第 2 个核苷酸之间；

所述正义链的3’末端端部第2个核苷酸和第3个核苷酸之间；

所述反义链的5’末端端部第1个核苷酸和第2个核苷酸之间；

所述反义链的5’末端端部第2个核苷酸和第3个核苷酸之间；

所述反义链的3’末端端部第1个核苷酸和第2个核苷酸之间；以及

所述反义链的3’末端端部第2个核苷酸和第3个核苷酸之间。

在一些实施方案中，正义链和/或反义链中包括多个硫代磷酸二酯基，所述硫代磷酸二酯基存在于：

所述正义链的5’末端端部第1个核苷酸和第2个核苷酸之间；和

所述正义链的5’末端端部第2个核苷酸和第3个核苷酸之间；和

所述正义链的3’末端端部第1个核苷酸和第2个核苷酸之间；和

所述正义链的3’末端端部第2个核苷酸和第3个核苷酸之间；和

所述反义链的5’末端端部第1个核苷酸和第2个核苷酸之间；和

所述反义链的5’末端端部第2个核苷酸和第3个核苷酸之间；和

所述反义链的3’末端端部第1个核苷酸和第2个核苷酸之间；和

所述反义链的3’末端端部第2个核苷酸和第3个核苷酸之间。

在一些实施方案中，所述正义链选自或包含：SEQ ID NO：141至SEQ ID NO：164、SEQ ID NO：287至SEQ ID NO：290中任一项所示的核苷酸序列。

在一些实施方案中，所述反义链选自或包含：SEQ ID NO：214至SEQ ID NO：237、SEQ ID NO：291至SEQ ID NO：294中任一项所示的核苷酸序列。

在一些实施方案中，所述RNAi剂还包含1个或多个递送基团，所述递送基团与所述正义链和/或反义链相连。本公开的上下文中，“相连”包括共价和非共价连接。所述递送基团能够将本公开的RNAi剂递送至存在LRRK2基因表达的位置。

在一些实施方案中，所述递送基团包含亲脂性基团，所述一个或多个亲脂性基团连接至RNAi剂中正义链或反义链中的任意一个或多个核苷酸。在一些实施方案中，所述一个或多个亲脂性基团均连接至RNAi剂中的正义链。在一些实施方案中，所述一个或多个亲脂性基团均连接至RNAi剂中的反义链。在一些实施方案中，至少一个所述亲脂性基团连接至所述RNAi剂中的正义链，和至少一个所述亲脂性基团连接至所述RNAi剂中的反义链。

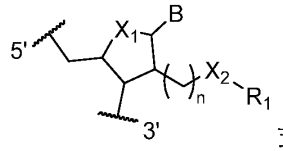
在一些实施方案中，所述亲脂性基团与核苷酸的碱基相连。在一些实施方案中，所述亲脂性基团与核苷酸的糖环相连。在一些实施方案中，所述亲脂性基团与两个相邻的核苷酸之间的核苷间连接基团相连。在一些实施方案中，所述亲脂性基团包含饱和或不饱和的C_{4-30}烃链，和任选的选自卤素、烷氧基、羟基、胺、羧酸、磺酸盐、磷酸盐、硫醇、叠氮化物和炔烃的官能团。

在一些实施方案中，所述亲脂性基团包含饱和或不饱和的C_{6-18}烃链。在一

些实施方案中，所述亲脂性基团包含饱和或不饱和的 C_{16} 烃链。

在一些实施方案中，所述 RNAi 剂中含有一个亲脂性基团，所述亲脂性基团为正十六烷基。

在一些实施方案中，所述亲脂性基团共价连接至核苷酸中核苷糖环的 2'位，此时，所述连接有亲脂性基团的核苷具有如式（I）所示的结构：



式（I），其中，

X_1 选自 O，S，N，C 原子；

X_2 选自 O，S 原子；

R_1 选自 C_{10}-C_{30} 的直链烷基，或者被一个或多个 O，S 原子截断的 C_{10}-C_{30} 的直链烷基；任选地，所述 C_{10}-C_{30} 的直链烷基可以被一个或多个 R_a 取代，或者任选地，所述 C_{10}-C_{30} 的直链烷基的相邻两个碳原子之间形成 C_{3-6} 环烷基；

R_a 各自独立地选自氢，氘，卤素，羟基，氰基，烷基，卤代烷基，烷氧基，环烷基，杂环烷基；

n 为 1；

B 表示碱基。

在一些实施方案中，所述如式（I）所示的核苷具有如 PCT 申请 WO2024125556A1 中所述如式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐中核苷部分的结构，本公开引入其全文。

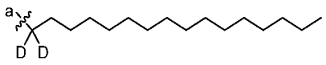
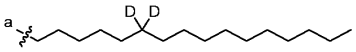
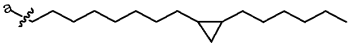
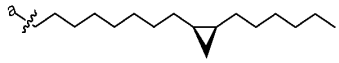
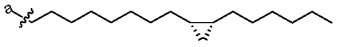
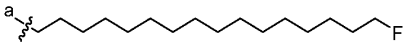
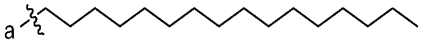
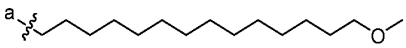
在一些实施方案中，式（I）中 X_1 选自 O 或 S 原子。在一些实施方案中，为 O 原子。

在一些实施方案中，式（I）中 X_2 选自 O 或 S 原子。在一些实施方案中，为 O 原子。

在一些实施方案中，式（I）中 R_1 选自 C_{14}-C_{24} 的直链烷基（例如 C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24} 的直链烷基），或者被一个或多个 O 或 S 原子截断的 C_{14}-C_{24} 的直链烷基（例如 C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、C_{24} 的直链烷基）。

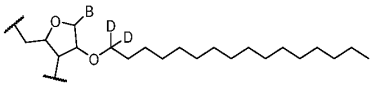
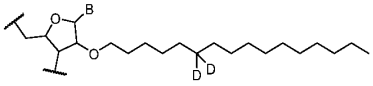
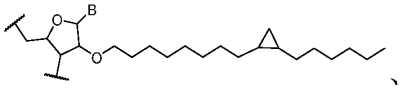
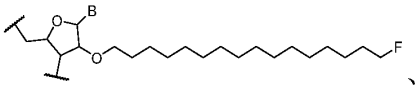
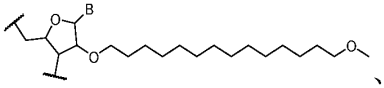
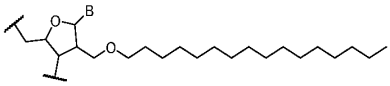
在一些实施方案中，式（I）中 R_a 各自独立地选自氢、氘、卤素（例如氟、氯、溴）、C_{1-6} 烷基（例如 C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6 烷基，包括但不限于甲基、乙基、异丙基）、C_{1-6} 烷氧基（例如 C_1 烷氧基、C_2 烷氧基、C_3 烷氧基、C_4 烷氧基、C_5 烷氧基、C_6 烷氧基，包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基）。

在一些实施方案中， 式（I）中 R_a 各自独立地选自氢、氘、氟、甲基、甲氧基。

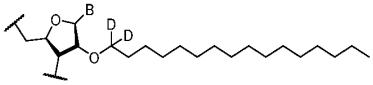
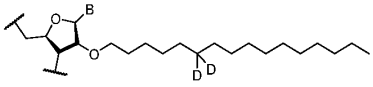
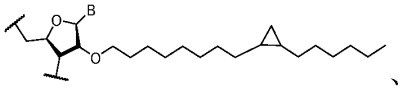
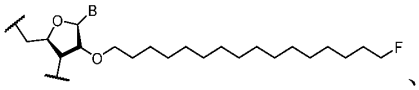
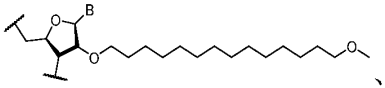
在一些实施方案中，式（I）中 R_1 选自：、、、、、、、，其中 a 端与 X_2 相连。

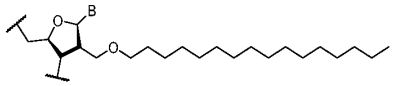
在一些实施方案中，B 选自腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶、尿嘧啶、胸腺嘧啶。

在一些实施方案中，所述如式（I）所示的核苷选自：

、、、、、；

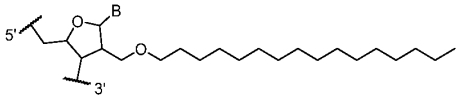
在一些实施方案中，所述如式（I）所示的核苷选自：

、、、、、



。

在一些实施方案中，所述如式（I）所示的核苷为：



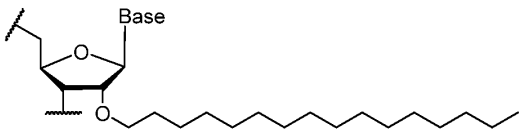
；

其中，B 表示碱基。

在一些实施方案中，所述如式（I）所示的核苷可以位于所述 RNAi 剂中正义链和/或反义链中的任意位置。在一些实施方式中，所述如式（I）所示的核苷位于所述正义链中。在一些实施方案中，所述如式（I）的核苷位于所述正义链 5’末端起或 3’末端起第 1 位到第 8 位中的一个或多个位置，例如可以位于第 1 位、第 2 位、第 3 位、第 4 位、第 5 位、第 6 位、第 7 位或第 8 位。在一些实施方案中，所述如式（I）所示的核苷位于所述正义链 5’末端起第 1 位、第 2 位、第 6 位和第 7 位、第 19 位、第 20 位或第 21 位中的一个或多个位置。

在一些实施方案中，所述如式（I）的核苷位于所述正义链 5’末端起的第 2 位、第 7 位或第 20 位的一个或多个位置。

在一些实施方案中，与所述亲脂性基团相连的核苷具有有如式（II）所示的结构：



（II），其中，Base 表示碱基。

在一些实施方案中，所述递送基团包含靶向肝脏的靶向配体。在一些实施方案中，所述靶向配体结合脱唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)。一些实施方案中，所述靶向配体包括半乳糖簇或半乳糖衍生物簇，所述半乳糖衍生物选自 N-乙酰基-半乳糖胺、N-三氟乙酰基半乳糖胺、N-丙酰基半乳糖胺、N-正丁酰基半乳糖胺或 N-异丁酰基半乳糖胺。

在一些实施方案中，所述递送基团连接至所述 RNAi 剂的正义链 3’末端。

在一些实施方案中，所述递送基团通过磷酸二酯基团、硫代磷酸二酯基团或膦酸基团与 RNAi 剂末端连接。一些实施方案中，通过磷酸二酯基团与 RNAi 剂末端连接。

在一些实施方案中，所述递送基团通过磷酸二酯基团、硫代磷酸二酯基团或膦酸基团与 RNAi 剂末端间接连接。一些实施方案中，通过磷酸二酯基团与 RNAi 剂末端间接连接。

在一些实施方案中，所述递送基团通过磷酸二酯基团、硫代磷酸二酯基团或膦酸基团与 RNAi 剂末端直接连接。一些实施方案中，通过磷酸二酯基团与 RNAi

剂末端直接连接。

在一些实施方案中，所述递送基团通过磷酸二酯基团或硫代磷酸二酯基团与RNAi 剂正义链 3’末端直接连接。一些实施方案中，通过磷酸二酯基团与 RNAi 剂正义链 3’末端直接连接。

另一方面，本公开提供一种药物组合物，其包含本公开所述的 RNAi 剂，和一种或多种其药学上可接受的载体（carrier），例如但不限于赋形剂，例如载剂（vehicle）、稀释剂、和/或递药系统（如递送聚合物）。各种递药系统是已知的并且可以用于本公开 RNAi 剂，例如封装在脂质体中、微粒、微囊、能够表达 RNAi 剂的重组细胞、受体介导的细胞内吞作用、构建核酸作为逆转录病毒或其他载体的一部分。

在一些实施方案中，所述药物组合物中还可以包含药学上可接受的辅料和/或佐剂，该辅料可以为一种或多种本领域常规采用的各种制剂或化合物。例如，所述药学上可接受的辅料可以包括 pH 缓冲剂、保护剂和渗透压调节剂中的至少一种。

在一些实施方案中，所述的药物组合物的单位剂量为 0.001mg-1000mg。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01-99.99%的前述 RNAi 剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.1-99.9%的前述 RNAi 剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5%的前述 RNAi 剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 1%-99%的前述 RNAi 剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 2%-98%的前述 RNAi 剂。

在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01%-99.99%的药学上可接受的载体。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.1%-99.9%的药学上可接受的载体。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5%的药学上可接受的载体。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 1%-99%的药学上可接受的载体。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 2%-98%的药学上可接受的载体。

在一些实施方案中，本公开所述 RNAi 剂或药物组合物当接触到表达靶基因的细胞时，由例如：psiCHECK 活性筛选和荧光素酶报告基因检测法，其他如 PCR 或基于分支 DNA(bDNA)的方法、或基于蛋白质的方法，如免疫荧光分析法，例如 Western Blot 或流式细胞术测定的，本公开所述 RNAi 剂或药物组合物会抑制靶基因的表达至少 5%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、或至少 99%。

在一些实施方案中，本公开所述 RNAi 剂或药物组合物当接触到表达靶基因

的细胞时，由例如：psiCHECK 活性筛选和荧光素酶报告基因检测法，其他如 PCR 或基于分支 DNA(bDNA)的方法、或基于蛋白质的方法，如免疫荧光分析法，例如 Western Blot 或流式细胞术测定的，本公开所述 RNAi 剂或药物组合物引起的靶基因 mRNA 剩余表达百分比为不高于 99%、不高于 95%、不高于 90%、不高于 85%、不高于 80%、不高于 75%、不高于 70%、不高于 65%、不高于 60%、不高于 55%、不高于 50%、不高于 45%、不高于 40%、不高于 35%、不高于 30%、不高于 25%、不高于 20%、不高于 15%、或不高于 10%。

在一些实施方案中，本公开所述 RNAi 剂或药物组合物当接触到表达靶基因的细胞时，由例如：psiCHECK 活性筛选和荧光素酶报告基因检测法，其他如 PCR 或基于分支 DNA(bDNA)的方法、或基于蛋白质的方法，如免疫荧光分析法，例如 Western Blot、或流式细胞术测定的，RNAi 剂在保持在靶活性的同时，将脱靶活性减少了至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%或至少 75%。

在一些实施方案中，本公开所述 RNAi 剂或药物组合物当接触到表达靶基因的细胞时，由例如：psiCHECK 活性筛选和荧光素酶报告基因检测法，其他如 PCR 或基于分支 DNA(bDNA)的方法、或基于蛋白质的方法，如免疫荧光分析法，例如 Western Blot、或流式细胞术测定的，RNAi 剂使在靶活性降低至多 20%、至多 19%、至多 15%、至多 10%、至多 5%或超过 1%的同时，将脱靶活性减少了至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%或至少 75%。

在一些实施方案中，本公开所述 RNAi 剂或药物组合物当接触到表达靶基因的细胞时，由例如：psiCHECK 活性筛选和荧光素酶报告基因检测法，其他如 PCR 或基于分支 DNA(bDNA)的方法、或基于蛋白质的方法，如免疫荧光分析法，例如 Western Blot、或流式细胞术测定的，RNAi 剂使在靶活性提高至少 1%、至少 5%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%或至少 80%的同时，将脱靶活性减少了至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%或至少 75%。

另一方面，本公开提供一种降低 LRRK2 表达的方法，包括给予受试者有效量或有效剂量的本公开的 RNAi 剂和/或药物组合物。

另一方面，本公开提供一种治疗和/或预防受试者与 LRRK2 基因表达相关的疾病的方法，包括给予受试者有效量或有效剂量的本公开的 RNAi 剂和/或药物组合物。

另一方面，本公开提供了本公开所述 RNAi 剂和/或药物组合物在制备治疗和/或预防相关疾病中的用途，所述相关疾病是与 LRRK2 基因表达相关的疾病的

药物中的用途。

另一方面，本公开提供了本公开所述 RNAi 剂和/或药物组合物在制备用于抑制 LRRK2 的表达的药物中的用途。

在一些实施方案中，其中所述疾病是和 LRRK2 相关的疾病。在一些实施方案中，所述疾病是神经退行性疾病。在一些实施方案中，所述神经退行性疾病可以是家族性病症或偶发性病症，包括帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、精神分裂症、进行性肌阵挛性癫痫(恩-里-隆三氏拉福拉病(Unver-Richt-Lundberg Lafora disease))、哈勒沃登-施帕茨病(Hallervorden-SpatzDisease)等。在一些实施方案中，所述疾病是帕金森病。

另一方面，本公开公开了一种体内递送抑制 LRRK2 表达和/或复制的 RNAi 剂的方法，所述方法包括给予受试者有效量或有效剂量的本公开的 RNAi 剂和/或或药物组合物。

本文所公开的 RNAi 剂或药物组合物和方法可以在细胞、细胞群、细胞群、组织或受试者中降低靶 mRNA 的水平，包括：向受试者给予治疗有效量的本公开所述的 RNAi 剂或药物组合物，所述 RNAi 剂与所述递送基团连接，从而抑制靶 mRNA 在受试者中的表达。

在一些实施方案中，在给予本公开的 RNAi 剂和/或药物组合物前，所述受试者已被鉴定为在靶向的细胞或组织中具有靶基因的病理性上调。

本公开中所述的受试者是指确诊患有（或疑似患有、或易感于）将会受益于靶 mRNA 表达之减少或抑制的疾病或病症的受试者。

本公开的 RNAi 剂和/或药物组合物递送可以是通过局部给药（例如，直接注射、植入、或局部给予），全身给药，或皮下，静脉内，腹膜内，或胃肠外途径，包括颅内（例如，心室内，实质内和鞘内），肌肉内，透皮，气道（气溶胶），鼻，口服，直肠，或局部（包括口颊和舌下）给药等任何合适的本领域常见的给药方式进行递送给药。

可选的实施方案中，本公开提供的药物组合物可以通过注射给予，例如，静脉内、肌内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内注射。

另一方面，本公开提供了一种细胞，其包含本公开的 RNAi 剂。所述细胞不能发育成动植物个体。

另一方面，本公开提供了一种试剂盒，其包含本公开的 RNAi 剂和/或药物组合物。可选的实施方案中，当递送基团与 RNAi 剂连接后，RNAi 剂以缀合物的形式可被包装在试剂盒中。

本公开还提供了一种用于沉默细胞中靶基因的 mRNA 的方法，该方法包括将本公开的 RNAi 剂和/或药物组合物引入该细胞中的步骤。

本公开还提供了一种用于在体内或在体外沉默细胞中靶基因或靶基因的 mRNA 的方法，该方法包括将根据本公开的 RNAi 剂和/或药物组合物引入该细

胞中的步骤。

本公开还提供了一种用于抑制靶基因或靶基因的 mRNA 表达的方法，该方法包括向有其需要的受试者施用有效量或有效剂量的根据本公开的 RNAi 剂和/或药物组合物。

在一些实施方案中，RNAi 剂和/或药物组合物的有效量或有效剂量为约 0.001mg/kg 体重至约 200mg/kg 体重、约 0.01mg/kg 体重至约 100mg/kg 体重或约 0.5mg/kg 体重至约 50mg/kg 体重。

在一些实施方案中，靶基因是 LRRK2 基因，靶 mRNA 是靶基因表达的 mRNA。

本公开还提供了一种制备 RNAi 剂的方法，其包括：合成本公开所述的 RNAi 剂。

本公开中所述化合物可药用盐选自无机盐或有机盐，本公开所述化合物可与酸性或碱性物质反应成相应盐。本公开上下文中，所述化合物包含本公开的 RNAi 剂。

另一方面，在不指明构型的情况下，本公开化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围之内。

另外，在不指明构型的情况下，本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本公开的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。

本公开化合物可以是不对称的，例如，具有一个或多个立体异构体。除非另有说明，所有立体异构体都包括，如对映异构体和非对映异构体。本公开的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本公开某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。

本公开还包括一些与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量

或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本公开化合物。可结合到本公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{123}I、^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

在不指明构型的情况下，本公开所述化合物的化学结构中，键“／”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“／”可以为“”或“”，或者同时包含“”和“”两种构型。虽然为简便起见将全部本公开所述结构式画成某些异构体形式，但是本公开可以包括所有的异构体，如互变异构体、旋转异构体、几何异构体、非对映异构体、外消旋体和对映异构体。本公开所述化合物的化学结构中，键“”并未指定构型，即键“”的构型可以为 E 型或 Z 型，或者同时包含 E 和 Z 两种构型。

本公开引入 WO2023274395A1 全文。

术语解释

为了更容易理解本公开，以下具体定义了一些技术和科学术语。除非在本文中另有明确定义，本文使用的所有其它技术和科学术语都具有本公开所属领域的一般技术人员通常理解的含义。

本文使用的“RNAi 剂”意指含有能够以序列特异性方式降解或抑制(例如在适当的条件下降解或抑制)靶 mRNA 的信使 RNA (mRNA)转录物的翻译的 RNA 或 RNA 样(例如化学修饰 RNA)寡核苷酸分子。本文使用的 RNAi 剂可通过 RNA 干扰机制(即通过与哺乳动物细胞的 RNA 干扰途径机构(RNA 诱导的沉默复合物或 RISC)相互作用诱导 RNA 干扰)或通过任何备选机制或途径起作用。尽管认为本文使用的术语 RNAi 剂主要通过 RNA 干扰机制起作用，但所公开的 RNAi 剂不受任何特定作用途径或机制的束缚或限制。本文公开的 RNAi 剂由正义链和反义链组成，并且包括（但不限于）短（或小）干扰 RNA (siRNA)。本文所述的 RNAi 剂的反义链与所靶向的 mRNA 至少部分互补。RNAi 剂可包含一个或多个修饰核苷酸和/或一个或多个非磷酸二酯连键。

如无特别说明，在本公开上下文中，术语“富亮氨酸重复激酶 2”、“LRRK2、在本公开中可互换使用。LRRK2 包括但不限于人类 LRRK2、食蟹猴 LRRK2、小鼠 LRRK2、大鼠 LRRK2，其氨基酸和完整编码序列、mRNA 序列容易利用已公开的数据库取得，例如，GenBank、UniProt、OMIM 和猕猴(Macaca)基因组计划网站。

术语“LRRK2”亦指 LRRK2 基因的天然存在的 DNA 序列变异，如 LRRK2 基因中的单核苷酸多态性（SNP）。示例性 SNP 可在 dbSNP 数据库中发现。

术语“靶序列”指在 LRRK2 转录期间所形成的 mRNA 分子的核苷酸序列的连续部分，包括作为主要转录产物的 RNA 加工产物的 mRNA。所述靶序列中被

靶向的部分应当足够长，才能作为 iRNA 指导的切割（iRNA-directed cleavage）的底物。在一个实施方案中，该靶序列在 LRRK2 的蛋白质编码区内。如本文所使用的，在 RNA 介导的基因沉默的情形中，正义链（又称 SS、SS 链或有义链）是指包含与靶 mRNA 序列相同或基本上相同的序列的链；反义链（又称 AS 或 AS 链）是指具有与靶 mRNA 序列互补的序列的链。

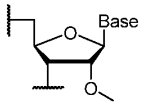
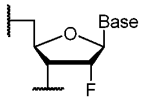
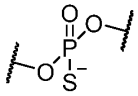
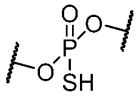
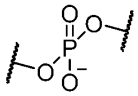
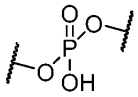
在描述本文所述的 RNAi 剂正义链的上下文中，术语“与 SEQ ID NO：1 所示的核苷酸序列相差不超过 3 个核苷酸的至少 15 个连续核苷酸序列”旨在表示本文所述的 RNAi 剂正义链包含如 SEQ ID NO：1 所示核苷酸序列的至少 15 个连续核苷酸，或与 SEQ ID NO：1 所示核苷酸序列的至少 15 个连续核苷酸序列相差不超过 3 个核苷酸序列（任选地，相差不超过 2 个核苷酸；任选地，相差 1 个核苷酸）。本公开上下文中其他类似描述也应作相似理解，本公开所述“相差”不包含含有不同修饰的核苷酸的情形，即，含有同样碱基但不同的修饰的核苷酸不属于本公开所述相差的核苷酸。对本公开的上下文中对正义链和/或反义链的其他类似描述也应作同样理解。

本公开中，正义链或反义链的“5’区域”也即“5’端”、“5’末端”，可替换使用。例如反义链 5’区域的第 2 位至第 8 位的核苷酸，也可替换为反义链 5’端的第 2 位至第 8 位的核苷酸。同理，正义链或反义链的“3’区域”、“3’末端”和“3’端”也可替换使用。

如无特别说明，本公开上下文中，“G”、“C”、“A”、“T”与“U”分别代表核苷酸，其分别包含鸟嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤、胸苷与尿嘧啶的碱基。本领域技术人员所熟知的是，碱基 T 和 U 的替换不会对 RNAi 剂序列的性质产生显著影响，本公开的序列中 U 可以任意替换为 T，替换后得到的序列也在本公开的保护范围。本公开的序列中，对于同一条核酸链，以从 5’端至 3’端的方向为从左至右的方向，小写字母 m 表示该字母 m 左侧相邻的一个核苷为 2'-甲氧基修饰的核苷；小写字母 f 表示该字母 f 左侧相邻的一个核苷为 2'-氟代修饰的核苷；的小写字母 s 表示与该字母 s 相邻的两个核苷之间为硫代磷酸二酯基连接，无特别说明，两个核苷之间通过磷酸二酯基连接。如无特殊说明，本公开的“RNAi 剂”、“核苷酸”、“化合物”、“化学修饰”、“寡核苷酸”、“双链 RNAi 抑制剂分子”、“siRNA”、“dsRNA”、“核酸”和“RNAi”均可独立地以盐、混合盐或非盐（例如游离酸或游离碱）的形式存在。当以盐或混合盐的形式存在时，其可为药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。当其以盐形式存在时，部分基团可能离子化形成阴离子/阳离子，例如，磷酸二酯基、硫代膦酸二酯基可以以阴离子形式存在，除非另有说明，下列各结构对应的盐形式的结构也在本公开的保护范围中。如无特别说明，每条链 3’端的第一个核苷酸的 3’位置为羟基；每条链 5’端的第一个核苷酸的 5’ 位置是羟基。

上述修饰及连接基团分别具有如下表所示结构，其中 Base 表示对应位置的碱基：

表 1

结构	名称
	2'-甲氧基修饰的核苷
	2'-氟代修饰的核苷
	硫代磷酸二酯基阴离子形式
	硫代磷酸二酯基
	磷酸二酯基阴离子形式
	磷酸二酯基

术语“亲脂性基团”或“亲脂性部分”广义上是指对脂质具有亲和力的任何化合物或化学部份。表征亲脂性部分的亲脂性的一种方式是通过辛醇-水分配系数 $logK_{ow}$，其中 K_{ow} 为二相系统在平衡时化学物质在辛醇相中的浓度与其在水相中的浓度的比值。原则上，$logK_{ow}$ 当超过 0 时，化学物质有亲脂性。典型地，亲脂性部分的 $logK_{ow}$ 超过 1、超过 1 .5、超过 2、超过 3、超过 4、超过 5 或超过 10，例如 6-氨基己醇的 $logK_{ow}$ 为大约 0 .7，胆固醇基 N-(己-6-醇)氨基甲酸酯的 $logK_{ow}$ 为 10 .7。

分子的亲脂性可相对于其携带的官能团而改变。举例而言，在亲脂性部分的末端添加羟基或胺基可增加或降低亲脂性部分的分配系数(例如 $logK_{ow}$)值。例如亲脂性部分可以是脂肪族、环状诸如脂环族、或多环诸如聚脂环化合物，诸如类固醇(例如固醇)或直链或支链脂肪族烃。亲脂性部分可一般包含烃链，该烃链可以是环状或非环状的。烃链可包含各种取代基和/或一个或多个杂原子，诸如氧或硫原子。此类亲脂性脂肪族部分包括但不限于饱和或不饱和的 C_4-C_{30} 烃(例如 C_{10}-C_{30} 烃)、饱和或不饱和脂肪酸、蜡(例如脂肪酸及脂肪二酰胺的一元醇酯)、萜烯(例如，C_{10} 萜烯、C_{15} 倍半萜烯、C_{20} 二萜烯、C_{30} 三萜烯及 C_{40} 四萜烯)及其他

聚脂环烃；例如亲脂性部分可以是任选取代的 C_{10-30} 的直链烷基；例如，亲脂性部分可以是任选取代的 C_{14-24} 的直链烷基。

如本文所使用的，术语“互补”或“反向互补”一词可互相替代使用，并具有本领域技术人员周知的含义，即，在双链核酸分子中，一条链的碱基与另一条链上的碱基以互补的方式相配对。在 DNA 中，嘌呤碱基腺嘌呤始终与嘧啶碱基胸腺嘧啶（或者在 RNA 中为尿嘧啶）相配对；嘌呤碱基鸟嘌呤始终与嘧啶碱基胞嘧啶相配对。每个碱基对都包括一个嘌呤和一个嘧啶。当一条链上的腺嘌呤始终与另一条链上的胸腺嘧啶(或尿嘧啶)配对，以及鸟嘌呤始终与胞嘧啶配对时，两条链被认为是彼此相互补的，以及从其互补链的序列中可以推断出该链的序列。与此相应地，“错配”在本领域中意指在双链核酸中，对应位置上的碱基并未以互补的形式配对存在。

如本文所使用的，术语“抑制”，可以与“减少”、“沉默”、“下调”、“阻抑”和其他类似术语交替使用，并且包括任何水平的抑制。抑制可通过这些变量中的一个或多个与对照水平相比的绝对或相对水平的减少来评估。该对照水平可以是本领域中使用的任何类型的对照水平，例如给药前基线水平或从未经处理或经对照（例如仅缓冲液对照或惰性剂对照)处理的受试者、细胞、或样品确定的水平。例如，可以采用 mRNA 剩余表达量来表征 RNAi 剂对靶基因表达的抑制程度，如 mRNA 剩余表达量为不高于 99%、不高于 95%、不高于 90%、不高于 85%、不高于 80%、不高于 75%、不高于 70%、不高于 65%、不高于 60%、不高于 55%、不高于 50%、不高于 45%、不高于 40%、不高于 35%、不高于 30%、不高于 25%、不高于 20%、不高于 15%、或不高于 10%。靶基因表达的抑制率可以采用 Dual-Glo® Luciferase Assay System 检测，分别读取萤火虫化学发光值（Fir）和海肾化学发光值（Ren），计算相对值 Ratio= Ren/Fir；本公开中，剩余 mRNA 表达量比例（或剩余活性%）=Ratio (RNAi 剂处理组) /Ratio (无 RNAi 剂对照组），抑制率（%）=100%-剩余 mRNA 表达量（%）。

术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。作为一个示例，本公开的 RNAi 剂其药学上可接受的盐是钠盐。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、癸二酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。这些盐可通过本领域已知的方

法制备。

“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。一些实施方案无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。一些实施方案有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱及咖啡因。这些盐可通过本领域已知的方法制备。

“有效量”或“有效剂量”指获得任一种或多种有益的或所需的治疗结果所必需的药物、RNAi 剂、化合物或药物组合物的量。对于预防用途，有益的或所需的结果包括消除或降低风险、减轻严重性或延迟病症的发作，包括病症、其并发症和在病症的发展过程中呈现的中间病理表型的生物化学、组织学和/或行为症状。对于治疗应用，有益的或所需的结果包括临床结果，诸如减少各种本公开靶基因、靶 mRNA 或靶蛋白相关病症的发病率或改善所述病症的一个或更多个症状，减少治疗病症所需的其它药剂的剂量，增强另一种药剂的疗效，和/或延缓患者的本公开靶基因、靶 mRNA 或靶蛋白相关病症的进展。

如本文所使用的，“患者”、“受试者”或“个体”可互换使用，包括人类或者非人类动物，例如哺乳动物，例如人或猴。

本公开提供的 RNAi 剂可以通过本领域常规的制备方法（例如固相合成和液相合成的方法）得到。其中，固相合成已经有商业化订制服务。可以通过使用具有相应修饰的核苷单体来将修饰的核苷酸基团引入本公开所述的 RNAi 剂中，制备具有相应修饰的核苷单体的方法及将修饰的核苷酸基团引入 RNAi 剂的方法也是本领域技术人员所熟知的。

术语“化学修饰”或“修饰”包括核苷酸经化学手段的所有改变，例如化学部分的添加或去除、或以一个化学部分取代另一个化学部分。

术语“碱基”包含任何已知的 DNA 和 RNA 碱基、碱基类似物，例如嘌呤或嘧啶，其还包括天然化合物腺嘌呤、胸腺嘧啶、鸟嘌呤、胞嘧啶、尿嘧啶、次黄苷和天然类似物。

术语“平端”或“平末端”可互换使用，是指在 RNAi 剂的给定的末端没有非配对的核苷酸或核苷酸类似物，即，没有核苷酸突出。大多数情况下，两个末端都是平末端的 RNAi 剂将在其整个长度范围内是双链的。

术语“约”、“大约”是指数值在由本领域一般技术人员所测定的具体值的可接

受误差范围内，所述数值部分取决于怎样测量或测（即测量体系的限度）。例如，“约”可意味着在 1 内或超过 1 的标准差。或者，“约”或“基本上包含”可意味着至多 20％的范围，例如 1%至 15%之间、在 1%至 10%之间、在 1%至 5%之间、在 0.5%至 5%之间、在 0.5%至 1%之间变化。本公开中，数字或数值范围之前有术语“约”的每种情况也包括给定数的实施方案。除非另外说明，否则当具体值在本申请和权利要求中出现时，“约”或“基本上包含”的含义应该假定为在该具体值的可接受误差范围内。

除另有说明，“任选地”、“任选”、“可选的”或“可选”是指意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如“任选地，R1 和 R2 直接相连成环”是指 R1 和 R2 直接相连成环可以发生但不必须存在，该说明包括 R1 和 R2 直接相连成环的情形和 R1 和 R2 不成环的情形。

在本公开的化学结构式中，“”或或其可以根据本文所述发明范围连接一个或多个任何基团。

术语“连接”，当表示两个分子之间的联系时，指两个分子通过共价键连接或者两个分子经由非共价键（例如，氢键或离子键）关联，包括直接连接、间接连接。

术语“直接连接”指第一化合物或基团与第二化合物或基团在没有任何间插原子或原子基团的情况下连接。

术语“间接连接”指第一化合物或基团与第二化合物或基团通过中间基团、化合物或分子（例如，连接基团）连接。

术语“取代的”表示指定原子(通常是碳、氧和氮原子)上的任何一个或多个氢原子被本文所限定的任何基团所替代，条件是不超过所述指定原子的正常化合价并且取代生成稳定化合物。取代基的非限制性示例包括 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、氰基、羟基、氧代基、羧基、环烷基、环烯基、杂环基、杂芳基、芳基、酮、烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基或卤素（例如，F、Cl、Br、I）。当取代基是酮或氧代(即，＝O)时，则原子上有两个(2 个)氢被替代。

“被一个或多个……取代”是指可以被单个或多个取代基取代。当被多个取代基取代时，可以是复数个相同取代基，也可以是一个或复数个不同取代基的组合。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本公开，但这些实施例并非限制本公开的范围。本公开实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，如冷泉港的抗体技术实验手册，分子克隆手册；或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未

注明具体来源的试剂，则该试剂可自任意分子生物学试剂的供应商以用于分子生物学应用的质量/纯度而获得。除非特别说明，以下实施例中所用的试剂均为市售商品。

实施例 1. LRRK2 RNAi 剂的设计

本公开的 RNAi 剂中正义链、反义链的序列见下表 2，是以人 LRRK2 基因(NM_198578.4)作为靶基因作为靶基因，以满足活性的双链寡核苷酸的一般规则设计 19/21nt 的未经修饰的正义链/反义链，经过修饰的本公开的 RNAi 剂序列见表 2。

表 2. 未经修饰的靶向 LRRK2 基因的 RNAi 剂序列

双链编号	SEQ ID NO:	未修饰 SS 链（5'-3'）	SEQ ID NO:	未修饰 AS 链（5'-3'）
TJR104830	1	UGAAGAAGUUGAUAGUCAA	71	UUGACUAUCAACUUCUUCAGA
TJR104725	2	GUCACUUCUGUGCAAAUUA	72	UAAUUUGCACAGAAGUGACCA
TJR104831	3	ACCAAGAAAUUCAGUGUCA	73	UGACACUGAAUUUCUUGGUCA
TJR104832	4	UCACUUCUGUGCAAAUUAA	74	UUAAUUUGCACAGAAGUGACC
TJR104833	5	GAAGAAGUUGAUAGUCAGA	75	UCUGACUAUCAACUUCUUCAG
TJR104834	6	GAAGAUUGGAGAUGAAGAA	76	UUCUUCAUCUCCAAUCUUCUC
TJR104835	7	CUUCUGUGCAAAUUAAUAA	77	UUAUUAAUUUGCACAGAAGUG
TJR104836	8	GUUGGUCACUUCUGUGCAA	78	UUGCACAGAAGUGACCAACCC
TJR104837	9	AGUUGAUAGUCAGGCUGAA	79	UUCAGCCUGACUAUCAACUUC
TJR104838	10	AGAAAUUCAGUGUCUGGGA	80	UCCCAGACACUGAAUUUCUUG
TJR104839	11	GUUAAUUUUUGAUGCCAUA	81	UAUGGCAUCAAAAAUUAACAU
TJR104840	12	CACUUCUGUGCAAAUUAAA	82	UUUAAUUUGCACAGAAGUGAC
TJR104723	13	CUGAAGAAGUUGAUAGUCA	83	UGACUAUCAACUUCUUCAGAG
TJR10472	14	GGUCACUUCUGUGCAAA	84	AAUUUGCACAGAAGUGACC

4		UU		AA
TJR104726	15	UGAAGAAGUUGAUAGUCAG	85	CUGACUAUCAACUUCUUCAGA
TJR104727	16	AGAAGAUUGGAGAUGAAGA	86	UCUUCAUCUCCAAUCUUCUCA
TJR104728	17	UGAGAAGAUUGGAGAUGAA	87	UUCAUCUCCAAUCUUCUCAUG
	18	AGAAGUUGAUAGUCAGGCU	88	AGCCUGACUAUCAACUUCUUC
	19	GAAGUUGAUAGUCAGGCUA	89	UAGCCUGACUAUCAACUUCUU
	20	CACUUCUGUGCAAAUUAAU	90	AUUAAUUUGCACAGAAGUGAC
	21	CUGUGCAAAUUAAUAGAAA	91	UUUCUAUUAAUUUGCACAGAA
	22	GAAAUGAUUGGGAAGUCCU	92	AGGACUUCCCAAUCAUUUCCA
	23	AAAUGAUUGGGAAGUCCUU	93	AAGGACUUCCCAAUCAUUUCC
	24	UGAGAAGAUUGGAGAUGAA	94	UUCAUCUCCAAUCUUCUCAUG
	25	AGAAGAUUGGAGAUGAAGA	95	UCUUCAUCUCCAAUCUUCUCA
	26	GAAGAUUGGAGAUGAAGAU	96	AUCUUCAUCUCCAAUCUUCUC
	27	AGAUGAAGAUGGCCAUUUA	97	UAAAUGGCCAUCUUCAUCUCC
	28	UGAAGAUGGCCAUUUCCCA	98	UGGGAAAUGGCCAUCUUCAUC
	29	CAGGUUCAUUGGAAAUCCU	99	AGGAUUUCCAAUGAACCUGUU
	30	GAUGUAUCCAGAUGACCAA	100	UUGGUCAUCUGGAUACAUCUG
	31	GUAUCCAGAUGACCAAGAA	101	UUCUUGGUCAUCUGGAUACAU
	32	UAUCCAGAUGACCAAGAAA	102	UUUCUUGGUCAUCUGGAUACA
	33	CCAAGAAAUUCAGUGUCUA	103	UAGACACUGAAUUUCUUGGUC
	34	CAAGAAAUUCAGUGUCUGA	104	UCAGACACUGAAUUUCUUGGU
	35	AGAAAUUCAGUGUCUGGGU	105	ACCCAGACACUGAAUUUCUUG

	36	GAAAUUCAGUGUCUGGGUU	106	AACCCAGACACUGAAUUUCUU
	37	ACUGAAAGAGAUUCCUCCU	107	AGGAGGAAUCUCUUUCAGUUU
	38	GAAAGAGAUUCCUCCUGAA	108	UUCAGGAGGAAUCUCUUUCAG
	39	CCAAAGACAUCAUAAGGUU	109	AACCUUAUGAUGUCUUUGGCU
	40	CAAAGACAUCAUAAGGUUU	110	AAACCUUAUGAUGUCUUUGGC
	41	GCAGGUCGUGAGGAAUUCU	111	AGAAUUCCUCACGACCUGCAA
	42	GAAGCCUUGGCUCUUCAAU	112	AUUGAAGAGCCAAGGCUUCAU
	43	AUUUCAAGAUCCGAGAUCA	113	UGAUCUCGGAUCUUGAAAUUA
	44	CCAAGUGGCUUUGUAAAAU	114	AUUUUACAAAGCCACUUGGGU
	45	CAAGUGGCUUUGUAAAAUA	115	UAUUUUACAAAGCCACUUGGG
	46	GUGGCUUUGUAAAAUCAUA	116	UAUGAUUUUACAAAGCCACUU
	47	UGACCACAGGCCUGUGAUA	117	UAUCACAGGCCUGUGGUCAGA
	48	GAAGUGGCUGUGAAGAUUU	118	AAAUCUUCACAGCCACUUCUU
	49	GUGGCUGUGAAGAUUUUUA	119	UAAAAAUCUUCACAGCCACUU
	50	GGCUGUGAAGAUUUUUAAU	120	AUUAAAAAUCUUCACAGCCAC
	51	CAGGACAAAGCCAGCCUCA	121	UGAGGCUGGCUUUGUCCUGCU
	52	GGACAAAGCCAGCCUCACU	122	AGUGAGGCUGGCUUUGUCCUG
	53	GACAAAGCCAGCCUCACUA	123	UAGUGAGGCUGGCUUUGUCCU
	54	GUUUGAAAGAAAAUCCUCA	124	UGAGGAUUUUCUUUCAAACAC
	55	CUGCCCAGGUCUUUGACAU	125	AUGUCAAAGACCUGGGCAGAA
	56	UGCCCAGGUCUUUGACAUU	126	AAUGUCAAAGACCUGGGCAGA
	57	GCCCAGGUCUUUGACAUUU	127	AAAUGUCAAAGACCUGGGCAG

	58	AGAAAAACACAUUGAAGUA	128	UACUUCAAUGUGUUUUUCUAA
	59	GAAAAACACAUUGAAGUGA	129	UCACUUCAAUGUGUUUUUCUA
	60	AAAACACAUUGAAGUGAGA	130	UCUCACUUCAAUGUGUUUUUC
	61	ACUUCUGUGCAAAUUAAUA	131	UAUUAAUUUGCACAGAAGUGA
	62	UUCUGUGCAAAUUAAUAGA	132	UCUAUUAAUUUGCACAGAAGU
	63	UCUGUGCAAAUUAAUAGAA	133	UUCUAUUAAUUUGCACAGAAG
	64	ACCAAGAAAUUCAGUGUCU	134	AGACACUGAAUUUCUUGGUCA
	65	UAAACUGAAAGAGAUUCCU	135	AGGAAUCUCUUUCAGUUUAUU
	66	AAACUGAAAGAGAUUCCUA	136	UAGGAAUCUCUUUCAGUUUAU
	67	AAAGACAUCAUAAGGUUUA	137	UAAACCUUAUGAUGUCUUUGG
	68	UGGCUGUGAAGAUUUUUAA	138	UUAAAAAUCUUCACAGCCACU
	69	CUGUGAAGAUUUUUAAUAA	139	UUAUUAAAAAUCUUCACAGCC
	70	UGUGAAGAUUUUUAAUAAA	140	UUUAUUAAAAAUCUUCACAGC

表 3. 经修饰的靶向 LRRK2 基因的 RNAi 剂序列

双链编号	SEQ ID NO:	SS 链（5'-3'）	SEQ ID NO:	AS 链（5'-3’）
TJR104711	141	UmsGmsAmAmGmAmAfGfUfUmGmAmUmAmGmUmCmsAmsAm	214	UmsUfsGmAfCmUfAmUmCmAfAmCfUmUfCmUfUmCfAmsGmsAm
TJR104712	142	GmsUmsCmAmCmUmUfCfUfGmUmGmCmAmAmAmUmsUmsAm	215	UmsAfsAmUfUmUfGmCmAmCfAmGfAmAfGmUfGmAfCmsCmsAm
TJR104713	143	AmsCmsCmAmAmGmAfAfAfUmUmCmAmGmUmGmUmsCmsAm	216	UmsGfsAmCfAmCfUmGmAmAfUmUfUmCfUmUfGmGfUmsCmsAm
TJR104714	144	UmsCmsAmCmUmUmCfUfGfUmGmCmAmAmAmUmUmsAmsAm	217	UmsUfsAmAfUmUfUmGmCmAfCmAfGmAfAmGfUmGfAmsCmsCm

TJR104715	145	GmsAmsAmGmAmAmGfUfUfGmAmUmAmGmUmCmAmsGmsAm	218	UmsCfsUmGfAmCfUmAmUmCfAmAfCmUfUmCfUmUfCmsAmsGm
TJR104716	146	GmsAmsAmGmAmUmUfGfGfAmGmAmUmGmAmAmGmsAmsAm	219	UmsUfsCmUfUmCfAmUmCmUfCmCfAmAfUmCfUmUfCmsUmsCm
TJR104717	147	CmsUmsUmCmUmGmUfGfCfAmAmAmUmUmAmAmUmsAmsAm	220	UmsUfsAmUfUmAfAmUmUmUfGmCfAmCfAmGfAmAfGmsUmsGm
TJR104718	148	GmsUmsUmGmGmUmCfAfCfUmUmCmUmGmUmGmCmsAmsAm	221	UmsUfsGmCfAmCfAmGmAmAfGmUfGmAfCmCfAmAfCmsCmsCm
TJR104719	149	AmsGmsUmUmGmAmUfAfGfUmCmAmGmGmCmUmGmsAmsAm	222	UmsUfsCmAfGmCfCmUmGmAfCmUfAmUfCmAfAmCfUmsUmsCm
TJR104720	150	AmsGmsAmAmAmUmUfCfAfGmUmGmUmCmUmGmGmsGmsAm	223	UmsCfsCmCfAmGfAmCmAmCfUmGfAmAfUmUfUmCfUmsUmsGm
TJR104721	151	GmsUmsUmAmAmUmUfUfUfUmGmAmUmGmCmCmAmsUmsAm	224	UmsAfsUmGfGmCfAmUmCmAfAmAfAmAfUmUfAmAfCmsAmsUm
TJR104722	152	CmsAmsCmUmUmCmUfGfUfGmCmAmAmAmUmUmAmsAmsAm	225	UmsUfsUmAfAmUfUmUmGmCfAmCfAmGfAmAfGmUfGmsAmsCm
TJR101840	153	UmsGmsAmAmGmAmAfGfUfUfUmGmAmUmAmGmUmCmsAmsAm	226	UmsUfsGmAmCmUfAmUmCmAmAmCfUmUfCmUfUmCmAmsGmsAm
TJR101841	154	GmsAmsAmGmAmAmGfUfUfGmAmUmAmGmUmCmAmsGmsAm	227	UmsCfsUmGmAmCfUmAmUmCmAmAfCmUfUmCfUmUmCmsAmsGm
TJR101844	155	AmsGmsUmUmGmAmUfAfGfUmCmAmGmGmCmUmGmsAmsAm	228	UmsUfsCmAmGmCfCmUmGmAmCmUfAmUfCmAfAmCmUmsUmsCm
TJR101845	156	GmsUmsUmGmGmUmCfAfCfUmUmCmUmGmUmGmCmsAmsAm	229	UmsUfsGmCmAmCfAmGmAmAmGmUfGmAfCmCfAmAmCmsCmsCm
TJR101846	157	GmsUmsCmAmCmUmUfCfUfGmUmGmCmAmAmAmUmsUmsAm	230	UmsAfsAmUmUmUfGmCmAmCmAmGfAmAfGmUfGmAmCmsCmsAm
TJR101847	158	UmsCmsAmCmUmUmCfUfGfUmGmCmAmAmAmUmUmsAmsAm	231	UmsUfsAmAmUmUfUmGmCmAmCmAfGmAfAmGfUmGmAmsCmsCm
TJR101848	159	CmsAmsCmUmUmCmUfGfUfGmCmAmAmAmUmUm	232	AmsUfsUmAmAmUfUmUmGmCmAmCfAmGfAmAfGmUm

		AmsAmsUm		GmsAmsCm
TJR10 1849	160	CmsUmsUmCmUmGmUfGfCfAmAmAmUmUmAmAmUmsAmsAm	233	UmsUfsAmUmUmAfAmUmUmUmGmCfAmCfAmGfAmAmGmsUmsGm
TJR10 1853	161	GmsUmsUmAmAmUmUfUfUfUmGmAmUmGmCmCmAmsUmsAm	234	UmsAfsUmGmGmCfAmUmCmAmAmAfAmAfUmUfAmAmCmsAmsUm
TJR10 1856	162	GmsAmsAmGmAmUmUfGfGfAmGmAmUmGmAmAmGmsAmsUm	235	AmsUfsCmUmUmCfAmUmCmUmCmCfAmAfUmCfUmUmCmsUmsCm
TJR10 2519	163	AmsCmsCmAmAmGmAfAfAfUmUmCmAmGmUmGmUmsCmsUm	236	AmsGfsAmCfAmCfUmGmAmAfUmUfUmCfUmUfGmGfUmsCmsAm
TJR10 1865	164	AmsGmsAmAmAmUmUfCfAfGmUmGmUmCmUmGmGmsGmsUm	237	AmsCfsCmCmAmGfAmCmAmCmUmGfAmAfUmUfUmCmUmsUmsGm
TJR10 1842	165	AmsGmsAmAmGmUmUfGfAfUmAmGmUmCmAmGmGmsCmsUm	238	AmsGfsCmCmUmGfAmCmUmAmUmCfAmAfCmUfUmCmUmsUmsCm
TJR10 1843	166	GmsAmsAmGmUmUmGfAfUfAmGmUmCmAmGmGmCmsUmsAm	239	UmsAfsGmCmCmUfGmAmCmUmAmUfCmAfAmCfUmUmCmsUmsUm
TJR10 1850	167	CmsUmsGmUmGmCmAfAfAfUmUmAmAmUmAmGmAmsAmsAm	240	UmsUfsUmCmUmAfUmUmAmAmUmUfUmGfCmAfCmAmGmsAmsAm
TJR10 1851	168	GmsAmsAmAmUmGmAfUfUfGmGmGmAmAmGmUmCmsCmsUm	241	AmsGfsGmAmCmUfUmCmCmCmAmAfUmCfAmUfUmUmCmsCmsAm
TJR10 1852	169	AmsAmsAmUmGmAmUfUfGfGmGmAmAmGmUmCmCmsUmsUm	242	AmsAfsGmGmAmCfUmUmCmCmCmAfAmUfCmAfUmUmUmsCmsCm
TJR10 1854	170	UmsGmsAmGmAmAmGfAfUfUmGmGmAmGmAmUmGmsAmsAm	243	UmsUfsCmAmUmCfUmCmCmAmAmUfCmUfUmCfUmCmAmsUmsGm
TJR10 1855	171	AmsGmsAmAmGmAmUfUfGfGmAmGmAmUmGmAmAmsGmsAm	244	UmsCfsUmUmCmAfUmCmUmCmCmAfAmUfCmUfUmCmUmsCmsAm
TJR10 1857	172	AmsGmsAmUmGmAmAfGfAfUmGmGmCmCmAmUmUmsUmsAm	245	UmsAfsAmAmUmGfGmCmCmAmUmCfUmUfCmAfUmCmUmsCmsCm
TJR10 1858	173	UmsGmsAmAmGmAmUfGfGfCmCmAmUmUmUmCmCmsCmsAm	246	UmsGfsGmGmAmAfAmUmGmGmCmCfAmUfCmUfUmCmAmsUmsCm
TJR10	174	CmsAmsGmGmUmUmCfAf	247	AmsGfsGmAmUmUfUmCmC

1859		UfUmGmGmAmAmAmUmCmsCmsUm		mAmAmUfGmAfAmCfCmUmGmsUmsUm
TJR101860	175	GmsAmsUmGmUmAmUfCfCfAmGmAmUmGmAmCmCmsAmsAm	248	UmsUfsGmGmUmCfAmUmCmUmGmGfAmUfAmCfAmUmCmsUmsGm
TJR101861	176	GmsUmsAmUmCmCmAfGfAfUmGmAmCmCmAmAmGmsAmsAm	249	UmsUfsCmUmUmGfGmUmCmAmUmCfUmGfGmAfUmAmCmsAmsUm
TJR101862	177	UmsAmsUmCmCmAmGfAfUfGmAmCmCmAmAmGmAmsAmsAm	250	UmsUfsUmCmUmUfGmGmUmCmAmUfCmUfGmGfAmUmAmsCmsAm
TJR101863	178	CmsCmsAmAmGmAmAfAfUfUmCmAmGmUmGmUmCmsUmsAm	251	UmsAfsGmAmCmAfCmUmGmAmAmUfUmUfCmUfUmGmGmsUmsCm
TJR101864	179	CmsAmsAmGmAmAmAfUfUfCmAmGmUmGmUmCmUmsGmsAm	252	UmsCfsAmGmAmCfAmCmUmGmAmAfUmUfUmCfUmUmGmsGmsUm
TJR101866	180	GmsAmsAmAmUmUmCfAfGfUmGmUmCmUmGmGmGmsUmsUm	253	AmsAfsCmCmCmAfGmAmCmAmCmUfGmAfAmUfUmUmCmsUmsUm
TJR101867	181	AmsCmsUmGmAmAmAfGfAfGmAmUmUmCmCmUmCmsCmsUm	254	AmsGfsGmAmGmGfAmAmUmCmUmCfUmUfUmCfAmGmUmsUmsUm
TJR101868	182	GmsAmsAmAmGmAmGfAfUfUmCmCmUmCmCmUmGmsAmsAm	255	UmsUfsCmAmGmGfAmGmGmAmAmUfCmUfCmUfUmUmCmsAmsGm
TJR101869	183	CmsCmsAmAmAmGmAfCfAfUmCmAmUmAmAmGmGmsUmsUm	256	AmsAfsCmCmUmUfAmUmGmAmUmGfUmCfUmUfUmGmGmsCmsUm
TJR101870	184	CmsAmsAmAmGmAmCfAfUfCmAmUmAmAmGmGmUmsUmsUm	257	AmsAfsAmCmCmUfUmAmUmGmAmUfGmUfCmUfUmUmGmsGmsCm
TJR101871	185	GmsCmsAmGmGmUmCfGfUfGmAmGmGmAmAmUmUmsCmsUm	258	AmsGfsAmAmUmUfCmCmUmCmAmCfGmAfCmCfUmGmCmsAmsAm
TJR101872	186	GmsAmsAmGmCmCmUfUfGfGmCmUmCmUmUmCmAmsAmsUm	259	AmsUfsUmGmAmAfGmAmGmCmCmAfAmGfGmCfUmUmCmsAmsUm
TJR101873	187	AmsUmsUmUmCmAmAfGfAfUmCmCmGmAmGmAmUmsCmsAm	260	UmsGfsAmUmCmUfCmGmGmAmUmCfUmUfGmAfAmAmUmsUmsAm
TJR101874	188	CmsCmsAmAmGmUmGfGfCfUmUmUmGmUmAmAmAmsAmsUm	261	AmsUfsUmUmUmAfCmAmAmAmGmCfCmAfCmUfUmGmGmsGmsUm

TJR101875	189	CmsAmsAmGmUmGmGfCfUfUmUmGmUmAmAmAmAmsUmsAm	262	UmsAfsUmUmUmUfAmCmAmAmAmGfCmCfAmCfUmUmGmsGmsGm
TJR101876	190	GmsUmsGmGmCmUmUfUfGfUmAmAmAmAmUmCmAmsUmsAm	263	UmsAfsUmGmAmUfUmUmUmAmCmAfAmAfGmCfCmAmCmsUmsUm
TJR101877	191	UmsGmsAmCmCmAmCfAfGfGmCmCmUmGmUmGmAmsUmsAm	264	UmsAfsUmCmAmCfAmGmGmCmCmUfGmUfGmGfUmCmAmsGmsAm
TJR101878	192	GmsAmsAmGmUmGmGfCfUfGmUmGmAmAmGmAmUmsUmsUm	265	AmsAfsAmUmCmUfUmCmAmCmAmGfCmCfAmCfUmUmCmsUmsUm
TJR101879	193	GmsUmsGmGmCmUmGfUfGfAmAmGmAmUmUmUmUmsUmsAm	266	UmsAfsAmAmAmAfUmCmUmUmCmAfCmAfGmCfCmAmCmsUmsUm
TJR101880	194	GmsGmsCmUmGmUmGfAfAfGmAmUmUmUmUmUmAmsAmsUm	267	AmsUfsUmAmAmAfAmAmUmCmUmUfCmAfCmAfGmCmCmsAmsCm
TJR101881	195	CmsAmsGmGmAmCmAfAfAfGmCmCmAmGmCmCmUmsCmsAm	268	UmsGfsAmGmGmCfUmGmGmCmUmUfUmGfUmCfCmUmGmsCmsUm
TJR101882	196	GmsGmsAmCmAmAmAfGfCfCmAmGmCmCmUmCmAmsCmsUm	269	AmsGfsUmGmAmGfGmCmUmGmGmCfUmUfUmGfUmCmCmsUmsGm
TJR101883	197	GmsAmsCmAmAmAmGfCfCfAmGmCmCmUmCmAmCmsUmsAm	270	UmsAfsGmUmGmAfGmGmCmUmGmGfCmUfUmUfGmUmCmsCmsUm
TJR101884	198	GmsUmsUmUmGmAmAfAfGfAmAmAmAmUmCmCmUmsCmsAm	271	UmsGfsAmGmGmAfUmUmUmUmCmUfUmUfCmAfAmAmCmsAmsCm
TJR101885	199	CmsUmsGmCmCmCmAfGfGfUmCmUmUmUmGmAmCmsAmsUm	272	AmsUfsGmUmCmAfAmAmGmAmCmCfUmGfGmGfCmAmGmsAmsAm
TJR101886	200	UmsGmsCmCmCmAmGfGfUfCmUmUmUmGmAmCmAmsUmsUm	273	AmsAfsUmGmUmCfAmAmAmGmAmCfCmUfGmGfGmCmAmsGmsAm
TJR101887	201	GmsCmsCmCmAmGmGfUfCfUmUmUmGmAmCmAmUmsUmsUm	274	AmsAfsAmUmGmUfCmAmAmAmGmAfCmCfUmGfGmGmCmsAmsGm
TJR101888	202	AmsGmsAmAmAmAmAfCfAfCmAmUmUmGmAmAmGmsUmsAm	275	UmsAfsCmUmUmCfAmAmUmGmUmGfUmUfUmUfUmCmUmsAmsAm
TJR101889	203	GmsAmsAmAmAmAmCfAfCfAmUmUmGmAmAmG	276	UmsCfsAmCmUmUfCmAmAmUmGmUfGmUfUmUfUmU

		mUmsGmsAm		mCmsUmsAm
TJR10 1890	204	AmsAmsAmAmCmAmCfAf UfUmGmAmAmGmUmGm AmsGmsAm	277	UmsCfsUmCmAmCfUmUmC mAmAmUfGmUfGmUfUmU mUmsUmsCm
TJR10 2516	205	AmsCmsUmUmCmUmGfUf GfCmAmAmAmUmUmAm AmsUmsAm	278	UmsAfsUmUfAmAfUmUmU mGfCmAfCmAfGmAfAmGfU msGmsAm
TJR10 2517	206	UmsUmsCmUmGmUmGfCf AfAmAmUmUmAmAmUm AmsGmsAm	279	UmsCfsUmAfUmUfAmAmU mUfUmGfCmAfCmAfGmAfA msGmsUm
TJR10 2518	207	UmsCmsUmGmUmGmCfAf AfAmUmUmAmAmUmAm GmsAmsAm	280	UmsUfsCmUfAmUfUmAmA mUfUmUfGmCfAmCfAmGfA msAmsGm
TJR10 2520	208	UmsAmsAmAmCmUmGfA fAfAmGmAmGmAmUmU mCmsCmsUm	281	AmsGfsGmAfAmUfCmUmCm UfUmUfCmAfGmUfUmUfAm sUmsUm
TJR10 2521	209	AmsAmsAmCmUmGmAfA fAfGmAmGmAmUmUmC mCmsUmsAm	282	UmsAfsGmGfAmAfUmCmU mCfUmUfUmCfAmGfUmUfU msAmsUm
TJR10 2522	210	AmsAmsAmGmAmCmAfU fCfAmUmAmAmGmGmU mUmsUmsAm	283	UmsAfsAmAfCmCfUmUmAm UfGmAfUmGfUmCfUmUfUm sGmsGm
TJR10 2523	211	UmsGmsGmCmUmGmUfG fAfAmGmAmUmUmUmU mUmsAmsAm	284	UmsUfsAmAfAmAfAmUmC mUfUmCfAmCfAmGfCmCfA msCmsUm
TJR10 2524	212	CmsUmsGmUmGmAmAfG fAfUmUmUmUmUmAmA mUmsAmsAm	285	UmsUfsAmUfUmAfAmAmA mAfUmCfUmUfCmAfCmAfG msCmsCm
TJR10 2525	213	UmsGmsUmGmAmAmGfA fUfUmUmUmUmAmAmU mAmsAmsAm	286	UmsUfsUmAfUmUfAmAmA mAfAmUfCmUfUmCfAmCfA msGmsCm
TJR10 4841	287	AmsCmsCmAmAmGmAfAf AfUmUmCmAmGmUmGm UmsCmsAm	291	UmsGfsAmCmAmCfUmGmA mAmUmUfUmCfUmUfGmG mUmsCmsAm
TJR10 4842	288	GmsAmsAmGmAmUmUfG fGfAmGmAmUmGmAmA mGmsAmsAm	292	UmsUfsCmUmUmCfAmUmC mUmCmCfAmAfUmCfUmUm CmsUmsCm
TJR10 4843	289	AmsGmsAmAmAmUmUfC fAfGmUmGmUmCmUmG mGmsGmsAm	293	UmsCfsCmCmAmGfAmCmA mCmUmGfAmAfUmUfUmCm UmsUmsGm
TJR10 4844	290	CmsAmsCmUmUmCmUfGf UfGmCmAmAmAmUmUm AmsAmsAm	294	UmsUfsUmAmAmUfUmUmG mCmAmCfAmGfAmAfGmUm GmsAmsCm

表 2 和表 3 中，同一条核酸序列中，从左至右按照 5’末端至 3’末端的方向，G、C、A、U 分别代表具有鸟嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤、尿嘧啶的核苷，序列从左至右表示 5’末端至 3’末端的方向，小写字母 m 表示该字母 m 左侧相邻的一个核苷为 2'-甲氧基修饰的核苷；小写字母 f 表示该字母 f 左侧相邻的一个核苷为 2'-氟代修饰的核苷；小写字母 s 表示与该字母 s 相邻的两个核苷之间为硫代磷酸二酯基连接，无特别说明，两个相邻的核苷之间通过磷酸二酯基连接。如无特别说明，每条链 3’端的第一个核苷酸的 3’位为羟基；每条链 5’端的第一个核苷酸的 5’位是羟基。

所述 2'-甲氧基修饰的核苷、2'-氟代修饰的核苷、硫代磷酸二酯基、磷酸二酯基结构如表 1 所示，当本公开的 RNAi 剂以盐形式存在时，例如以钠盐形式存在时，表 1 中结构对应的盐形式的结构也在本公开的保护范围以内。

实施例 2. 本公开的 RNAi 剂的合成

本公开的 RNAi 剂的合成与通常的亚磷酰胺固相合成法无异。合成过程简要描述如下：于 Dr.Oligo48 合成器(Biolytic)上，以通用 CPG 载体为起始，根据合成程序逐个连接无修饰的核苷亚磷酰胺单体或具有序列中对应位置修饰的核苷亚磷酰胺单体。本公开实施例使用的核苷亚磷酰胺单体购自上海兆维公司、苏州吉玛公司。采用 5-乙基硫-1H-四唑(ETT)作为活化剂(0 .6M 乙腈溶液)，使用 0.22M 的 PADS 溶于 1:1 体积比的乙腈和 3-甲基吡啶（上海凌江）溶液作为硫化试剂，使用碘吡啶/水溶液（上海凌江）作为氧化剂。

固相合成完成后，寡核糖核苷酸自该固体支撑物裂解，采用 3:1 的 28%氨水和乙醇溶液在 50℃条件下浸泡 16 小时。然后离心，将上清液转移到另一个离心管中，浓缩蒸发干后，使用 C18 反向色谱纯化，流动相为 0.1M TEAA 和乙腈。目标寡核苷酸收集后冻干，并经 LC-MS 鉴定为目标产物，再经过 UV（260nm）定量。

所得到的单链寡核苷酸，根据等摩尔比，按照互补配对，退火，最后所得到的本公开的 RNAi 剂溶于 1×PBS 中，并调整至实验所需浓度备用。

实施例 3. RNAi 剂在内源细胞中的单个浓度点活性

采用单个浓度对 RNAi 剂进行分子水平模拟内源细胞活性筛选。

A549 细胞培养于 RPMI1640 培养基（Gibco）（含 10% FBS）中，在 37℃，5% CO_2 条件下培养。转染前 24 h，将 A549 细胞接种于 24 孔板，接种密度为每孔 5×10^4 个细胞，每孔 500 μL 培养基。

按照说明书，使用 RNAi MAX 转染试剂（ThermoFisher，13778150）对细胞转染 RNAi 剂。RNAi 剂设置单个浓度点，为 20 nM。转染 48 h 后，使用高通量细胞 RNA 提取试剂盒（ThermoFisher，A27828）进行细胞总 RNA 提取、RNA 逆

转录实验（Takara，RR037B）和定量实时 PCR 检测（ThermoFisher，4444557），测定人 LRRK2 的 mRNA 水平，根据 GAPDH 内参基因水平对人 LRRK2 的 mRNA 水平进行校正。

结果分析方法：

Q-PCR 检测实验完毕后，按照系统自动设定的阈值获取相应的 Ct 值，可以通过 Ct 值比较，相对定量某个基因的表达：比较 Ct 指的是通过与内参基因 Ct 值之间的差值来计算基因表达差异，也称之是 $2^{-\triangle\triangle Ct}$，△△Ct=[(Ct 实验组目的基因-Ct 实验组内参)-（Ct 对照组目的基因-Ct 对照组内参）]。

抑制率（%）=（1-目的基因表达剩余量）*100%。

结果以相对于经过 RNAi 剂处理的细胞的人 LRRK2 表达剩余百分比来表示。抑制率的结果见表 4。

表 4. 本公开的 RNAi 剂在 A549 细胞单点活性结果

化合物编号	靶基因 mRNA 表达剩余百分比（平均值）	
	20 nM	STDEV (%)
TJR101840	13.83	0.25
TJR101841	13.86	1.49
TJR101842	17.13	0.08
TJR101843	21.04	0.22
TJR101844	18.93	3.93
TJR101845	10.56	1.36
TJR101846	14.74	1.21
TJR101847	12.92	0.02
TJR101848	15.46	0.07
TJR101849	13.40	0.85
TJR101850	19.44	2.43
TJR101851	40.71	2.07
TJR101852	20.58	3.38
TJR101853	18.70	2.02
TJR101854	13.28	3.02
TJR101855	12.10	0.81
TJR101856	12.72	0.19
TJR101857	26.17	3.92
TJR101858	27.64	0.11
TJR101859	28.95	2.92
TJR101860	31.62	1.58
TJR101861	28.14	7.81
TJR101862	14.15	0.52
TJR101863	18.10	1.61
TJR101864	18.48	0.43
TJR101865	12.41	1.65
TJR101866	19.16	0.18
TJR101867	30.62	0.74
TJR101868	32.84	4.46
TJR101869	39.62	1.99
TJR101870	24.82	1.27
TJR101871	28.72	2.43
TJR101872	35.01	2.03
TJR101873	36.15	0.27
TJR101874	17.07	1.28

TJR101875	35.11	2.78
TJR101876	39.85	3.89
TJR101877	44.09	5.21
TJR101879	42.14	7.99
TJR101880	44.17	1.65
TJR101886	48.60	2.26
TJR101890	34.66	4.13
TJR102516	22.87	1.79
TJR102517	23.29	4.08
TJR102518	21.24	1.72
TJR102519	17.91	0.32
TJR102520	42.65	1.39
TJR102521	45.46	4.80
TJR102522	45.48	3.07
TJR102523	39.07	3.69
TJR102524	46.65	4.97
TJR102525	32.65	6.32

实施例 4. RNAi 剂在人胚肾细胞（HEK293A）中的 psiCHECK 在靶活性

在 HEK293A 细胞中采用 9 个浓度梯度对 RNAi 剂进行体外分子水平模拟在靶活性筛选。

HEK293A 细胞培养于含 10%胎牛血清的 DMEM 高糖培养基中，在 37℃，5% CO_2 条件下培养。转染前 24 h，将 HEK293A 细胞接种于 96 孔板，接种密度为每孔 1×10^4 个细胞，每孔 100 μL 培养基。

按照说明书，使用 Lipofectamine2000（ThermoFisher，11668019）对细胞共转染 RNAi 剂及对应质粒，每孔使用 0.3 μL Lipofectamine2000。质粒转染量为 20 ng 每孔。对于在靶序列质粒，RNAi 剂共设置 9 个浓度点，最高浓度点终浓度为 10 nM，5 倍梯度稀释，最低浓度点终浓度为 0.0000256 nM。转染后 24 h，采用 Dual-Luciferase Reporter Assay System（Promega，E2940）检测在靶水平。结果如表 5 所示。结果显示，本公开的 RNAi 剂具有良好的靶点抑制活性。

表 5. 本公开的 RNAi 剂在 HEK293A 细胞中 psiCHECK 在靶活性

双链编号	IC50 (nM)
TJR104830	0.0035
TJR104725	0.0069
TJR104831	0.0139
TJR104832	0.0067
TJR104833	0.0041
TJR104834	0.1218
TJR104835	0.0158
TJR104836	0.0062
TJR104837	0.0042
TJR104838	0.0322
TJR104840	0.0210
TJR104711	0.0044

TJR104712	0.0035
TJR104713	0.0150
TJR104714	0.0046
TJR104715	0.0055
TJR104716	0.0850
TJR104717	0.0031
TJR104718	0.0171
TJR104719	0.0148
TJR104720	0.0396
TJR104721	0.0222
TJR104722	0.0224
TJR104841	0.025
TJR104842	0.144
TJR104843	0.065
TJR104844	0.021

实施例 5. RNAi 剂内源细胞活性

在 A549 细胞中采用 7 个浓度梯度对 RNAi 剂进行体外分子水平模拟内源细胞活性筛选。采用 RNAi MAX 转染试剂（ThermoFisher，13778150）将 dsRNA 以 20 nM 初始浓度进行 5 倍梯度稀释形成 7 个浓度点（20 nM、4 nM、0.8 nM、0.16 nM、0.032 nM、0.0064 nM、0.00128 nM）。A549 细胞培养于含 10% FBS 的 RPMI1640 培养基（Gibco）中，在 37℃、5% CO_2条件下培养；于 96 孔板中加入 RNAi 剂后接种密度为 1.4×10^4 cells / 孔的 A549 细胞（每孔 90 μL 培养基）。转染 24 小时后使用高通量细胞 RNA 提取试剂盒（志昂生物，MNTR/FX96）提取总 RNA，经 RNA 逆转录实验（Takara，RR037B）和定量实时 PCR 检测（ThermoFisher，4444557）测定人 LRRK2 的 mRNA 水平，以 GAPDH 为内参基因进行表达水平校正。

结果分析参考实施例 3。在 A549 细胞中采用 7 个浓度梯度对 dsRNA 序列进行体外分子水平活性筛选。结果以相对于经过 dsRNA 处理的细胞的人 LRRK2 表达剩余百分比来表示。抑制率的结果见表 6。

表 6. 本公开的 RNAi 剂在 A549 细胞中内源活性

双链编号	IC_{50} (nM)
TJR104725	0.0374
TJR104832	0.0239
TJR104724	0.1825
TJR104834	0.0940
TJR104728	>20

权利要求书

1. 一种 RNAi 剂，其包含形成双链区的正义链与反义链，

所述正义链包含与 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5 至 SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:64 中任一所示的核苷酸序列相差不超过 3 个核苷酸的至少 15 个连续核苷酸；

所述反义链包含与 SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:71 至 SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:75 至 SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:134 中任一所示的核苷酸序列相差不超过 3 个核苷酸的至少 15 个连续核苷酸。

2. 如权利要求 1 所述的 RNAi 剂，其中：

所述正义链包含与 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5 至 SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:64 中任一核苷酸序列相差不超过 3 个核苷酸序列的至少 17 个连续核苷酸；

所述反义链包含与 SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:71 至 SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:75 至 SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:134 中任一所示的核苷酸序列相差不超过 3 个核苷酸的至少 17 个连续核苷酸；

优选地，所述正义链包含与 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5 至 SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:64 中任一核苷酸序列相差不超过 3 个核苷酸的至少 18 个连续核苷酸；优选地，相差不超过 1 个核苷酸；和/或，

优选地，所述反义链包含与 SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:71 至 SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:75 至 SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:134 中的任一核苷酸序列相差不超过 3 个核苷酸的至少 20 个连续核苷酸；优选地，相差不超过 1 个核苷酸；

更优选地，所述正义链包含与 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5 至 SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:64 中任一核苷酸序列相差不超过 3 个核苷酸的至少 19 个连续核苷酸；优选地，相差不超过 1 个核苷酸；和/或，

更优选地，所述反义链包含与 SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:71 至 SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:75 至 SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:96、SEQ

ID NO:105、SEQ ID NO:134 中的任一核苷酸序列相差不超过 3 个核苷酸的至少 21 个连续核苷酸；优选地，相差不超过 1 个核苷酸。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的 RNAi 剂，其包含以下任一组所示的正义链和反义链：

组 1），如 SEQ ID NO：4 所示的正义链和 SEQ ID NO：74 所示的反义链；

组 2），如 SEQ ID NO：2 所示的正义链和 SEQ ID NO：72 所示的反义链；

组 3），如 SEQ ID NO：3 所示的正义链和 SEQ ID NO：73 所示的反义链，或，如 SEQ ID NO：64 所示的正义链和 SEQ ID NO：134 所示的反义链；

组 4），如 SEQ ID NO：1 所示的正义链和 SEQ ID NO：71 所示的反义链；

组 5），如 SEQ ID NO：5 所示的正义链和 SEQ ID NO：75 所示的反义链；

组 6），如 SEQ ID NO：6 所示的正义链和 SEQ ID NO：76 所示的反义链，或，如 SEQ ID NO：26 所示的正义链和 SEQ ID NO：96 所示的反义链；

组 7），如 SEQ ID NO：7 所示的正义链和 SEQ ID NO：77 所示的反义链；

组 8），如 SEQ ID NO：8 所示的正义链和 SEQ ID NO：78 所示的反义链；

组 9），如 SEQ ID NO：9 所示的正义链和 SEQ ID NO：79 所示的反义链；

组 10），如 SEQ ID NO：10 所示的正义链和 SEQ ID NO：80 所示的反义链，或，如 SEQ ID NO：35 所示的正义链和 SEQ ID NO：105 所示的反义链；

组 11），如 SEQ ID NO：11 所示的正义链和 SEQ ID NO：81 所示的反义链；

组 12），如 SEQ ID NO：12 所示的正义链和 SEQ ID NO：82 所示的反义链，或，如 SEQ ID NO：20 所示的正义链和 SEQ ID NO：90 所示的反义链。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的 RNAi 剂，其中所述正义链和/或反义链中至少一个核苷酸为修饰的核苷酸。

5. 如权利要求 4 所述的 RNAi 剂，其中：

所述正义链中的三个连续核苷酸为 2'-氟代修饰的核苷酸，

优选地，按照 5'末端到 3'末端的方向，所述正义链的第 7、8 和 9 位的核苷酸各自独立地为 2'-氟代修饰的核苷酸；和/或，

按照 5'末端到 3'末端的方向，所述反义链的第 2、6、12、14 和 16 位的核苷酸各自独立地为 2'-氟代修饰的核苷酸；或者所述反义链的第 2、4、6、10、12、14、16 或 18 位的核苷酸各自独立地为 2'-氟代修饰的核苷酸；

所述正义链和所述反义链中其余位置的核苷酸为 2’-甲氧基修饰的核苷酸。

6. 如权利要求 1-5 中任意一项所述的 RNAi 剂，其中所述正义链和/或反义链中至少一个磷酸二酯基为具有修饰基团的磷酸二酯基，优选地为硫代磷酸二酯

基。

7. 如权利要求 6 所述的 RNAi 剂，所述具有修饰基团的磷酸二酯基存在于以下位置中的至少一处：

所述正义链的 5'末端端部第 1 个核苷酸和第 2 个核苷酸之间；

所述正义链的 5'末端端部第 2 个核苷酸和第 3 个核苷酸之间；

所述正义链的 3'末端端部第 1 个核苷酸和第 2 个核苷酸之间；

所述正义链的 3'末端端部第 2 个核苷酸和第 3 个核苷酸之间；

所述反义链的 5'末端端部第 1 个核苷酸和第 2 个核苷酸之间；

所述反义链的 5'末端端部第 2 个核苷酸和第 3 个核苷酸之间；

所述反义链的 3'末端端部第 1 个核苷酸和第 2 个核苷酸之间；

所述反义链的 3'末端端部第 2 个核苷酸和第 3 个核苷酸之间；

优选地，所述正义链和/或反义链中包括多个硫代磷酸二酯基，所述硫代磷酸二酯基存在于：

所述正义链的 5'末端端部第 1 个核苷酸和第 2 个核苷酸之间；和

所述正义链的 5'末端端部第 2 个核苷酸和第 3 个核苷酸之间；和

所述正义链的 3'末端端部第 1 个核苷酸和第 2 个核苷酸之间；和

所述正义链的 3'末端端部第 2 个核苷酸和第 3 个核苷酸之间；和

所述反义链的 5'末端端部第 1 个核苷酸和第 2 个核苷酸之间；和

所述反义链的 5'末端端部第 2 个核苷酸和第 3 个核苷酸之间；和

所述反义链的 3'末端端部第 1 个核苷酸和第 2 个核苷酸之间；和

所述反义链的 3'末端端部第 2 个核苷酸和第 3 个核苷酸之间。

8. 如权利要求 1-7 中任意一项所述的 RNAi 剂，其中，

所述正义链包含如 SEQ ID NO:141 至 SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:287 至 SEQ ID NO:290 中任一所示的核苷酸序列；和/或

所述反义链包含如 SEQ ID NO:214 至 SEQ ID NO:237、SEQ ID NO:291 至 SEQ ID NO:294 中任一所示的核苷酸序列。

9. 如权利要求 1-8 中任意一项所述的 RNAi 剂，其中，所述正义链和/或所述反义链中还包含一个或多个亲脂性基团；

优选地，所述亲脂性基团含有饱和或不饱和的 C16 烃链；

更优选地，所述 RNAi 剂含有一个亲脂性基团，所述亲脂性基团为正十六烷基。

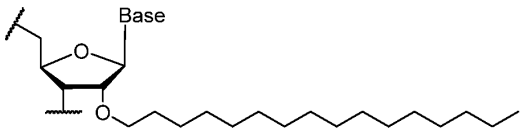
10. 根据权利要求 9 所述的 RNAi 剂，其中，所述亲脂性基团与所述正义链

相连；

优选地，所述亲脂性基团与正义链 5’末端起的第 1 位、第 2 位、第 6 位、第 7 位、第 19 位、第 20 位或第 21 位的核苷相连；

更优选地，所述亲脂性基团与正义链 5’末端起的第 2 位、第 7 位或第 20 位的核苷相连。

11. 根据权利要求 9 或 10 所述的 RNAi 剂，其中，与所述亲脂性基团相连的核苷具有有如式（II）所示的结构：



（II），其中，Base 表示碱基。

12. 一种药物组合物，其包含：

如权利要求 1-11 中任意一项所述的 RNAi 剂，和

药学上可接受的载体。

13. 一种细胞，其包含如权利要求 1-11 中任意一项所述的 RNAi 剂。

14. 一种试剂盒，其包含如权利要求 1-11 中任意一项所述的 RNAi 剂和/或如权利要求 12 所述的药物组合物。

15. 一种降低 LRRK2 基因表达的方法，包括给予受试者有效量或有效剂量的如权利要求 1-11 中任意一项所述的 RNAi 剂和/或如权利要求 12 所述的药物组合物。

16. 一种治疗和/或预防受试者的疾病的方法，包括给予受试者有效量或有效剂量的如权利要求 1-11 中任意一项所述的 RNAi 剂和/或如权利要求 12 所述的药物组合物；

优选地，所述疾病为神经退行性疾病；

更优选地，所述神经退行性疾病选自：帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、精神分裂症、进行性肌阵挛性癫痫、哈勒沃登-施帕茨病。

17. 一种体内递送抑制 LRRK2 表达和/或复制的 RNAi 剂的方法，所述方法包括给予受试者有效量或有效剂量的如权利要求 1-11 中任意一项所述的 RNAi 剂和/或如权利要求 12 所述的药物组合物。

18. 一种制备 RNAi 剂的方法，其包括：合成如权利要求 1-11 中任一项所述的 RNAi 剂。