



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104583401 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 29

(21) 申请号 201380037612. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 05. 16

C12N 15/11(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07H 21/00(2006. 01)

61/647, 925 2012. 05. 16 US

C12N 15/63(2006. 01)

61/785, 832 2013. 03. 14 US

A61K 31/7088(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 01. 14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/041381 2013. 05. 16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/173598 EN 2013. 11. 21

(71) 申请人 RANA 医疗有限公司

地址 美国马萨诸塞州

申请人 麻省总医院

(72) 发明人 阿瑟·M·克里格

罗梅什·苏布拉马尼安

詹姆斯·麦克斯维根 珍妮·T·李

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

11227

代理人 郑斌 彭鲲鹏

权利要求书3页 说明书98页

(54) 发明名称

用于调节 ATP2A2 表达的组合物和方法

(57) 摘要

本发明的方面提供用于激活或增强 ATP2A2 的表达的单链寡核苷酸。另外的方面提供包含用于激活或增强 ATP2A2 的表达的单链寡核苷酸的组合物和试剂盒。还提供了用于使用这些单链寡核苷酸调节 ATP2A2 的表达的方法。本发明的另外的方面提供了选择用于激活或增强 ATP2A2 的表达的候选寡核苷酸的方法。

1. 一种具有序列 5'-X-Y-Z 的单链寡核苷酸, 其中 X 为任何核苷酸, Y 为非为人微小 RNA 的种子序列的、长度为 6 个核苷酸的核苷酸序列, 并且 Z 为长度为 1 至 23 个核苷酸的核苷酸序列, 其中该单链寡核苷酸与 ATP2A2 基因的 PRC2 相关区的至少 8 个连续核苷酸互补。

2. 如权利要求 1 所述的单链寡核苷酸, 其中该寡核苷酸不包含三个或更多个连续鸟苷核苷酸。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的单链寡核苷酸, 其中该寡核苷酸不包含四个或更多个连续鸟苷核苷酸。

4. 如权利要求 1 至 3 中任一项所述的单链寡核苷酸, 其中该寡核苷酸的长度为 8 至 30 个核苷酸。

5. 如权利要求 1 至 3 中任一项所述的单链寡核苷酸, 其中该寡核苷酸的长度为 8 至 10 个核苷酸, 并且该 PRC2 相关区的该互补序列中除 1、2 或 3 个核苷酸之外的所有都为胞嘧啶或鸟苷核苷酸。

6. 如权利要求 1 至 7 中任一项所述的单链寡核苷酸, 其中该寡核苷酸的至少一个核苷酸为核苷酸类似物。

7. 如权利要求 6 所述的单链寡核苷酸, 其中与不具有该至少一个核苷酸类似物的寡核苷酸相比较, 该至少一个核苷酸类似物导致该寡核苷酸的 T_m 在 1°C 至 5°C 的范围内的升高。

8. 如权利要求 1 至 7 中任一项所述的单链寡核苷酸, 其中该寡核苷酸的至少一个核苷酸包含 2'-O- 甲基。

9. 如权利要求 1 至 8 中任一项所述的单链寡核苷酸, 其中该寡核苷酸的每个核苷酸包含 2'-O- 甲基。

10. 如权利要求 1 至 8 中任一项所述的单链寡核苷酸, 其中该寡核苷酸包含至少一个核糖核苷酸、至少一个脱氧核糖核苷酸或至少一个桥连核苷酸。

11. 如权利要求 10 所述的单链寡核苷酸, 其中该桥连核苷酸为 LNA 核苷酸、cEt 核苷酸或 ENA 修饰的核苷酸。

12. 如权利要求 1 至 6 中任一项所述的单链寡核苷酸, 其中该寡核苷酸的每个核苷酸为 LNA 核苷酸。

13. 如权利要求 1 至 6 中任一项所述的单链寡核苷酸, 其中该寡核苷酸的这些核苷酸包括交替的脱氧核糖核苷酸以及 2'-氟-脱氧核糖核苷酸。

14. 如权利要求 1 至 6 中任一项所述的单链寡核苷酸, 其中该寡核苷酸的这些核苷酸包括交替的脱氧核糖核苷酸以及 2'-O- 甲基核苷酸。

15. 如权利要求 1 至 6 中任一项所述的单链寡核苷酸, 其中该寡核苷酸的这些核苷酸包括交替的脱氧核糖核苷酸以及 ENA 核苷酸类似物。

16. 如权利要求 1 至 6 中任一项所述的单链寡核苷酸, 其中该寡核苷酸的这些核苷酸包括交替的脱氧核糖核苷酸以及 LNA 核苷酸。

17. 如权利要求 13 至 16 中任一项所述的单链寡核苷酸, 其中该寡核苷酸的 5' 核苷酸为脱氧核糖核苷酸。

18. 如权利要求 1 至 6 中任一项所述的单链寡核苷酸, 其中该寡核苷酸的这些核苷酸包括交替的 LNA 核苷酸以及 2'-O- 甲基核苷酸。

19. 如权利要求 18 所述的单链寡核苷酸, 其中该寡核苷酸的该 5' 核苷酸为 LNA 核苷

酸。

20. 如权利要求 1 至 8 中任一项所述的单链寡核苷酸, 其中该寡核苷酸的这些核苷酸包括通过脱氧核糖核苷酸的 5' 端和 3' 端中的每一个上的至少一个 LNA 核苷酸侧接的这些脱氧核糖核苷酸。

21. 如权利要求 1 至 20 中任一项所述的单链寡核苷酸, 进一步包含至少两个核苷酸之间的硫代磷酸酯核苷酸间键。

22. 如权利要求 21 所述的单链寡核苷酸, 进一步包含所有核苷酸之间的硫代磷酸酯核苷酸间键。

23. 如权利要求 1 至 23 中任一项所述的单链寡核苷酸, 其中该寡核苷酸的 3' 位置处的核苷酸具有 3' 羟基。

24. 如权利要求 1 至 23 中任一项所述的单链寡核苷酸, 其中该寡核苷酸的 3' 位置处的核苷酸具有 3' 硫代磷酸酯。

25. 如权利要求 1 至 25 中任一项所述的单链寡核苷酸, 进一步包含缀合至该 5' 核苷酸的生物素部分。

26. 一种单链寡核苷酸, 包含与 ATP2A2 基因的 PRC2 相关区的至少 8 个连续核苷酸互补的互补区, 其中该寡核苷酸具有以下各项中的至少一个:

a) 为 5' X-Y-Z 的序列, 其中 X 为任何核苷酸并且其中 X 锚定在该寡核苷酸的 5' 端上, Y 为非微小 RNA 的人种子序列的、长度为 6 个核苷酸的核苷酸序列, 并且 Z 为长度为 1 至 23 个核苷酸的核苷酸序列;

b) 不包含三个或更多个连续鸟苷核苷酸的序列;

c) 与该第二核苷酸序列具有相等长度的核苷酸的每个序列具有阈值水平以下的序列一致性的序列, 这些核苷酸处在脱靶基因的 5' 端上游的 50 千碱基与该脱靶基因的 3' 端下游的 50 千碱基之间;

d) 与编码 RNA 的 PRC2 相关区互补的序列, 该 RNA 形成包含至少两个单链环的二级结构; 和 / 或

e) 具有 60% 以上 G-C 含量的序列。

27. 如权利要求 26 所述的单链寡核苷酸, 其中该寡核苷酸具有该序列 5' X-Y-Z 并且其中该寡核苷酸的长度为 8 至 50 个核苷酸。

28. 一种包含如权利要求 1 至 27 中任一项所述的单链寡核苷酸以及载体的组合物。

29. 一种在缓冲溶液中的包含如权利要求 1 至 27 中任一项所述的单链寡核苷酸的组合物。

30. 如权利要求 28 所述的组合物, 其中该寡核苷酸缀合至该载体。

31. 如权利要求 30 所述的组合物, 其中该载体为肽。

32. 如权利要求 30 所述的组合物, 其中该载体为类固醇。

33. 一种包含如权利要求 28 至 32 中任一项所述的组合物以及药学上可接受的载体的药物组合物。

34. 一种包括容纳如权利要求 28 至 33 中任一项所述的组合物的容器的试剂盒。

35. 一种提高细胞内 ATP2A2 基因的表达的方法, 该方法包括将如权利要求 1 至 25 中任一项所述的单链寡核苷酸递送到该细胞中。

36. 如权利要求 35 所述的方法, 其中将该单链寡核苷酸递送到该细胞中导致 ATP2A2 基因的表达水平比不包含该单链寡核苷酸的对照细胞中的 ATP2A2 基因的表达水平大至少 50%。

37. 一种提高受试者体内 ATP2A2 基因的水平的方法, 该方法包括向该受试者给予如权利要求 1 至 25 中任一项所述的单链寡核苷酸。

38. 一种治疗与受试者体内 ATP2A2 基因的降低的水平相关联的病症的方法, 该方法包括向该受试者给予如权利要求 1 至 25 中任一项所述的单链寡核苷酸。

39. 如权利要求 38 所述的方法, 其中该病症为心脏疾病。

用于调节 ATP2A2 表达的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据 35U.S.C. § 119(e) 要求 2013 年 3 月 14 日提交的名称为“用于调节 ATP2A2 表达的组合物和方法 (COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING ATP2A2 EXPRESSION)”的美国临时申请号 61/785,832 以及 2012 年 5 月 16 日提交的名称为“用于调节 ATP2A2 表达的组合物和方法 (COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING ATP2A2 EXPRESSION)”的美国临时申请号 61/647,925 的权益,每个申请通过引用以其全文结合在此。

发明领域

[0003] 本发明涉及基于寡核苷酸的组合物,以及使用基于寡核苷酸的组合物用于治疗疾病的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 心脏疾病包括心脏的许多疾病和障碍,包括先天性心脏病、主动脉瘤、主动脉夹层、心律失常、心肌病、以及充血性心力衰竭。具体地,充血性心力衰竭在心脏不能维持机体组织中充足的血液循环或不能泵出返回至其中的静脉血时发生。心脏的弱化阻止其将足够量的氧循环到机体组织中。涉及收缩性的心脏疾病,例如充血性心力衰竭,取决于对心脏中肌细胞的收缩 / 舒张循环的调节。

[0006] ATP 酶, Ca^{++} 输送, 心肌, 慢抽搐 2 (ATP2A2) 编码肌质网 Ca^{++} -ATP 酶 (SERCA), 其是位于肌细胞的肌质或内质网中的细胞内泵。ATP2A2 通过 ATP 的水解并且将钙从胞质溶胶易位到肌质网腔中来保持 Ca^{2+} 离子的低胞质浓度。钙的这种输送对于调节肌细胞的收缩 / 舒张循环是重要的。含有突变体形式的 ATP2A2 的小鼠显示出归因于降低的 ATP2A2 活性的一些心脏问题。特别地,缺陷在心律、心搏量、心输出、心脏肥大、以及充血性心力衰竭中发生。

发明内容

[0007] 在此披露的本发明的多个方面提供可用于上调细胞内 ATP2A2 的方法和组合物。在一些实施例中,提供单链寡核苷酸,其靶向 ATP2A2 基因 (例如,人 ATP2A2) 的 PRC2 相关区并且因此引起该基因的上调。在一些实施例中,提供单链寡核苷酸,这些单链寡核苷酸靶向编码 ATP2A2 的基因的 PRC2 相关区。在一些实施例中,这些单链寡核苷酸通过缓解或阻止 PRC2 介导的对 ATP2A2 的阻抑来激活或增强 ATP2A2 的表达。此处披露的本发明的多个方面提供了可用于上调 ATP2A2 以治疗和 / 或预防心脏疾病 (包括先天性心脏病、主动脉瘤、主动脉夹层、心律失常、心肌病、以及充血性心力衰竭) 的方法和组合物。ATP2A2 也与达里耶 - 怀特 (Darier-White) 疾病、肌肉萎缩症、以及疣状肢端角化病相关。因此,此处披露的本发明的某些方面提供了可用于上调 ATP2A2 以治疗和 / 或预防达里耶 - 怀特疾病、肌肉萎缩症或疣状肢端角化病的方法和组合物。

[0008] 本发明的另外的方面提供用于选择用于激活或增强 ATP2A2 的表达的寡核苷酸的

方法。在一些实施例中,提供用于选择一组寡核苷酸的方法,该组寡核苷酸中富集于用于激活或增强 ATP2A2 的表达的候选物(例如,与寡核苷酸随机选择相比较)中。因此,这些方法可以用于建立其中富集了激活或增强 ATP2A2 的表达的寡核苷酸的多组临床候选物。这类库可以被利用来例如鉴别用于开发治疗 ATP2A2 的治疗剂的先导寡核苷酸。另外,在一些实施例中,提供寡核苷酸化学性质,其可用于控制用于激活 ATP2A2 的表达的单链寡核苷酸的药物代谢动力学、生物分布、生物可利用性和/或功效。

[0009] 根据本发明的一些方面,提供单链寡核苷酸,这些单链寡核苷酸具有与 ATP2A2 基因的 PRC2 相关区(例如,该区的至少 8 个连续核苷酸)(例如,如 SEQ ID NO:1 或 2 中给出的核苷酸序列的 PRC2 相关区)互补的区。在一些实施例中,寡核苷酸具有以下特征中的至少一个:a) 为 5'-X-Y-Z 的一个序列,其中 X 为任何核苷酸并且其中 X 位于寡核苷酸的 5' 端, Y 为非为微小 RNA 的人种子序列的、长度为 6 个核苷酸的核苷酸序列,并且 Z 为长度为 1 至 23 个核苷酸的核苷酸序列;b) 不包括三个或更多个连续鸟苷核苷酸的序列;c) 与每个核苷酸序列具有阈值水平以下的序列一致性的序列,这些核苷酸长度等于第二核苷酸序列、在脱靶基因的 5' 端上游的 50 千碱基与该脱靶基因的 3' 端下游的 50 千碱基之间;d) 与编码 RNA 的 PRC2 相关区互补的序列,该 RNA 形成包括至少两个单链环的二级结构;以及 e) 具有 60% 以上 G-C 含量的一个序列。在一些实施例中,该单链寡核苷酸具有各自独立地选择的特征 a)、b)、c)、d) 以及 e) 中的至少两种。在一些实施例中,该单链寡核苷酸具有各自独立地选择的特征 a)、b)、c)、d) 以及 e) 中的至少三种。在一些实施例中,该单链寡核苷酸具有各自独立地选择的特征 a)、b)、c)、d) 以及 e) 中的至少四种。在一些实施例中,该单链寡核苷酸具有特征 a)、b)、c)、d) 以及 e) 中的每一种。在某些实施例中,该寡核苷酸具有序列 5'-X-Y-Z,其中该寡核苷酸的长度为 8 至 50 个核苷酸。

[0010] 根据本发明的一些方面,提供具有序列 X-Y-Z 的单链寡核苷酸,其中 X 为任何核苷酸, Y 为非为人微小 RNA 的种子序列的、长度为 6 个核苷酸的核苷酸序列,并且 Z 为长度为 1 至 23 个核苷酸的核苷酸序列,其中该单链寡核苷酸与 ATP2A2 基因的 PRC2 相关区(例如,如 SEQ ID NO:1 或 2 中给出的核苷酸序列的 PRC2 相关区)互补。在本发明的一些方面中,提供具有序列 5'-X-Y-Z 的单链寡核苷酸,其中 X 为任何核苷酸, Y 为非为人微小 RNA 的种子序列的、长度为 6 个核苷酸的核苷酸序列,并且 Z 为长度为 1 至 23 个核苷酸的核苷酸序列,其中该单链寡核苷酸与 ATP2A2 基因的 PRC2 相关区(例如,如 SEQ ID NO:1 或 2 中给出的核苷酸序列的 PRC2 相关区)的至少 8 个连续核苷酸互补。在一些实施例中, Y 为选自表 1 的序列。在一些实施例中,该 PRC2 相关区为 SEQ ID NO:5 至 88 中任一个中列出的序列。

[0011] 在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括如 SEQ ID NO:89 至 59739 中任一个中给出的核苷酸序列,或其至少 8 个核苷酸的片段。在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括如 SEQ ID NO:89 至 59739 中任一个中给出的核苷酸序列,其中所提供的核苷酸序列的 5' 端是该寡核苷酸的 5' 端。在一些实施例中,该互补区(例如,至少 8 个连续核苷酸)还存在于如 SEQ ID NO:3 或 4 中给出的核苷酸序列中。

[0012] 在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括如 SEQ ID NO:89 至 59739 中任一个中给出的核苷酸序列。在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括如 SEQ ID NO:89 至 59739 中任一个中给出的核苷酸序列中至少 8 个核苷酸的片段。

[0013] 在一些实施例中,该 PRC2 相关区为 SEQ ID NO:5 至 70 中任一个中列出的序列。

在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括如 SEQ ID NO :89 至 41645 中任一个中给出的核苷酸序列,或其至少 8 个核苷酸的片段。在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括如 SEQ ID NO :89 至 41645 中任一个中给出的核苷酸序列,其中在 SEQ ID NO :89 至 41645 中任一项中提供的核苷酸序列的 5' 端是该寡核苷酸的 5' 端。在一些实施例中,该至少 8 个连续核苷酸还存在于如 SEQ ID NO :3 中给出的核苷酸序列中。

[0014] 在一些实施例中,该 PRC2 相关区为 SEQ ID NO :71 至 88 中任一个中列出的序列。在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括如 SEQ ID NO :41548 至 59739 中任一个中给出的核苷酸序列,或其至少 8 个核苷酸的一个片段。在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括如 SEQ ID NO :41548 至 59739 中任一个中给出的核苷酸序列,其中在 SEQ ID NO :41548 至 59739 中任一项中提供的核苷酸序列的 5' 端是该寡核苷酸的 5' 端。在一些实施例中,该至少 8 个连续核苷酸存在于如 SEQ ID NO :4 中给出的核苷酸序列中。

[0015] 在一些实施例中,单链寡核苷酸包括如表 3 中给出的核苷酸序列。在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括如表 3 中给出的核苷酸序列中至少 8 个核苷酸的片段。在一些实施例中,单链寡核苷酸由如表 3 中给出的核苷酸序列组成。

[0016] 在一些实施例中,该单链寡核苷酸不包括三个或更多个连续鸟苷核苷酸。在一些实施例中,该单链寡核苷酸不包括四个或更多个连续鸟苷核苷酸。

[0017] 在一些实施例中,该单链寡核苷酸的长度为 8 至 30 个核苷酸。在一些实施例中,该单链寡核苷酸的长度高达 50 个核苷酸。在一些实施例中,该单链寡核苷酸的长度为 8 至 10 个核苷酸,并且该 PRC2 相关区的互补序列中除 1、2 或 3 个核苷酸之外的所有都为胞嘧啶或鸟苷核苷酸。

[0018] 在一些实施例中,该单链寡核苷酸与 ATP2A2 基因的 PRC2 相关区、例如 SEQ ID NO :1 或 2 中给出的核苷酸序列的 PRC2 相关区的至少 8 个连续核苷酸互补,其中该单链寡核苷酸的核苷酸序列包括选自下组的核苷酸序列中的一个或多个,该组由以下各项组成:

[0019] (a) (X) XXXXXX, (X) xXXXXX, (X) xxXXXX, (X) xxxXXX, (X) xxxXxX 和 (X) xxxxxX,

[0020] (b) (X) XXXXXX, (X) XxXXXX, (X) XxxXXX, (X) XXXxXx, (X) XxxxxX, (X) xXXxxx, (X) xXxXxx, (X) xXxxXx, (X) xXXXXX, (X) xxXXxx, (X) xxXxXx, (X) xxXxxX, (X) xxxXXx, (X) xxxXxX 和 (X) xxxxxX,

[0021] (c) (X) XXXxxx, (X) xXXXxx, (X) xxXXXx, (X) xxxXXX, (X) XXxXxx, (X) XXxxXx, (X) XXxxxX, (X) xXXxXx, (X) xXXxxX, (X) xxXXxX, (X) XxXXxx, (X) XxxXXx (X) XXXxXX, (X) xXxXXx, (X) xXxxXX, (X) xxXxXX, (X) xXxXxX 和 (X) XxXxXx,

[0022] (d) (X) xxXXX, (X) xXxXXX, (X) xXXxXX, (X) xXXXxX, (X) xXXXXx, (X) XxxXXXX, (X) XxXxXX, (X) XxXXxX, (X) XxXXx, (X) XXxxXX, (X) XXxXxX, (X) XXxXXx, (X) XXXxxX, (X) XXXxXx, 和 (X) XXXXxx,

[0023] (e) (X) xxxxxx, (X) Xxxxxx, (X) XXxxxx, (X) XXXxxx, (X) XXXxXx 和 (X) xxxxxx, 以及

[0024] (f) xxxxxx、Xxxxxx、XXxxxx、XXXxxx、XXXXxx、XXXXxxX 以及 xxxxxx, 其中“x”表示核苷酸类似物,(X) 表示任选的核苷酸类似物,并且“x”表示 DNA 或 RNA 核苷酸单位。

[0025] 在一些实施例中,该寡核苷酸的至少一个核苷酸为核苷酸类似物。在一些实施例中,与不具有至少一个核苷酸类似物的寡核苷酸相比较,该至少一个核苷酸类似物导致该寡核苷酸的 T_m 在 1°C 至 5°C 的范围内的升高。

[0026] 在一些实施例中,该寡核苷酸的至少一个核苷酸包括 2'-O-甲基。在一些实施例中,该寡核苷酸的每个核苷酸包括 2'-O-甲基。在一些实施例中,该寡核苷酸包括至少一个核糖核苷酸、至少一个脱氧核糖核苷酸或至少一个桥连核苷酸。在一些实施例中,该桥连核苷酸为 LNA 核苷酸、cEt 核苷酸或 ENA 修饰的核苷酸。在一些实施例中,该寡核苷酸的每个核苷酸为 LNA 核苷酸。

[0027] 在一些实施例中,该寡核苷酸的核苷酸包括交替的脱氧核糖核苷酸以及 2'-氟-脱氧核糖核苷酸。在一些实施例中,该寡核苷酸的核苷酸包括交替的脱氧核糖核苷酸以及 2'-O-甲基核苷酸。在一些实施例中,该寡核苷酸的核苷酸包括交替的脱氧核糖核苷酸以及 ENA 核苷酸类似物。在一些实施例中,该寡核苷酸的核苷酸包括交替的脱氧核糖核苷酸以及 LNA 核苷酸。在一些实施例中,该寡核苷酸的 5' 核苷酸为脱氧核糖核苷酸。在一些实施例中,该寡核苷酸的核苷酸包括交替的 LNA 核苷酸和 2'-O-甲基核苷酸。在一些实施例中,该寡核苷酸的 5' 核苷酸为 LNA 核苷酸。在一些实施例中,该寡核苷酸的核苷酸包括通过脱氧核糖核苷酸的 5' 端和 3' 端中的每一个上的至少一个 LNA 核苷酸侧接的脱氧核糖核苷酸。

[0028] 在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括至少两个、至少三个、至少四个、至少五个或更多个核苷酸之间的修饰的核苷酸间键(例如,硫代磷酸酯核苷酸间键或其他键)。在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括所有核苷酸之间的修饰的核苷酸间键(例如,硫代磷酸酯核苷酸间键或其他键)。

[0029] 在一些实施例中,该寡核苷酸的 3' 位置处的核苷酸具有 3' 羟基。在一些实施例中,该寡核苷酸的 3' 位置处的核苷酸具有 3' 硫代磷酸酯。在一些实施例中,该单链寡核苷酸具有生物素部分或缀合至其 5' 或 3' 核苷酸的其他部分。在一些实施例中,该单链寡核苷酸具有胆固醇、维生素 A、叶酸、 σ 受体配体、适体、肽如 CPP、疏水性分子如脂质、ASGPR 或动态多聚缀合物以及其在 5' 或 3' 端处的变体。

[0030] 根据本发明的一些方面,提供包含在此披露的任何寡核苷酸以及载体的组合物。在一些实施例中,提供在缓冲溶液中包含任何寡核苷酸的组合物。在一些实施例中,将寡核苷酸缀合至载体。在一些实施例中,载体为肽。在一些实施例中,载体为类固醇。根据本发明的一些方面,提供包含在此披露的任何寡核苷酸以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0031] 根据本发明的其他方面,提供包括容纳在此披露的任何组合物的容器的试剂盒。

[0032] 根据本发明的一些方面,提供提高细胞内 ATP2A2 的表达的方法。在一些实施例中,这些方法包括将在此披露的单链寡核苷酸中的任一种或多种递送至细胞。在一些实施例中,将该单链寡核苷酸递送至细胞导致 ATP2A2 的表达水平大于(例如,至少 50% 大于)不包括该单链寡核苷酸的对照细胞中的 ATP2A2 的表达水平。

[0033] 根据本发明的一些方面,提供提高受试者体内 ATP2A2 的水平的方法。根据本发明的一些方面,提供治疗受试者体内与 ATP2A2 的降低的水平相关联的病症(例如,心脏疾病)的方法。在一些实施例中,这些方法包括向该受试者给予在此披露的单链寡核苷酸中的任一种或多种。

[0034] 表格简述

[0035] 表 1:非为人 miRNA 的种子序列的六聚物。

[0036] 表 2:寡核苷酸修饰列表

[0037] 表 3:显示核苷酸修饰的为测试制备的格式化寡核苷酸序列。表格示出修饰的核苷酸序列,其中 lnaX 表示具有 3' 硫代磷酸酯键的 LNA 核苷酸,omeX 为 2'-O- 甲基核苷酸,dX 为脱氧核苷酸。核苷酸末端处的 s 指示该核苷酸具有 3' 硫代磷酸酯键。序列末端处的“-Sup”标记以下事实:3' 末端的 3' 键上缺少磷酸酯或硫代磷酸酯。针对表 2 中所测试的寡核苷酸,格式化序列列示出了包括修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0038] 本发明的某些实施方案的详细说明

[0039] 在此提供的本发明的方面涉及发现多梳阻抑复合物 2 (PRC2)-相互作用 RNA。多梳阻抑复合物 2 (PRC2) 为组蛋白甲基转移酶以及使基因组区通过组蛋白 H3 的甲基化沉默中涉及的已知的表观遗传调控剂 (epigenetic regulator)。在其他功能中,PRC2 与长的非编码 RNA (lncRNA) 如 RepA、Xist 以及 Tsix 相互作用以便催化组蛋白 H3- 赖氨酸 27 的三甲基化。PRC2 含有四个亚单位:Eed、Suz12、RbAp48 以及 Ezh2。本发明的方面涉及单链寡核苷酸可以诱导或增强 ATP2A2 的表达的认识,这些单链寡核苷酸结合至在基因组区内表达的 RNA (例如,lncRNA) 的 PRC2 相关区,该基因组区涵盖或功能性接近 ATP2A2 基因。在一些实施例中,认为这个上调源于 PRC2 介导的 ATP2A2 的阻抑的抑制作用。

[0040] 如在此所使用,术语“PRC2 相关区”是指包括或编码与 PRC2 的组分直接或间接相互作用的核苷酸序列的核酸的区域。PRC2 相关区可以存在于与 PRC2 相互作用的 RNA (例如,长的非编码 RNA (lncRNA)) 中。PRC2 相关区可以存在于编码与 PRC2 相互作用的 RNA 的 DNA 中。在一些情况下,该 PRC2 相关区等效地称为 PRC2 相互作用区。

[0041] 在一些实施例中,PRC2 相关区为响应于对表达 RNA 的细胞的原位紫外线辐射而交联至 PRC2 的组分的 RNA 的区域,或编码所述 RNA 区域的基因组 DNA 的区域。在一些实施例中,PRC2 相关区为与靶向 PRC2 的组分的抗体一起免疫沉淀的 RNA 的区域,或编码所述 RNA 区域的基因组 DNA 的区域。在一些实施例中,PRC2 相关区为与特异性结合至 SUZ12、EED、EZH2 或 RBBP4 (如上所述为 PRC2 的组分) 的抗体一起免疫沉淀的 RNA 的区域,或编码所述 RNA 区域的基因组 DNA 的区域。

[0042] 在一些实施例中,PRC2 相关区为在采用靶向 PRC2 的组分的抗体的 RNA 免疫沉淀测定中被保护免于核酸酶 (例如,RNase) 破坏的 RNA 的区域,或编码所述受保护的 RNA 区域的基因组 DNA 的区域。在一些实施例中,PRC2 相关区为在采用靶向 SUZ12、EED、EZH2 或 RBBP4 的抗体的 RNA 免疫沉淀测定中被保护免于核酸酶 (例如,RNase) 破坏的 RNA 的区域,或编码所述受保护的 RNA 区域的基因组 DNA 的区域。

[0043] 在一些实施例中,PRC2 相关区为 RNA 的区域,其中在采用靶向 PRC2 的组分的抗体的 RNA 免疫沉淀测定的产物的测序反应中出现相对高频率的序列读取,或编码所述 RNA 区域的基因组 DNA 的区域。在一些实施例中,PRC2 相关区为 RNA 的区域,其中在采用特异性结合至 SUZ12、EED、EZH2 或 RBBP4 的抗体的 RNA 免疫沉淀测定的产物的测序反应中出现相对高频率的序列读取,或编码所述受保护的 RNA 区域的基因组 DNA 的区域。在这类实施例中,该 PRC2 相关区可以称为“峰”。

[0044] 在一些实施例中,PRC2 相关区包括与 PRC2 复合物相互作用的、具有 40 至 60 个核苷酸的序列。在一些实施例中,PRC2 相关区包括编码与 PRC2 相互作用的 RNA 的、具有 40 至 60 个核苷酸的序列。在一些实施例中,PRC2 相关区包括长度高达 5kb、包括与 PRC2 相互作

用的序列（例如，具有 40 至 60 个核苷酸）的序列。在一些实施例中，PRC2 相关区包括长度高达 5kb 的序列，其中编码具有已知与 PRC2 相互作用的序列（例如，具有 40 至 60 个核苷酸）的 RNA。在一些实施例中，PRC2 相关区包括长度约 4kb、包括与 PRC2 相互作用的序列（例如，具有 40 至 60 个核苷酸）的序列。在一些实施例中，PRC2 相关区包括长度约 4kb 的序列，其中编码包括已知与 PRC2 相互作用的序列（例如，具有 40 至 60 个核苷酸）的 RNA。在一些实施例中，PRC2 相关区具有如 SEQ ID NO :5 至 88 中任一个中给出的序列。

[0045] 在一些实施例中，提供单链寡核苷酸，其特异性结合至涵盖或接近 ATP2A2 基因的基因组区内的 PRC2 相关区或与其互补。在一些实施例中，提供单链寡核苷酸，其特异性结合至具有如 SEQ ID NO :5 至 88 中任一个中给出的序列的 PRC2 相关区或与其互补。在一些实施例中，提供单链寡核苷酸，其特异性结合至 PRC2 相关区或与其互补，该 PRC2 相关区具有如 SEQ ID NO :5 至 88 中给出的序列，该序列连同来自这些 SEQ ID 所定位的相应基因组区（例如，在人基因组中）的 2kb、高达 5kb 或高达 10kb 侧接序列相结合。在一些实施例中，单链寡核苷酸具有如 SEQ ID NO :89 至 59739 中任一个中给出的序列。在一些实施例中，单链寡核苷酸具有如表 3 中给出的序列。

[0046] 无意受限于本发明的理论，这些寡核苷酸能够通过防止将 PRC2 募集至特定染色体基因座来干扰 PRC2 的结合和功能。例如，设计成特异性结合 PRC2 相关区 lncRNA 的单链寡核苷酸的单一给药通过结合染色质不仅可以稳定地替换 lncRNA，而且可以替换结合至 lncRNA 的 PRC2。在替换之后，PRC2 的完整补体在高达 24 小时之内未恢复。另外，lncRNA 能够以顺式方式募集 PRC2，从而阻抑转录 lncRNA 的特定染色体基因座处或附近的基因表达。

[0047] 在一些实施例中，提供调节基因表达的方法，这些方法可以在体外、离体或体内执行。应理解，整个说明书中对化合物的用途的任何提及考虑了所述化合物在制备用于治疗与 ATP2A2 的降低的水平或活性相关联的病症（例如，一种心脏疾病）的药物组合物或药剂中的用途。因此，作为一个非限制性实例，本发明的这个方面包括这类单链寡核苷酸在制备用于治疗疾病的药剂中的用途，其中该治疗包括上调 ATP2A2 的表达。

[0048] 在本发明的另外的方面，提供用于选择用于激活 ATP2A2 的表达的候选寡核苷酸的方法。这些方法通常包括选择包括与 PRC2 相关区互补的核苷酸序列（例如，如 SEQ ID NO :5 至 88 中任一个中给出的核苷酸序列）的单链寡核苷酸作为候选寡核苷酸。在一些实施例中，可以选择富集了激活 ATP2A2 的表达的寡核苷酸（例如，与随机寡核苷酸选择相比较）的多组寡核苷酸。

[0049] 用于调节 ATP2A2 的表达的单链寡核苷酸

[0050] 在本发明的一个方面，提供用于调节细胞内 ATP2A2 的表达的、与 PRC2 相关区互补的单链寡核苷酸。在一些实施例中，上调或提高 ATP2A2 的表达。在一些实施例中，与这些 PRC2 相关区互补的单链寡核苷酸抑制 PRC2 与长的 RNA 转录物的相互作用，以使得上调或提高基因表达。在一些实施例中，与这些 PRC2 相关区互补的单链寡核苷酸抑制 PRC2 与长的 RNA 转录物的相互作用，从而导致组蛋白 H3 的减少的甲基化以及减少的基因失活，这样使得上调或提高基因表达。在一些实施例中，这种相互作用可能因防止或减少结合至 PRC2 的长的 RNA 的结构的变化而被破坏或抑制。可以使用在此披露用于选择用于激活 ATP2A2 的表达的候选寡核苷酸的任何方法来选择寡核苷酸。

[0051] 该单链寡核苷酸可以包括与 SEQ ID NO:1 至 4 中任一个中给出的核苷酸序列的 PRC2 相关区互补的互补区。该单链寡核苷酸的互补区可以与 PRC2 相关区的至少 6、例如至少 7、至少 8、至少 9、至少 10、至少 15 或更多个连续核苷酸互补。

[0052] PRC2 相关区可以定位至染色体中在 ATP2A2 基因的 5' 端上游 50 千碱基与 ATP2A2 基因的 3' 端下游 50 千碱基之间的位置。PRC2 相关区可以定位至染色体中在 ATP2A2 基因的 5' 端上游 25 千碱基与 ATP2A2 基因的 3' 端下游 25 千碱基之间的位置。PRC2 相关区可以定位至染色体中在 ATP2A2 基因的 5' 端上游 12 千碱基与 ATP2A2 基因的 3' 端下游 12 千碱基之间的位置。PRC2 相关区可以定位至染色体中在 ATP2A2 基因的 5' 端上游 5 千碱基与 ATP2A2 基因的 3' 端下游 5 千碱基之间的位置。

[0053] 所选择的 PRC2 相关区相对于 ATP2A2 基因的基因组位置可以变化。例如, PRC2 相关区可以位于 ATP2A2 基因的 5' 端上游。PRC2 相关区可以位于 ATP2A2 基因的 3' 端下游。PRC2 相关区可以位于 ATP2A2 基因的内含子内。PRC2 相关区可以位于 ATP2A2 基因的外显子内。PRC2 相关区可以横跨 ATP2A2 基因的内含子-外显子接点、5' -UTR- 外显子接点或 3' -UTR- 外显子接点。

[0054] 该单链寡核苷酸可以包括具有式 X-Y-Z 的序列, 其中 X 为任何核苷酸, Y 为非为微小 RNA 的人种子序列的、长度为 6 个核苷酸的核苷酸序列, 并且 Z 为具有变化的长度的核苷酸序列。在一些实施例中, X 为寡核苷酸的 5' 核苷酸。在一些实施例中, 当 X 锚定在寡核苷酸的 5' 端时, 寡核苷酸不具有在 5' 连接至 X 的任何核苷酸或核苷酸类似物。在一些实施例中, 其他化合物如肽类或固醇类在这个实施例中可以连接在 5' 端上, 只要它们不为核苷酸或核苷酸类似物即可。在一些实施例中, 该单链寡核苷酸具有序列 5' X-Y-Z 并且长度为 8 至 50 个核苷酸。预测具有这些序列特征的寡核苷酸以便避免 miRNA 路径。因此, 在一些实施例中, 具有这些序列特征的寡核苷酸不可能具有在细胞内起到 miRNA 分子作用的不期望的结果。Y 序列可以为表 1 中给出的长度为 6 个核苷酸的核苷酸序列。

[0055] 该单链寡核苷酸可以具有不含有尿苷核苷酸伸展段(例如, 3 个或更多个、4 个或更多个、5 个或更多个、6 个或更多个连续鸟苷核苷酸)的序列。在一些实施例中, 与不具有鸟苷核苷酸伸展段的寡核苷酸相比较, 具有鸟苷核苷酸伸展段的寡核苷酸具有提高的非特异性结合和/或脱靶效应。

[0056] 该单链寡核苷酸可以具有与具有相等长度的每个核苷酸序列具有小于阈值水平的序列一致性的序列, 这些核苷酸定位至涵盖或接近脱靶基因的基因组位置。例如, 寡核苷酸可以被设计来确保其不具有定位至涵盖或接近除 ATP2A2 之外的所有已知基因(例如, 所有已知蛋白编码基因)的基因组位置的序列。在一个类似的实施例中, 寡核苷酸可以被设计来确保其不具有定位至任何其他已知的 PRC2 相关区、尤其是与任何其他已知基因(例如, 任何其他已知的蛋白编码基因)在功能上相关的 PRC2 相关区的序列。在任一种情况下, 该寡核苷酸有望具有降低的具有脱靶效应的可能性。阈值水平的序列一致性可以为 50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99% 或 100% 的序列一致性。

[0057] 该单链寡核苷酸可以具有与编码 RNA 的 PRC2 相关区互补的序列, RNA 形成包括至少两个单链环的二级结构。已发现, 在一些实施例中, 与编码形成包括一个或多个单链环(例如, 至少两个单链环)的二级结构的 RNA 的 PRC2 相关区互补的寡核苷酸具有活性(例如, 能够激活或增强靶基因的表达)的可能性大于随机选择的寡核苷酸。在一些情况下, 该

二级结构可以包括该至少两个单链环之间的双链茎。因此,该寡核苷酸与该 PRC2 相关区之间的互补区可以位于编码至少一个环的至少一部分的该 PRC2 相关区的位置。在一些情况下,该寡核苷酸与该 PRC2 相关区之间的互补区可以位于编码至少两个环的至少一部分的该 PRC2 相关区的位置。在一些情况下,该寡核苷酸与该 PRC2 相关区之间的互补区可以位于编码双链茎的至少一部分的该 PRC2 相关区的位置。在一些实施例中,(例如, lncRNA 的)PRC2 相关区被鉴别(例如,使用 RIP-Seq 方法或来自其的信息)。在一些实施例中,含有该 PRC2 相关区的预测的二级结构 RNA(例如, lncRNA)使用 RNA 二级结构预测算法例如 RNAfold、mfold 来确定。在一些实施例中,寡核苷酸被设计来靶向形成包括一个或多个单链环(例如,至少两个单链环)结构的二级结构的 RNA 的区域,该一个或多个单链环结构可以包括该至少两个单链环之间的双链茎。

[0058] 该单链寡核苷酸可以具有 G-C 含量大于 30%, G-C 含量大于 40%, G-C 含量大于 50%, G-C 含量大于 60%, G-C 含量大于 70% 或 G-C 含量大于 80% 的序列。该单链寡核苷酸可以具有 G-C 含量高达 100%, G-C 含量高达 95%, G-C 含量高达 90% 或 G-C 含量高达 80% 的序列。在其中寡核苷酸的长度为 8 至 10 个核苷酸的一些实施例中,该 PRC2 相关区的互补序列中除 1、2、3、4 或 5 个核苷酸之外的所有都为胞嘧啶或鸟苷核苷酸。在一些实施例中,与该单链寡核苷酸互补的该 PRC2 相关区的序列包括至多 3 个选自腺嘌呤和尿嘧啶的核苷酸。

[0059] 该单链寡核苷酸可以与不同物种(例如,小鼠、大鼠、兔、山羊、猴子等)的染色体在涵盖或接近所述物种的 ATP2A2 的同源物的位置处互补。该单链寡核苷酸可以与涵盖或接近该 ATP2A2 基因的人基因组区互补并且还可以与涵盖或接近小鼠的 ATP2A2 的同源物的小鼠基因组区互补。例如,该单链寡核苷酸可以与如 SEQ ID NO:1 或 2 中给出的、为涵盖或接近该 ATP2A2 基因的人基因组区的一个序列互补,并且还可以与如 SEQ ID NO:3 或 4 中给出的、为涵盖或接近小鼠的 ATP2A2 基因的同源物的小鼠基因组区的序列互补。可以在多种物种(例如,人和小鼠)中体内或体外测试具有这些特征的寡核苷酸的功效。这种方法还有助于通过选择疾病存在的适当动物的物种来开发用于治疗人疾病的临床候选物。

[0060] 在一些实施例中,该单链寡核苷酸的互补区与 PRC2 相关区的至少 8 至 15、8 至 30、8 至 40、或 10 至 50、或 5 至 50、或 5 至 40 个碱基,例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49 或 50 个连续核苷酸互补。在一些实施例中,该互补区与 PRC2 相关区的至少 8 个连续核苷酸互补。在一些实施例中,该单链寡核苷酸的序列是基于结合至 PRC2 的 RNA 序列,或其一部分,所述部分具有从 5 至 40 个连续碱基对,或约 8 至 40 个碱基,或约 5 至 15,或约 5 至 30,或约 5 至 40 个碱基,或约 5 至 50 个碱基的长度。

[0061] 如本领域中所使用的术语互补是指两个核苷酸之间精确配对的能力。例如,如果寡核苷酸的某一位置处的核苷酸能够与 PRC2 相关区的相同位置处的核苷酸氢键合,那么该单链核苷酸和 PRC2 相关区被认为彼此在那个位置处互补。该单链核苷酸和 PRC2 相关区在每个分子中足量的相应位置被可以通过它们的碱基彼此氢键合的核苷酸占据时彼此互补。因此,“互补”为以下这样的术语:用于指示足够程度的互补性或精确配对,以使得在该单链核苷酸与 PRC2 相关区之间发生稳定且特异性的结合。例如,如果单链核苷酸的位置处的碱基能够与 PRC2 相关区的相应位置处的碱基氢键合,那么这些碱基被认为彼此在那个

位置处互补。100%互补性是不需要的。

[0062] 该单链寡核苷酸可以与 PRC2 相关区的连续核苷酸至少 80%（任选地，至少 85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 中的一个）互补。在一些实施例中，与 PRC2 相关区的连续核苷酸的部分相比较，该单链寡核苷酸可以含有 1、2 或 3 个碱基错配。在一些实施例中，该单链寡核苷酸在 15 个碱基上可以具有至多 3 个错配，或在 10 个碱基上具有至多 2 个错配。

[0063] 本领域中应理解，互补核苷酸序列不必与其可特异性杂交的靶标的核苷酸 100% 互补。在一些实施例中，出于本披露的目的，互补核酸序列在该序列与靶分子（例如，lncRNA）的结合干扰靶标（例如，lncRNA）的正常功能以致损失活性（例如，抑制 PRC2 相关阻抑作用，从而导致基因表达上调）时是可特异性杂交的，并且在以下条件下存在足够程度的互补性来避免该序列与非靶序列的非特异性结合：其中非特异性结合的避免是希望的，例如，在体内测定或治疗性治疗情况下以及体外测定情况下的生理条件下，在测定在适合的严格条件下进行时的条件下。

[0064] 在一些实施例中，该单链寡核苷酸的长度为 7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50 或更多个核苷酸。在一个优选的实施例中，该寡核苷酸的长度为 8 至 30 个核苷酸。

[0065] 在一些实施例中，该 PRC2 相关区出现在与基因序列（有义）相同的 DNA 链上。在一些实施例中，该 PRC2 相关区出现在与基因序列（反义）相反的 DNA 链上。与 PRC2 相关区互补的寡核苷酸可以结合有义或反义序列。碱基配对可以包括标准的沃森-克里克 (Watson-Crick) 碱基配对和非沃森-克里克碱基配对（例如，摇摆碱基配对 (Wobble base pairing) 和胡斯坦碱基配对 (Hoogsteen base pairing)）两者。应理解，对于互补碱基配对，腺苷型碱基 (A) 与胸苷型碱基 (T) 或尿嘧啶型碱基 (U) 互补，胞嘧啶型碱基 (C) 与鸟苷型碱基 (G) 互补，并且通用碱基如 3- 硝基吡咯或 5- 硝基吡咯可以杂交至任何 A、C、U 或 T 并且被认为与它们互补。肌苷 (I) 在本领域中也认为是一种通用碱基并且被认为与任何 A、C、U 或 T 互补。

[0066] 在一些实施例中，在此提供的序列、包括序列表中提供的序列中的任何一个或多个胸苷 (T) 核苷酸（或其修饰的核苷酸）或尿苷 (U) 核苷酸（或其修饰的核苷酸）可以用适于与腺苷核苷酸碱基配对（例如，经由沃森-克里克碱基配对）的任何其他核苷酸来置换。在一些实施例中，在此提供的序列、包括序列表中提供的序列中的任何一个或多个胸苷 (T) 核苷酸（或其修饰的核苷酸）或尿苷 (U) 核苷酸（或其修饰的核苷酸）可以用不同的嘧啶核苷酸来适当地置换或反之亦然。在一些实施例中，在此提供的序列、包括序列表中提供的序列中的任何一个或多个胸苷 (T) 核苷酸（或其修饰的核苷酸）可以用尿苷 (U) 核苷酸（或其修饰的核苷酸）来适当地置换或反之亦然。

[0067] 在一些实施例中，该单链寡核苷酸的 GC 含量优选地在约 30% 至 60% 之间。三个或更多个 G 或 C 的连续延伸段在一些实施例中可能不是优选的。因此，在一些实施例中，该寡核苷酸不包括三个或更多个鸟苷核苷酸的伸展段。

[0068] 在一些实施例中，该单链寡核苷酸特异性结合至在基因组（例如，一个人基因组）中编码作为单一连续转录物（例如，非剪接 RNA）的 RNA 或与其互补。在一些实施例中，该单链寡核苷酸特异性结合至在基因组（例如，人基因组）中编码的 RNA 或与其互补，其中

基因组中在该 RNA 的编码区的 5' 端与该 RNA 的编码区的 3' 端之间的距离小于 1kb, 小于 2kb, 小于 3kb, 小于 4kb, 小于 5kb, 小于 7kb, 小于 8kb, 小于 9kb, 小于 10kb 或小于 20kb。

[0069] 应理解, 可以排除在此提供的任何寡核苷酸。在一些实施例中, 已发现, 在此披露的单链寡核苷酸可以将与靶基因对应的 mRNA 的表达提高至少约 50% (即, 正常值 150% 或 1.5 倍) 或约 2 倍至约 5 倍。在一些实施例中, 表达可以提高至少约 15 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍或 100 倍, 或任何前述数字之间的任何范围。还发现, 提高的 mRNA 表达已被示出与提高的蛋白表达相关。

[0070] 在此描述的寡核苷酸的一些或任何实施例或用于设计或合成它们的方法中, 这些寡核苷酸将上调基因表达并且可以特异性结合至或特异性杂交至转录自与蛋白编码参考基因相同的链的 PRC2 结合 RNA 或与其互补。该寡核苷酸可以结合至 PRC2 结合 RNA 的区, 该区起源于参考基因 (refGene) 的一个蛋白编码有义链的内含子、外显子、内含子外显子接点、5' UTR、3' UTR、翻译起始区或翻译终止区或与它们重叠。

[0071] 在此描述的寡核苷酸的一些或任何实施例或用于设计或合成它们的方法中, 这些寡核苷酸将上调基因表达并且可以特异性结合至或特异性杂交至转录自蛋白编码参考基因的相反链 (反义链) 的 PRC2 结合 RNA 或与其互补。该寡核苷酸可以结合至 PRC2 结合 RNA 的区, 该区起源于参考基因的蛋白编码反义链的内含子、外显子、内含子外显子接点、5' UTR、3' UTR、翻译起始区或翻译终止区或与它们重叠。

[0072] 可以修饰在此描述的寡核苷酸, 寡核苷酸例如包括修饰的糖部分、修饰的核苷间键、修饰的核苷酸和 / 或其组合。此外, 这些寡核苷酸可以展现出以下特性中的一种或多种: 不诱导靶 RNA 的实质性裂解或降解; 不引起靶 RNA 的基本完全的裂解或降解; 不激活 RNA 酶 H 路径; 不激活 RISC; 不募集任何 Argonaute 家族蛋白; 不被 Dicer 裂解; 不介导替代的剪接; 没有免疫刺激性; 具有核酸酶抗性; 与未修饰的寡核苷酸相比较, 具有提高的细胞吸收; 对细胞或哺乳动物无毒; 可以具有改进的内体排出 (endosomal exit); 干扰 lncRNA 与 PRC2、优选地 Ezh2 亚单位, 但任选地 Suz12、Eed、RbAp46/48 亚单位或辅助因子如 Jarid2 的相互作用; 减少组蛋白 H3 赖氨酸 27 甲基化和 / 或上调基因表达。

[0073] 设计来与 RNA 相互作用以调节基因表达的寡核苷酸为与设计来结合 DNA 靶标 (例如, 与转录 RNA 的潜在的基因组 DNA 序列互补) 的那些相异的碱基序列的子集。

[0074] 在此披露的任何寡核苷酸可以通过接头例如可裂解接头来连接至在此披露的一个或多个其他寡核苷酸。

[0075] 用于选择用于激活 ATP2A2 的表达的候选寡核苷酸的方法

[0076] 在此提供了用于选择用于激活或增强 ATP2A2 的表达的候选寡核苷酸的方法。目标选择方法通常可以包括用于选择具有在此披露的任何结构和功能特征的单链寡核苷酸的步骤。典型地, 这些方法包括旨在鉴别寡核苷酸的一个或多个步骤, 这些寡核苷酸靶向与 ATP2A2 功能相关的 PRC2 相关区, 例如, lncRNA 的 PRC2 相关区, 该 lncRNA 通过促进 (例如, 以顺式调控方式) 将 PRC2 募集至 ATP2A2 基因来调控 ATP2A2 的表达。这类寡核苷酸有望成为用于激活 ATP2A2 的表达的候选物, 因为它们具有与核酸 (例如, lncRNA) 的 PRC2 相关区杂交的能力。在一些实施例中, 这种杂交事件被理解成是破坏 PRC2 与该核酸 (例如, lncRNA) 的相互作用, 并且因此破坏了 PRC2 以及其相关共阻抑物 (例如, 染色质重建因子) 至 ATP2A2 基因座的募集。

[0077] 选择候选寡核苷酸的方法可以包括选择定位至涵盖或接近 ATP2A2 基因的染色体位置（例如，具有如 SEQ ID NO:1 至 4 中任一个中给出的序列的染色体位置）的 PRC2 相关区（例如，如 SEQ ID NO:5 至 88 中任一个中给出的核苷酸序列）。该 PRC2 相关区可以定位至染色体的包括 ATP2A2 基因的有义链的链，在这种情况下，候选寡核苷酸与 ATP2A2 基因的有义链互补（即，对于该 ATP2A2 基因反义）。可替代地，该 PRC2 相关区可以定位至第一染色体的包括该 ATP2A2 基因的反义链的链，在这种情况下，寡核苷酸与该 ATP2A2 基因的反义链（模板链）互补（即，对于该 ATP2A2 基因有义）。

[0078] 用于选择富集了激活 ATP2A2 的表达的寡核苷酸的一组候选寡核苷酸的方法可以包括选择定位至涵盖或接近该 ATP2A2 基因的染色体位置的一个或多个 PRC2 相关区，并且选择一组寡核苷酸，其中该组中的每个寡核苷酸包括与该一个或多个 PRC2 相关区互补的核苷酸序列。如在此所使用，短语“富集了激活... 的表达的寡核苷酸的一组寡核苷酸”是指与具有与富集组相同的物理化学特性（例如，相同的 GC 含量、 T_m 、长度等）的随机选择的寡核苷酸相比较，激活靶基因（例如，ATP2A2）的表达的寡核苷酸的数量更大的一组寡核苷酸。

[0079] 在单链寡核苷酸的设计和 / 或合成包括与通过这类序列信息描述的核酸或 PRC2 相关区互补的序列的设计和 / 或合成时，技术人员能够容易地例如通过对形成本领域中公知的常识的一部分的沃森 - 克里克碱基配对规则的理解来确定互补序列。

[0080] 在一些实施例中，单链寡核苷酸的设计和 / 或合成包括通过本领域技术人员已知的技术来从起始材料制备寡核苷酸，其中该合成可以是基于 PRC2 相关区的序列或其一部分。

[0081] 单链寡核苷酸的设计和 / 或合成的方法包括以下一个或多个步骤：

[0082] 鉴别和 / 或选择 PRC2 相关区；

[0083] 设计具有希望程度的与 PRC2 相关区或其一部分的序列一致性或互补性的核酸序列；

[0084] 将单链寡核苷酸合成为所希望的序列；

[0085] 纯化该合成的单链寡核苷酸；并且

[0086] 任选地将该合成的单链寡核苷酸与至少一种药学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂混合以形成药物组合物或药剂。

[0087] 如此设计和 / 合成的单链寡核苷酸可以在如在此所描述调节基因表达的方法中使用。

[0088] 优选地，本发明的单链寡核苷酸为化学合成的。用于实践本发明的寡核苷酸可以通过众所周知的化学合成技术来体内合成。

[0089] 本发明的寡核苷酸可以如通过结合修饰例如核苷酸修饰来稳定化而免于溶核降解。例如，本发明的核酸序列包括核苷酸序列的 5' 或 3' 端处的硫代磷酸酯的至少第一、第二或第三核苷酸间键。作为另一个实例，该核酸序列可以包括 2' - 修饰的核苷酸，例如，2' - 脱氧、2' - 脱氧-2' - 氟、2' - O- 甲基、2' - O- 甲氧基乙基 (2' - O-MOE)、2' - O- 氨基丙基 (2' - O-AP)、2' - O- 二甲基氨基乙基 (2' - O-DMAOE)、2' - O- 二甲基氨基丙基 (2' - O-DMAP)、2' - O- 二甲基氨基乙基氧基乙基 (2' - O-DMAEOE) 或 2' - O-N- 甲基乙酰胺基 (2' - O-NMA)。作为另一个实例，该核酸序列可以包括至少一个 2' - O- 甲基 - 修饰的

核苷酸,并且在一些实施例中,所有核苷酸包括 2'-O-甲基修饰。在一些实施例中,核酸为“锁定的”,即,包括其中核糖环通过连接 2'-O 原子和 4'-C 原子的亚甲基桥“锁定的”核酸类似物。

[0090] 应理解,在此描述的单链寡核苷酸的任何修饰的化学性质或形式可以彼此组合,并且一个、两个、三个、四个、五个或更多个不同类型的修饰可以被包括在同一分子中。

[0091] 在一些实施例中,该方法可以进一步包括以下步骤:扩增该合成的单链寡核苷酸,和/或纯化单链寡核苷酸(或扩增的单链寡核苷酸)和/或对如此获得的单链寡核苷酸测序。

[0092] 因此,制备单链寡核苷酸的方法可以为用于制备治疗疾病中使用的药物组合物或药剂的方法,任选地,其中该治疗包括调节与 PRC2 相关区相关联的一种基因的表达。

[0093] 在上文所述方法中,PRC2 相关区可以是或已通过包括鉴别结合至 PRC2 的 RNA 的方法来鉴别或获得。

[0094] 这类方法可以包括以下步骤:提供含有核糖核酸的样品,将该样品与特异性结合至 PRC2 或其亚单位的试剂接触,允许在该试剂与该样品中的蛋白之间形成复合物,分配这些复合物,合成与这些复合物中存在的核酸互补的核酸。

[0095] 在该单链寡核苷酸是基于 PRC2 相关区或这种序列的一部分时,该单链寡核苷酸可能是基于与那个序列有关的信息,例如,书面形式或电子形式可获得的序列信息,这些信息可以包括公开可获得的科学出版物或序列数据库中含有的序列信息。

[0096] 核苷酸类似物

[0097] 在一些实施例中,该寡核苷酸可以包括至少一个核糖核苷酸、至少一个脱氧核糖核苷酸和/或至少一个桥连核苷酸。在一些实施例中,该寡核苷酸可以包括桥连核苷酸如锁定核酸(LNA)核苷酸、约束的乙基(cEt)核苷酸或亚乙基桥连核苷酸(ENA)核苷酸。这类核酸的实例在此披露并且在本领域中是已知的。在一些实施例中,该寡核苷酸包括以下美国专利或专利申请公开中的一个中披露的核苷酸类似物:US 7,399,845、US 7,741,457、US 8,022,193、US 7,569,686、US 7,335,765、US 7,314,923、US 7,335,765 以及 US 7,816,333、US 20110009471,每个专利申请的全部内容出于所有目的通过引用结合在此。该寡核苷酸可以具有一个或多个 2'-O-甲基核苷酸。该寡核苷酸可以完全由 2'-O-甲基核苷酸组成。

[0098] 该单链寡核苷酸经常具有一个或多个核苷酸类似物。例如,与不具有至少一个核苷酸类似物的寡核苷酸相比较,该单链寡核苷酸可以具有导致该寡核苷酸的 T_m 在 1°C、2°C、3°C、4°C 或 5°C 范围内的升高的至少一种核苷酸类似物。与不具有核苷酸类似物的寡核苷酸相比较,该单链寡核苷酸可以具有导致该寡核苷酸的 T_m 在 2°C、3°C、4°C、5°C、6°C、7°C、8°C、9°C、10°C、15°C、20°C、25°C、30°C、35°C、40°C、45°C 或更大的范围内的总升高的多种核苷酸类似物。

[0099] 该寡核苷酸可以具有的长度为多达 50 个核苷酸,其中该寡核苷酸的 2 至 10、2 至 15、2 至 16、2 至 17、2 至 18、2 至 19、2 至 20、2 至 25、2 至 30、2 至 40、2 至 45 个或更多个核苷酸为核苷酸类似物。该寡核苷酸可以具有的长度为 8 至 30 个核苷酸,其中该寡核苷酸的 2 至 10、2 至 15、2 至 16、2 至 17、2 至 18、2 至 19、2 至 20、2 至 25、2 至 30 个核苷酸为核苷酸类似物。

[0100] 该寡核苷酸可以具有的长度为 8 至 15 个核苷酸,其中该寡核苷酸的 2 至 4、2 至 5、2 至 6、2 至 7、2 至 8、2 至 9、2 至 10、2 至 11、2 至 12、2 至 13、2 至 14 个核苷酸为核苷酸类似物。任选地,这些寡核苷酸可以具有每个核苷酸,除了 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个修饰的核苷酸。

[0101] 该寡核苷酸可以完全由桥连核苷酸(例如,LNA 核苷酸、cEt 核苷酸、ENA 核苷酸)组成。该寡核苷酸可以包括交替的脱氧核糖核苷酸与 2'-氟-脱氧核糖核苷酸。该寡核苷酸可以包括交替的脱氧核糖核苷酸与 2'-O-甲基核苷酸。该寡核苷酸可以包括交替的脱氧核糖核苷酸与 ENA 核苷酸类似物。该寡核苷酸可以包括交替的脱氧核糖核苷酸与 LNA 核苷酸。该寡核苷酸可以包括交替的 LNA 核苷酸与 2'-O-甲基核苷酸。该寡核苷酸可以具有为桥连核苷酸(例如,LNA 核苷酸,cEt 核苷酸,ENA 核苷酸)的 5' 核苷酸。该寡核苷酸可以具有为脱氧核糖核苷酸的 5' 核苷酸。

[0102] 该寡核苷酸可以包括通过脱氧核糖核苷酸的 5' 端和 3' 端中的每一个上的至少一个桥连核苷酸(例如,LNA 核苷酸、cEt 核苷酸、ENA 核苷酸)侧接的脱氧核糖核苷酸。该寡核苷酸可以包括通过脱氧核糖核苷酸的 5' 端和 3' 端中的每一个上的 1、2、3、4、5、6、7、8 或更多个桥连核苷酸(例如,LNA 核苷酸、cEt 核苷酸、ENA 核苷酸)侧接的脱氧核糖核苷酸。该寡核苷酸的 3' 位置可以具有 3' 羟基。该寡核苷酸的 3' 位置可以具有 3' 硫代磷酸酯。

[0103] 该寡核苷酸可以用标签缀合。例如,该寡核苷酸可以用生物素部分、胆固醇、维生素 A、叶酸、 σ 受体配体、适体、肽如 CPP、疏水性分子如脂质、ASGPR 或动态多聚缀合物以及其变体在 5' 或 3' 端处缀合。

[0104] 优选地,该单链寡核苷酸包括一个或多个修饰,包括:修饰的糖部分、和/或修饰的核苷间键、和/或修饰的核苷酸和/或其组合。给定寡核苷酸的所有位置不必是均匀修饰的,并且事实上在此描述的一个以上修饰可以结合在单个寡核苷酸中或甚至是寡核苷酸的单个核苷内。

[0105] 在一些实施例中,这些单链寡核苷酸为含有各自由至少一个核苷酸构成的两个或更多个化学相异区域的嵌合寡核苷酸。这些寡核苷酸典型地含有具有修饰的核苷酸的至少一个区域,这些修饰的核苷酸赋予一个或多个有益特性(例如像,提高的核酸酶抗性、提高的细胞吸收、对靶标的提高的结合亲和力);以及为能够裂解 RNA:DNA 或 RNA:RNA 杂合体的酶的底物的区域。本发明的嵌合的单链寡核苷酸可以形成为具有两个或更多个寡核苷酸、修饰的寡核苷酸、寡核苷和/或如上所述的寡核苷酸模拟物的复合结构。这类化合物在本领域中还被称为杂合体或缺口体(gapmer)。传授这类杂合结构的制备的代表性美国专利包括但不限于 US 专利号 5,013,830;5,149,797;5,220,007;5,256,775;5,366,878;5,403,711;5,491,133;5,565,350;5,623,065;5,652,355;5,652,356 以及 5,700,922,每个专利通过引用结合在此。

[0106] 在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括在糖的 2' 位置处修饰的至少一个核苷酸,最优选地为 2'-O-烷基、2'-O-烷基-O-烷基或 2'-氟修饰的核苷酸。在其他优选的实施例中,RNA 修饰包括嘧啶的核糖、RNA 的 3' 端处的无碱基残基或倒置碱基上的 2'-氟、2'-氨基以及 2'-O-甲基修饰。这类修饰按照常规结合到寡核苷酸中并且这些寡核苷酸已显示针对给定靶标具有比 2'-脱氧寡核苷酸更高的 T_m (即,更高的靶标结合亲和力)。

[0107] 多个核苷酸和核苷修饰已显示使得结合它们的寡核苷酸对核酸酶消化比天然寡

聚脱氧核苷酸具有更大的抗性；这些修饰的寡核苷酸比未修饰的寡核苷酸完整存留更长的时间。修饰的寡核苷酸的具体的实例包括以下那些，它们包括修饰的主链，例如，硫代磷酸酯、磷酸三酯、甲基膦酸酯、短链烷基或环烷基糖间键或短链杂原子或杂环糖间键。最优选的是具有硫代磷酸酯主链的寡核苷酸和具有杂原子主链的那些，尤其是 $\text{CH}_2\text{-NH-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-O-CH}_2\text{-}$ （已知为亚甲基（甲基亚氨基）或 MMI 主链， $\text{CH}_2\text{-O-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$ 以及 $\text{O-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 主链，其中天然的磷酸二酯主链表示为 $\text{O-P-O-CH}_2\text{-}$ ）；酰胺主链（参见 De Mesmaeker 等人，化学研究述评 (Acc. Chem. Res.) 1995, 28:366-374）；吗啉代主链结构（参见萨默顿 (Summerton) 和韦勒 (Weller)，美国专利号 5,034,506）；肽核酸 (PNA) 主链（其中寡核苷酸的磷酸二酯主链由聚酰胺主链置换，核苷酸直接或间接地结合至该聚酰胺主链的氮杂氮原子，参见尼尔森 (Nielsen) 等人，科学 (Science) 1991, 254, 1497）。含磷的键包括但不限于硫代磷酸酯、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、甲基以及其他烷基膦酸酯（包括 3' - 亚烷基膦酸酯以及手性膦酸酯）、亚膦酸酯、氨基磷酸酯（包括 3' - 氨基氨基磷酸酯以及氨基烷基氨基磷酸酯）、硫代氨基磷酸酯、硫代烷基膦酸酯、硫代烷基磷酸三酯，以及具有正常 3' - 5' 键的硼烷磷酸酯、这些硼烷磷酸酯的 2' - 5' 连接类似物，以及其中相邻对的核苷单位以 3' - 5' 至 5' - 3' 或 2' - 5' 至 5' - 2' 来连接的、具有反向极性的那些，参见美国专利号 3,687,808；4,469,863；4,476,301；5,023,243；5,177,196；5,188,897；5,264,423；5,276,019；5,278,302；5,286,717；5,321,131；5,399,676；5,405,939；5,453,496；5,455,233；5,466,677；5,476,925；5,519,126；5,536,821；5,541,306；5,550,111；5,563,253；5,571,799；5,587,361 以及 5,625,050。

[1018] 基于吗啉代的低聚化合物在达万·A·布万其 (Dwayne A. Braasch) 和大卫·R·科里 (David R. Corey), 生物化学 (Biochemistry), 2002, 41 (14), 4503-4510; 发生学 (Genesis), 第 30 卷, 第 3 期, 2001; 希斯曼 (Heasman), 发育生物学期刊 (J., Dev. Biol.), 2002, 243, 209-214; 纳维斯 (Nasevicius) 等人, 自然-遗传学 (Nat. Genet.), 2000, 26, 216-220; 拉切拉 (Lacerra) 等人, 美国国家科学院院刊 (Proc. Natl. Acad. Sci.), 2000, 97, 9591-9596; 以及 1991 年 7 月 23 日颁予的美国专利号 5, 034, 506 中进行描述。在一些实施例中, 基于吗啉代的低聚化合物为二氨基磷酸酯吗啉代寡聚物 (PMO) (例如, 如在艾弗森 (Iverson), 分子治疗学新见 (Curr. Opin. Mol. Ther.), 3: 235-238, 2001 以及王 (Wang) 等人, 基因医学杂志 (J. Gene Med.), 12: 354-364, 2010 中进行描述; 这些参考文献的披露内容通过引用以其全部内容结合在此)。

[0109] 王等人,美国化学学会期刊 (J. Am. Chem. Soc.), 2000, 122, 8595-8602 中描述了环己烯基核酸寡核苷酸模拟物。

[0110] 其中不包括磷原子的修饰的寡核苷酸主链具有通过短链烷基或环烷基核苷间键、混合杂原子以及烷基或环烷基核苷间键、或一个或多个短链杂原子或杂环核苷间键形成的主链。这些主链包括具有吗啉代键（部分地由核苷的糖部分形成）的那些主链；硅氧烷主链；硫化物、亚砷以及砷主链；甲酰乙酰基以及硫代甲酰乙酰基主链；亚甲基甲酰乙酰基以及硫代甲酰乙酰基主链；含有烯烃的主链；氨基磺酸酯主链；亚甲基亚氨基以及亚甲基胍基主链；磺酸酯以及磺酰胺主链；酰胺主链；以及具有混合 N、O、S 以及 CH₂ 组成部分的其他主链，参见美国专利号 5,034,506；5,166,315；5,185,444；5,214,134；5,216,141；

5, 235, 033 ;5, 264, 562 ;5, 264, 564 ;5, 405, 938 ;5, 434, 257 ;5, 466, 677 ;5, 470, 967 ;5, 489, 677 ;5, 541, 307 ;5, 561, 225 ;5, 596, 086 ;5, 602, 240 ;5, 610, 289 ;5, 602, 240 ;5, 608, 046 ;5, 610, 289 ;5, 618, 704 ;5, 623, 070 ;5, 663, 312 ;5, 633, 360 ;5, 677, 437 ;以及 5, 677, 439, 每个专利通过引用结合在此。

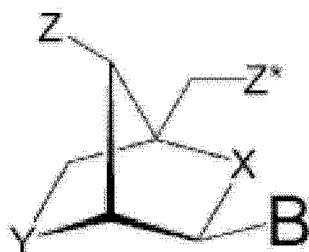
[0111] 还已知包括基于阿糖核苷酸 (arabinonucleotide) 或修饰的阿糖核苷酸残基或由它们构建的寡核苷酸的修饰的寡核苷酸。阿糖核苷为核糖核苷的立体异构体, 不同之处仅在于糖环的 2' 位置处的构型。在一些实施例中, 2' - 阿糖修饰为 2' -F 阿糖。在一些实施例中, 修饰的寡核苷酸为 2'-氟-D-阿糖核酸 (FANA) (例如在洛恩 (Lon) 等人, 生物化学, 41 :3457-3467, 2002 和 Min 等人, 生物有机化学与医药化学通讯, 12 :2651-2654, 2002 中所描述 ;这些参考文献的披露内容通过引用以其全部内容结合在此)。类似的修饰还可以在糖的其他位置处、尤其是 3' 末端核苷上糖的 3' 位置或在 2' -5' 连接的寡核苷酸以及 5' 末端核苷酸的 5' 位置上进行。

[0112] PCT 公开号 WO 99/67378 披露了经由缔合至互补信使 RNA 而用于基因表达的提高的序列特异性抑制的阿糖核酸 (ANA) 低聚物以及其类似物。

[0113] 其他优选的修饰包括亚乙基桥连的核酸 (ENA) (例如, 国际专利公开号 WO 2005/042777, 森田 (Morita) 等人, 核酸研究 (Nucleic Acid Res.), 增刊 1 :241-242, 2001 ;苏罗诺 (Surono) 等人, 人类基因治疗 (Hum. Gene Ther.), 15 :749-757, 2004 ;小泉 (Koizumi), 分子治疗学新见, 8 :144-149, 2006 以及堀江 (Horie) 等人, 核酸研讨会丛刊 (Nucleic Acids Symp. Ser) (Oxf), 49 :171-172, 2005 ;这些参考文献的披露内容通过引用以其全部内容结合在此)。优选的 ENA 包括但不限于 2' -O, 4' -C- 亚乙基 - 桥连的核酸。

[0114] LNA 的实例在 WO/2008/043753 中进行描述并且包括具有以下通式的化合物。

[0115]



[0116] 其中 X 和 Y 独立地选自基团 -O-

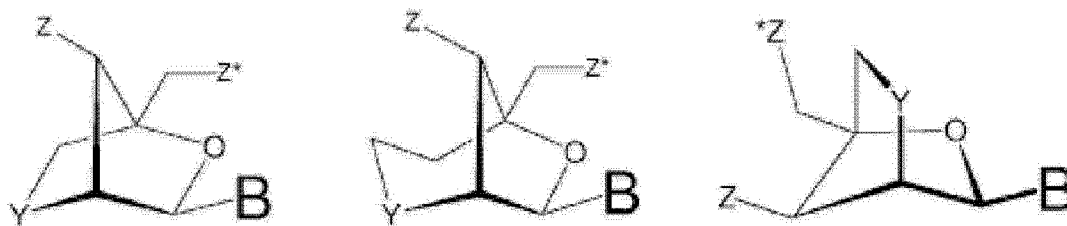
[0117] -S-, -N(H)-, N(R)-, -CH₂- 或 -CH- (如果是双键的一部分),

[0118] -CH₂-O-, -CH₂-S-, -CH₂-N(H)-, -CH₂-N(R)-, -CH₂-CH₂- 或 -CH₂-CH- (如果是双键的一部分),

[0119] -CH=CH-, 其中 R 选自氢和 C₁₋₄-烷基 ;Z 和 Z* 独立地选自核苷间键、末端基团或保护基团 ;B 构成天然或非天然的核苷酸碱基部分 ;并且在任一取向上都可以找到不对称的基团。

[0120] 优选地, 在此描述的寡核苷酸中所使用的 LNA 包括至少一个根据以下任一式的 LNA 单位

[0121]



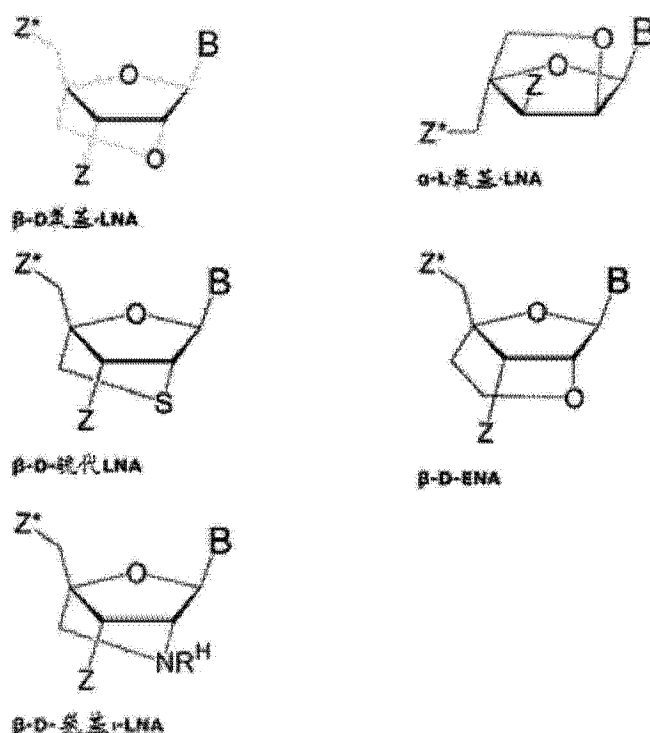
[0122] 其中 Y 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 或 $N(R^H)$ ；Z 和 Z* 独立地选自核苷间键、末端基团或保护基团；B 构成天然或非天然的核苷酸碱基部分，并且 R^H 选自氢和 C_{1-4} -烷基。

[0123] 在一些实施例中，在此描述的寡核苷酸中所使用的锁定核酸 (LNA) 根据 PCT/DK 2006/000512 的方案 2 中所示的任一式包括至少一个锁定核酸 (LNA) 单位。

[0124] 在一些实施例中，本发明的低聚物中所使用的 LNA 包括选自 $-O-P(O)_2-O-$ 、 $-O-P(O, S)-O-$ 、 $-O-P(S)_2-O-$ 、 $-S-P(O)_2-O-$ 、 $-S-P(O, S)-O-$ 、 $-S-P(S)_2-O-$ 、 $-O-P(O)_2-S-$ 、 $-O-P(O, S)-S-$ 、 $-S-P(O)_2-S-$ 、 $-O-PO(R^H)-O-$ 、 $O-PO(OCH_3)-O-$ 、 $-O-PO(NR^H)-O-$ 、 $-O-PO(OCH_2CH_2S-R)-O-$ 、 $-O-PO(BH_3)-O-$ 、 $-O-PO(NHR^H)-O-$ 、 $-O-P(O)_2-NR^H-$ 、 $-NR^H-P(O)_2-O-$ 、 $-NR^H-CO-O-$ 的核苷间键，其中 R^H 选自氢和 C_{1-4} -烷基。

[0125] 方案 2 中示出了特别优选的 LNA 单位：

[0126]



方案 2

[0127] 术语“硫代-LNA”包括锁定核苷酸，其中以上通式中 X 或 Y 中的至少一个选自 S 或 $-CH_2-S-$ 。硫代-LNA 可以为 β -D 和 α -L- 构型两者。

[0128] 术语“氨基-LNA”包括锁定核苷酸，其中以上通式中 X 或 Y 中的至少一个选自 $-N(H)-$ 、 $N(R)-$ 、 $-CH_2-N(H)-$ 以及 $-CH_2-N(R)-$ ，其中 R 选自氢和 C_{1-4} -烷基。氨基-LNA 可以为 β -D 和 α -L- 构型两者。

[0129] 术语“氧基-LNA”包括锁定核苷酸，其中以上通式中 X 或 Y 中的至少一个表

示 -O- 或 -CH₂-O-。氧基 -LNA 可以为 β-D 和 α-L- 构型两者。

[0130] 术语“ena-LNA”包括锁定核苷酸,其中以上通式中的 Y 为 -CH₂-O- (其中 -CH₂-O- 的氧原子相对于碱基 B 附接至 2' 位置上)。

[0131] 在此描述了 LNA 的另外的细节。

[0132] 还可以包括一个或多个取代的糖部分,例如,在 2' 位置上的以下各项中的一个: OH、SH、SCH₃、F、OCN、OCH₃OCH₃、OCH₃O(CH₂)_nCH₃、O(CH₂)_nNH₂或 O(CH₂)_nCH₃,其中 n 为从 1 至约 10;C1 至 C10 低级烷基、烷氧基烷氧基、取代的低级烷基、烷芳基或芳烷基;Cl;Br;CN;CF₃;OCF₃;O-、S- 或 N- 烷基;O-、S- 或 N- 烯基;SOCH₃;SO₂CH₃;ONO₂;NO₂;N₃;NH₂;杂环烷基;杂环烷芳基;氨基烷基氨基;多烷基氨基;取代的甲硅烷基;RNA 裂解基团;报告子基团;插入子;用于提高寡核苷酸的药物代谢动力学特性的基团;或用于提高寡核苷酸的药效学特性的基团以及具有类似特性的其他取代基。优选的修饰包括 2' - 甲氧基乙氧基 [2' -O-CH₂CH₂OCH₃, 又称为' -O-(2- 甲氧基乙基)] (马丁 (Martin) 等人,瑞士化学学报 (Helv. Chim. Acta), 1995, 78, 486)。其他优选的修饰包括 2' - 甲氧基 (2' -O-CH₃)、2' - 丙氧基 (2' -OCH₂CH₂CH₃) 以及 2' - 氟 (2' -F)。类似的修饰还可以在该寡核苷酸的其他位置处、尤其是 3' 末端核苷酸上糖的 3' 位置以及 5' 末端核苷酸的 5' 位置上进行。寡核苷酸还可以具有糖模拟物如环丁基来代替戊呋喃糖基。

[0133] 单链寡核苷酸还可以另外或可替代地包括核碱基 (本领域中经常简单地称为“碱基”) 修饰或取代。如在此所使用,“未修饰的”或“天然的”核碱基包括腺嘌呤 (A)、鸟嘌呤 (G)、胸腺嘧啶 (T)、胞嘧啶 (C) 以及尿嘧啶 (U)。修饰的核碱基包括在天然核酸中仅偶尔或短暂地发现的核碱基,例如,次黄嘌呤,6- 甲基腺嘌呤,5-Me 嘧啶,尤其是 5- 甲基胞嘧啶 (又称为 5- 甲基 -2' 脱氧胞嘧啶并且在本领域中经常称为 5-Me-C)、5- 羟甲基胞嘧啶 (HMC)、糖基 HMC 以及龙胆二糖基 (gentobiosyl) HMC、异胞嘧啶、假异胞嘧啶以及合成核碱基,例如,2- 氨基腺嘌呤、2-(甲基氨基) 腺嘌呤、2-(咪唑基烷基) 腺嘌呤、2-(氨基烷基氨基) 腺嘌呤或其他杂取代的烷基腺嘌呤、2- 硫尿嘧啶、2- 硫代胸腺嘧啶、5- 溴尿嘧啶、5- 羟甲基尿嘧啶、5- 丙炔基尿嘧啶、8- 氮杂鸟嘌呤、7- 脱氮杂鸟嘌呤、N6 (6- 氨基己基) 腺嘌呤、6- 氨基嘌呤、2- 氨基嘌呤、2- 氯 -6- 氨基嘌呤以及 2,6- 二氨基嘌呤或其他二氨基嘌呤。参见,例如,科恩伯格 (Kornberg),“DNA 复制 (DNA Replication)”, W. H. 弗里曼出版社 (W. H. Freeman & Co.), 旧金山 (San Francisco), 1980, 第 75 至 77 页;以及格贝耶胡·冈加 (Gebeyehu, G.) 等人,核酸研究,15:4513 (1987)。还可以包括本领域中已知的“通用”碱基例如肌苷。已显示 5-Me-C 取代可将核酸双链体稳定性提高 0.6°C 至 1.2°C。(赛格维 (Sanghvi) 在克鲁克 (Crooke) 和勒布勒 (Lebleu) 编著的反义研究与应用 (Antisense Research and Applications), CRC 出版社 (CRC Press), 博卡拉顿 (Boca Raton), 1993, 第 276 至 278 页) 并且可以用作碱基取代。

[0134] 给定寡核苷酸的所有位置不必是均匀修饰的,并且事实上在此描述的一个以上修饰可以结合在单个寡核苷酸中或甚至是寡核苷酸的单个核苷内。

[0135] 在一些实施例中,核苷酸单位的糖和核苷间键 (即,主链) 都被新基团置换。保持碱基单位以便与适当的核酸靶化合物杂交。已显示具有优异的杂交特性的寡核苷酸模拟物的这样一种低聚化合物称为肽核酸 (PNA)。在 PNA 化合物中,寡核苷酸的糖主链被含酰胺的主链例如氨基乙基甘氨酸主链置换。核碱基被保持并且直接或间接地结合至主链的酰胺

部分的氮杂氮原子。传授 PNA 化合物的制备的代表性美国专利包括但不限于美国专利号 5,539,082 ;5,714,331 以及 5,719,262,每个专利通过引用结合在此。PNA 化合物的另外的传授可以见尼尔森等人,科学,1991,254,1497-1500。

[0136] 单链寡核苷酸还可以包括一个或多个核碱基(本领域中经常简单地称为“碱基”)修饰或取代。如在此所使用,“未修饰的”或“天然的”核碱基包括嘌呤碱基腺嘌呤(A)和鸟嘌呤(G),以及嘧啶碱基胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)以及尿嘧啶(U)。修饰的核碱基包括其他合成以及天然的核碱基,如 5-甲基胞嘧啶(5-me-C)、5-羟甲基胞嘧啶、黄嘌呤、次黄嘌呤、2-氨基腺嘌呤、腺嘌呤和鸟嘌呤的 6-甲基以及其他烷基衍生物、腺嘌呤和鸟嘌呤的 2-丙基以及其他烷基衍生物、2-硫尿嘧啶、2-硫胸腺嘧啶以及 2-硫胞嘧啶、5-卤代尿嘧啶以及胞嘧啶、5-丙炔基尿嘧啶以及胞嘧啶、6-偶氮基尿嘧啶、胞嘧啶以及胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫尿嘧啶、8-卤基、8-氨基、8-氢硫基、8-硫烷基、8-羟基以及其他 8-取代腺嘌呤和鸟嘌呤、5-卤基尤其 5-溴、5-三氟甲基以及其他 5-取代的尿嘧啶和胞嘧啶、7-甲基鸟嘌呤和 7-甲基腺嘌呤、8-氮杂鸟嘌呤和 8-氮杂腺嘌呤、7-脱氮杂鸟嘌呤和 7-脱氮杂腺嘌呤、以及 3-脱氮杂鸟嘌呤和 3-脱氮杂腺嘌呤。

[0137] 另外,核碱基包括在美国专利号 3,687,808 中披露的那些核碱基、在“聚合物科学与工程简明百科全书(The Concise Encyclopedia Of Polymer Science and Engineering)”,第 858 至 859 页,克洛舍维奇(Kroschwitz)编著,约翰威利出版公司(John Wiley&Sons),1990 年中披露的那些核碱基、在英利奇(Englisch)等人,应用化学(Angewandte Chemie),国际版,1991,30,第 613 页中披露的那些核碱基、以及在赛格维,第 15 章,反义研究与应用”,第 289 至 302 页,克鲁克和勒布勒编著,CRC 出版社,1993 中披露的那些核碱基。这些核碱基中的某一些尤其适用于增加本发明的低聚化合物的结合亲和力。这些核碱基包括 5-取代嘧啶、6-氮杂嘧啶以及 N-2、N-6 以及 O-6 取代的嘌呤,包括 2-氨基丙基腺嘌呤、5-丙炔基尿嘧啶以及 5-丙炔基胞嘧啶。已显示 5-甲基胞嘧啶取代可将核酸双链体稳定性提高 0.6°C 至 1.2°C(赛格维等人编著,“反义研究与应用”,CRC 出版社,博卡拉顿,1993,第 276 至 278 页)并且是目前优选的碱基取代,在与 2'-O-甲氧基乙基糖修饰相结合时甚至更特别如此。修饰的核碱基在美国专利号 3,687,808 以及 4,845,205 ;5,130,302 ;5,134,066 ;5,175,273 ;5,367,066 ;5,432,272 ;5,457,187 ;5,459,255 ;5,484,908 ;5,502,177 ;5,525,711 ;5,552,540 ;5,587,469 ;5,596,091 ;5,614,617 ;5,750,692 以及 5,681,941 中进行描述,每个专利通过引用结合在此。

[0138] 在一些实施例中,单链寡核苷酸化学连接至增强寡核苷酸的活性、细胞分布或细胞吸收的一种或多种部分或缀合物。例如,类型相同或不同的一种或多种单链寡核苷酸可以彼此缀合;或单链寡核苷酸可以缀合至对一种细胞类型或组织类型具有增强的特异性的靶向部分。这类部分包括但不限于脂质部分如胆固醇部分(勒辛格(Letsinger)等人,美国科学院院刊(Proc. Natl. Acad. Sci. USA),1989,86,6553-6556);胆酸(马诺哈兰(Manoharan)等人,生物有机化学与医药化学通讯,1994,4,1053-1060);硫醚,例如,己基-S-三苯甲基硫醇(马诺哈兰等人,纽约科学院年报(Ann. N. Y. Acad. Sci.),1992,660,306-309;马诺哈兰等人,生物有机化学与医药化学通讯,1993,3,2765-2770);硫代胆固醇(奥伯豪泽尔(Oberhauser)等人,核酸研究,1992,20,533-538);脂族链,例如,十二烷二醇或十一烷基残基(卡巴诺夫(Kabanov)等人,欧洲生物化学学会联盟简讯,1990,

259,327-330 ;斯伍那区克 (Svinarchuk) 等人,法国生物化学杂志 (Biochimie),1993,75, 49-54);磷脂,例如,二-十六烷基-外消旋-甘油或三乙基铵 1,2-二-邻-十六烷基-外消旋-甘油-3-H-磷酸酯(马诺哈兰等人,四面体快报 (Tetrahedron Lett.),1995,36, 3651-3654;谢伊 (Shea) 等人,核酸研究,1990,18,3777-3783);聚胺或聚乙二醇链(马诺哈兰等人,核苷与核苷酸 (Nucleosides&Nucleotides),1995,14,969-973) 或金刚烷乙酸(马诺哈兰等人,四面体快报,1995,36,3651-3654);棕榈基部分(米谢拉 (Mishra) 等人,生物化学与生物物理学学报,1995,1264,229-237) 或十八烷基胺或己基氨基-羰基-t 羟胆固醇部分(克鲁克等人,药理学与实验治疗学杂志 (J. Pharmacol. Exp. Ther.),1996,277, 923-937)。还参见美国专利号 4,828,979 ;4,948,882 ;5,218,105 ;5,525,465 ;5,541,313 ;5,545,730 ;5,552,538 ;5,578,717 ;5,580,731 ;5,580,731 ;5,591,584 ;5,109,124 ;5,118,802 ;5,138,045 ;5,414,077 ;5,486,603 ;5,512,439 ;5,578,718 ;5,608,046 ;4,587,044 ;4,605,735 ;4,667,025 ;4,762,779 ;4,789,737 ;4,824,941 ;4,835,263 ;4,876,335 ;4,904,582 ;4,958,013 ;5,082,830 ;5,112,963 ;5,214,136 ;5,082,830 ;5,112,963 ;5,214,136 ;5,245,022 ;5,254,469 ;5,258,506 ;5,262,536 ;5,272,250 ;5,292,873 ;5,317,098 ;5,371,241 ;5,391,723 ;5,416,203 ;5,451,463 ;5,510,475 ;5,512,667 ;5,514,785 ;5,565,552 ;5,567,810 ;5,574,142 ;5,585,481 ;5,587,371 ;5,595,726 ;5,597,696 ;5,599,923 ;5,599,928 以及 5,688,941,每个专利通过引用结合在此。

[0139] 这些部分或缀合物可以包括共价结合至官能团如伯或仲羟基的缀合基团。本发明的缀合基团包括插入子、报告子分子、聚胺、聚酰胺、聚乙二醇、聚醚、增强低聚物的药效学特性的基团以及增强低聚物的药物代谢动力学特性的基团。典型的缀合基团包括胆固醇、脂质、磷脂、生物素、吩嗪、叶酸、菲啶、蒽醌、吡啶、荧光素、罗丹明、香豆素以及染料。在本发明的背景中增强药效学特性的基团包括提高吸收、增强对降解的抗性和 / 或加强与靶核酸的序列特异性杂交的基团。在本发明的背景中增强药物代谢动力学特性的基团包括提高对本发明的化合物的吸收、分布、代谢或分泌的基团。代表性缀合基团在 1992 年 10 月 23 日提交的国际专利申请号 PCT/US 92/09196 以及美国专利号 6,287,860 中披露,这些专利通过引用结合在此。缀合部分包括但不限于脂质部分(如胆固醇部分)、胆酸、硫醚(例如,己基-5-三苯甲基硫醇)、硫代胆固醇、脂族链(例如,十二烷二醇或十一烷基残基)、磷脂(例如,二-十六烷基-外消旋-甘油或三乙基铵 1,2-二-邻-十六烷基-外消旋-甘油-3-H-磷酸酯)、聚胺或聚乙二醇链,或金刚烷乙酸、棕榈基部分,或十八烷基胺或己基氨基-羰基-羟胆固醇部分。参见,例如,美国专利号 4,828,979 ;4,948,882 ;5,218,105 ;5,525,465 ;5,541,313 ;5,545,730 ;5,552,538 ;5,578,717 ;5,580,731 ;5,580,731 ;5,591,584 ;5,109,124 ;5,118,802 ;5,138,045 ;5,414,077 ;5,486,603 ;5,512,439 ;5,578,718 ;5,608,046 ;4,587,044 ;4,605,735 ;4,667,025 ;4,762,779 ;4,789,737 ;4,824,941 ;4,835,263 ;4,876,335 ;4,904,582 ;4,958,013 ;5,082,830 ;5,112,963 ;5,214,136 ;5,082,830 ;5,112,963 ;5,214,136 ;5,245,022 ;5,254,469 ;5,258,506 ;5,262,536 ;5,272,250 ;5,292,873 ;5,317,098 ;5,371,241 ;5,391,723 ;5,416,203 ;5,451,463 ;5,510,475 ;5,512,667 ;5,514,785 ;5,565,552 ;5,567,810 ;5,574,142 ;5,585,481 ;5,587,371 ;5,595,726 ;5,597,696 ;5,599,923 ;5,599,928 以及 5,688,941。

[0140] 在一些实施例中,单链寡核苷酸修饰包括该寡核苷酸的 5' 或 3' 端的修饰。在一些实施例中,该寡核苷酸的 3' 端包括羟基或硫代磷酸酯。应认识到,另外的分子(例如,生物素部分或荧光体)可以缀合至该单链寡核苷酸的 5' 或 3' 端。在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括缀合至 5' 核苷酸的生物素部分。

[0141] 在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括锁定核酸(LNA)、ENA 修饰的核苷酸、2'-O-甲基核苷酸或 2'-氟-脱氧核糖核苷酸。在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括交替的脱氧核糖核苷酸与 2'-氟-脱氧核糖核苷酸。在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括交替的脱氧核糖核苷酸与 2'-O-甲基核苷酸。在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括交替的脱氧核糖核苷酸与 ENA 修饰的核苷酸。在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括交替的脱氧核糖核苷酸与锁定核酸核苷酸。在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括交替的锁定核酸核苷酸与 2'-O-甲基核苷酸。

[0142] 在一些实施例中,该寡核苷酸的 5' 核苷酸为脱氧核糖核苷酸。在一些实施例中,该寡核苷酸的 5' 核苷酸为锁定核酸核苷酸。在一些实施例中,该寡核苷酸的核苷酸包括通过脱氧核糖核苷酸的 5' 端和 3' 端中的每一个上的至少一个锁定核酸核苷酸侧接的脱氧核糖核苷酸。在一些实施例中,该寡核苷酸的 3' 位置处的核苷酸具有 3' 羟基或 3' 硫代磷酸酯。

[0143] 在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括硫代磷酸酯核苷酸间键。在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括至少两个核苷酸之间的硫代磷酸酯核苷酸间键。在一些实施例中,该单链寡核苷酸包括所有核苷酸之间的硫代磷酸酯核苷酸间键。

[0144] 应认识到,该单链寡核苷酸可以具有如在此所描述的修饰的任何组合。

[0145] 该寡核苷酸可以包括具有以下修饰模式中的一种或多种的核苷酸序列。

[0146] (a) (X)XXXXXX, (X)XXXXXX, (X)XXXXXX, (X)XXXXXX, (X)XXXXXx 和 (X)XXXXXX,

[0147] (b) (X)XXXXXX, (X)XxXXXX, (X)XxxXXX, (X)XXXXXx, (X)XxxxxX, (X)xXXxxx, (X)xXxXxx, (X)xXxxXx, (X)xXXXXX, (X)xxXXXX, (X)xxXxXx, (X)xxXxxX, (X)xxxXXx, (X)xxxXxX 和 (X)xxxxXX,

[0148] (c) (X)XXXxxx, (X)xXXXxx, (X)xxXXXx, (X)xxxXXX, (X)XXxXxx, (X)XXxxXx, (X)XXxxxX, (X)xXXxXx, (X)xXXxxX, (X)xxXXxX, (X)XxXXxx, (X)XxxXXx (X)XxxxXX, (X)xXxXXx, (X)xXxxXX, (X)xxXxXX, (X)xXxXxX 和 (X)XxXxXx,

[0149] (d) (X)xxXXX, (X)xXxXXX, (X)xXXxXX, (X)xXXXxX, (X)xXXXXx, (X)XxxXXXX, (X)XxXxXX, (X)XxXXxX, (X)XxXXx, (X)XXxxXX, (X)XXxXxX, (X)XXxXXx, (X)XXXxxX, (X)XXXxXx, 和 (X)XXXXxx,

[0150] (e) (X)xXXXXX, (X)XxXXXX, (X)XXxXXX, (X)XXXxXX, (X)XXXXxX 和 (X)XXXXXx, 以及

[0151] (f) XXXXXX、XxXXXXX、XXxXXXX、XXXxXXX、XXXXxXX、XXXXXxX 以及 XXXXXXx, 其中“X”表示核苷酸类似物,(X)表示任选的核苷酸类似物,并且“x”表示 DNA 或 RNA 核苷酸单位。以上所列模式各自可以单独或结合任何其他披露的修饰模式在寡核苷酸内出现一次或多次。

[0152] 用于调节基因表达的方法

[0153] 在一个方面,本发明出于研究目的(例如,研究细胞内基因的功能)涉及用于调节细胞(例如,ATP2A2 水平降低的细胞)内基因表达的方法。在另一个方面,本发明涉及用

于调节细胞（例如，ATP2A2 水平降低的细胞）内基因表达以用于基因或表观遗传治疗的方法。这些细胞可以为体外的、离体的或体内的（例如，因 ATP2A2 的表达或活性降低而患有疾病的受试者体内）。在一些实施例中，用于调节细胞内基因表达的方法包括递送如在此所描述的一种单链寡核苷酸。在一些实施例中，向细胞递送该单链寡核苷酸导致基因表达的水平比尚未递送该单链寡核苷酸的对照细胞内的基因表达的水平大至少 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%或以上。在某些实施例中，向细胞递送该单链寡核苷酸导致基因表达的水平比尚未递送该单链寡核苷酸的对照细胞内的基因表达的水平大至少 50%。

[0154] 在本发明的另一个方面，方法包括向受试者（例如，人）给予包含如在此所描述提高该受试者体内蛋白水平的单链寡核苷酸的一种组合物。在一些实施例中，该蛋白水平的提高为比给药之前该受试者体内的蛋白的量高至少 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%或以上。

[0155] 作为另一个实例，为了提高细胞内 ATP2A2 的表达，这些方法包括向该细胞引入单链寡核苷酸，该单链寡核苷酸与定位至涵盖或接近 ATP2A2 基因的基因组位置（例如，长的非编码 RNA）的 PRC2 相关区充分互补。

[0156] 本发明的另一方面提供治疗与受试者体内 ATP2A2 的降低的表达水平相关联的病症（例如，心脏疾病）的方法，该方法包括给予如在此所描述的单链寡核苷酸。

[0157] 受试者可以包括非人哺乳动物，例如小鼠、大鼠、豚鼠、兔、猫、狗、山羊、牛或马。在优选的实施例中，受试者为人。单链寡核苷酸已用作治疗动物（包括人）的疾病病况的治疗部分。单链寡核苷酸可以为有用的治疗模态，这些治疗模态可以被配置成在用于治疗细胞、组织以及动物特别是人的治疗方案中 useful。

[0158] 对于治疗法，怀疑患有心脏疾病的动物优选为人通过给予根据本发明的单链寡核苷酸来治疗。例如，在一个非限制性实施例中，这些方法包括向需要治疗的动物给予治疗有效量的如在此所描述的单链寡核苷酸的步骤。

[0159] 配制、递送以及给药

[0160] 在此描述的寡核苷酸可以被配制用于向受试者给药以用于治疗与 ATP2A2 水平降低相关联的病症（例如，一种心脏疾病）。应理解，配制品、组合物和方法可以用在此披露的任何寡核苷酸来实践。

[0161] 这些配制品可以方便地按单位剂型形式呈现并且可以通过制药领域中熟知的任何方法来制备。可以与载体材料组合以便产生单一剂型的活性成分（例如，本发明的寡核苷酸或化合物）的量将根据所治疗的宿主、具体给药模式例如皮内或吸入而变化。可以与载体材料组合以便产生单一剂型的活性成分的量将通常是产生治疗效果例如肿瘤阻抑的化合物的量。

[0162] 本发明的药物配制品可以根据本领域已知用于制造药物的任何方法来制备。这类配制品可以含有甜味剂、调味剂、着色剂以及防腐剂。配制品可以与适于制造的无毒的药学上可接受的赋形剂混合。配制品可以包含一种或多种稀释剂、乳化剂、防腐剂、缓冲液、赋形剂等并且可以提供成这类形式如液体、粉末、乳液、冻干粉末、喷雾、乳膏、洗剂、受控释放配制品、片剂、丸剂、凝胶、贴片上、植入物内等。

[0163] 配制的单链寡核苷酸组合物可以呈现各种状态。在一些实例中，该组合物为至少

部分结晶（均匀地结晶）和 / 或无水的（例如，小于 80%、50%、30%、20% 或 10% 水）。在另一个实例中，该单链寡核苷酸处于水相，例如处于包括水的溶液中。该水相或结晶组合物可以例如结合到递送媒介物例如脂质体（特别是针对水相）或颗粒（例如，对结晶组合物而言微粒可能是适当的）中。一般而言，该单链寡核苷酸组合物以与目标给药方法相容的方式配制。

[0164] 在一些实施例中，该组合物通过以下方法中的至少一种来制备：喷雾干燥、冻干、真空干燥、蒸发、流化床干燥或这些技术的组合；或与脂质一起超声处理、冷冻干燥、冷凝以及其他自组装技术。

[0165] 单链寡核苷酸制剂可以与另一种试剂组合配制或给予（一起或分开），另一种试剂例如另一种治疗剂或稳定单链寡核苷酸的试剂，例如与单链寡核苷酸复合的蛋白质。其他试剂包括螯合剂，例如，EDTA（例如，以去除二价阳离子如 Mg^{2+} ），盐，RNA 酶抑制剂（例如，宽特异性 RNA 酶抑制剂如 RNasin）等。

[0166] 在一个实施例中，该单链寡核苷酸制剂包括另一种单链寡核苷酸，例如，调节第二基因的表达的第三单链寡核苷酸或调节第一基因的表达的第三单链寡核苷酸。其他制剂可以包括至少 3 个、5 个、十个、二十个、五十个或一百个或更多个不同的单链寡核苷酸种类。这类单链寡核苷酸相对于类似数量的不同基因可以介导基因表达。在一个实施例中，该单链寡核苷酸制剂包括至少一种第二治疗剂（例如，除寡核苷酸之外的一种试剂）。

[0167] 递送途径

[0168] 包括单链寡核苷酸的组合物可以通过各种途径递送至受试者。示例性途径包括：静脉内、皮内、局部、经直肠、肠胃外、肛门内、阴道内、鼻内、经肺、经眼。术语“治疗有效量”为在有待治疗的受试者体内提供所希望水平的 ATP2A2 表达以便给出期望的生理反应所需的组合物中存在的寡核苷酸的量。术语“生理学有效量”为递送至受试者以便给出所希望的缓解性或治愈性效果的量。术语“药学上可接受的载体”意指可以向受试者给予而不对该受试者产生显著的不良的毒理学作用的载体。

[0169] 本发明的单链寡核苷酸分子可以结合到适于给药的药物组合物中。这类组合物典型地包括一种或多种单链寡核苷酸种类以及药学上可接受的载体。如在此所使用，词语“药学上可接受的载体”旨在包括与药物给药相容的任何以及所有溶剂、分散介质、涂层、抗菌剂和抗真菌剂、等渗和吸收延缓剂等。对于药物活性物质使用此类介质与试剂在本领域内是熟知的。除了任何常规的与活性成分不相容的介质或试剂之外，将涵盖此类介质和试剂在组合物中的使用。辅助活性化合物也可以结合到组合物中。

[0170] 本发明的药物组合物能够以多种方式给予，这取决于希望是局部治疗还是系统治疗以及有待治疗的区域。给药可以为局部的（包括眼部给药、阴道给药、直肠给药、鼻内给药、经皮给药）、口服或肠胃外的。肠胃外给药包括静脉滴注、皮下注射、腹膜内注射或肌肉注射、或鞘内给药或心室内给药。

[0171] 给药途径和部位可以被选择来增强靶向作用。例如，为了靶向肌细胞，肌肉注射到相关肌肉内将是合理的选择。可以通过给予呈气溶胶形式的单链寡核苷酸来靶向肺细胞。血管内皮细胞可以通过对气囊导管涂布单链寡核苷酸并机械地引入寡核苷酸来靶向。

[0172] 局部给药是指通过使该配制品直接接触受试者的表面来向该受试者递送。局部递送的最常见形式为递送至皮肤，但在此披露的组合物也可以直接涂覆至身体的其他表面，

例如,涂覆至眼睛、粘膜,体腔的表面或内表面。如上所述,最常见的局部递送为递送至皮肤。该术语涵盖若干给药途径,包括但不限于局部给药和经皮。这些给药模式典型地包括穿透皮肤的可渗透性屏障并且有效递送至靶组织或组织层。局部给药可以用作穿透表皮和真皮并最终实现组合物的系统递送的手段。局部给药还可以用作向受试者的表皮或真皮,或其特定组织层或底层组织选择性递送寡核苷酸的手段。

[0173] 用于局部给药的配制品可以包括经皮贴片、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴液、栓剂、喷雾、液体以及粉末。常规的药物载体、水性基质、粉末基质或油性基质、增稠剂等可能是需要的或希望的。涂布的避孕套、手套等也可能是有用的。

[0174] 皮内递送为用于脂溶性治疗剂的给药的有用途径。真皮比表皮更易渗透,并且因此吸收更为迅速地通过擦伤、烧伤或剥离后的皮肤。炎症和增加流向皮肤的血流的其他生理病症也增强经皮吸收。经由这种途径的吸收可以通过使用油性媒介物(涂擦)或通过使用一种或多种渗透增强剂来增强。经由经皮途径递送在此披露的组合物的其他有效方式包括皮肤的水合作用以及受控释放局部贴片的使用。经皮途径提供递送在此披露的组合物以用于系统和/或局部治疗的一种潜在有效的手段。此外,离子电渗疗法(在电场影响下,通过生物膜传递离子溶质)、超声透入疗法或超声导入疗法(使用超声波来增强整个生物膜特别是皮肤和角膜上的各种治疗剂的吸收)以及媒介物特征相对于给药部位处剂量位置和保持时间的优化可能是用于增强局部涂覆的组合物在整个皮肤和粘膜部位上的传送的有用方法。

[0175] 经口和经鼻膜两者提供优于其他给药途径的优点。例如,通过这些膜给予的寡核苷酸可以具有快速起效的作用,提供治疗性血浆水平,避免肝脏的首过代谢作用,并且避免寡核苷酸在有害胃肠(GI)环境中的暴露。另外的优点包括易于进入膜部位以使得寡核苷酸可以容易地涂覆、局部化和去除。

[0176] 在口服递送中,组合物可以靶向口腔的表面,例如,舌下黏膜,舌下黏膜包括舌部的腹面的膜和口腔底部或构成颊部的内层的颊粘膜。舌下黏膜为相对可渗透的,从而给出对许多试剂的快速吸收和可接受的生物可利用性。另外,舌下黏膜为方便的、可接受的以及易于接近的。

[0177] 单链寡核苷酸的药物组合物还可以通过将如上所述的混合的胶束药物配制品以及推进剂从计量的剂量喷雾分配器喷入到(而非吸入到)腔中来向人类的颊腔给药。在一个实施例中,在将药物配制品和推进剂喷入到颊腔中之前,首先振荡该分配器。

[0178] 用于口服给药的组合物包括粉末或颗粒、水性悬浮液或溶液、糖浆、浆料、乳液、酞剂或非水性介质、片剂、胶囊、锭剂或含片。在片剂的情况下,可以使用的载体包括乳糖、柠檬酸钠以及磷酸盐。各种崩解剂(如淀粉)和润滑剂(如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠以及滑石)普遍用于片剂中。对于胶囊形式的口服给药,可用稀释剂为乳糖和高分子量聚乙二醇。当需要用于口服使用的水性悬浮液时,可以将核酸组合物与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要,可以添加某些甜味剂和/或调味剂。

[0179] 肠胃外给药包括静脉滴注、皮下注射、腹膜内注射或肌肉注射、鞘内给药或心室内给药。在一些实施例中,肠胃外给药包括直接给药至疾病部位(例如,注射到肿瘤中)。

[0180] 用于肠胃外给药的配制品可以包括也可以含有缓冲液、稀释剂以及其他适合的添加剂的无菌水溶液。可以通过例如附接至贮药库(reservoir)的心室内导管来帮助心室内

注射。对于静脉内使用,应控制溶质的总浓度以便使制剂等渗。

[0181] 可以向眼部组织给予在此描述的任何单链寡核苷酸。例如,可以将组合物涂覆至眼睛或邻近组织的表面,例如,眼睑内部。对于眼部给药,可以通过本领域已知的眼部递送系统如涂药器或滴眼瓶来递送软膏或滴眼液。这类组合物可以包括粘液模拟物质(mucomimetics)如透明质酸、硫酸软骨素、羟丙基甲基纤维素或聚(乙烯醇),防腐剂如山梨酸、EDTA 或苄基氯化铬以及常用量的稀释剂和 / 或载体。还可以向眼睛的内部给予该单链寡核苷酸,并且可以通过针或可以将该单链寡核苷酸引至选定区域或结构的其他递送装置来引入该单链寡核苷酸。

[0182] 肺部递送组合物可以由患者吸入分散剂来递送,这样使得该分散剂内的该组合物(优选地为单链寡核苷酸)可以抵达该组合物可以容易地通过肺泡段而直接吸收进入血液循环的肺部。肺部递送可以有效用于系统递送和局部递送两者以用于治疗肺部疾病。

[0183] 可以通过不同的方法来实现肺部递送,包括使用基于雾化、气溶胶化、胶束以及干粉的配制品。可以用液体气雾器、基于气溶胶的吸入器以及干粉分配装置来实现递送。计量剂量装置是优选的。使用雾化器或吸入器的一个益处在于污染的可能性被最小化,因为装置是独立的。干粉分配装置例如递送可以容易地配制成干粉的试剂。单链寡核苷酸组合物可以独自或结合适合的粉末载体稳定地存储为冻干或喷雾干燥的粉末。组合物的吸入递送可以通过给药计时元件来介导,该给药计时元件可以包括计时器、剂量计数器、测时装置或时间指示器,在它们结合到装置中时在气溶胶药剂的给药过程中实现剂量追踪、依从性监测和 / 或触发剂量给患者。

[0184] 术语“粉末”意指由细微分散的固体颗粒组成的组合物,这些固体颗粒是自由流动的,并且能够容易地分散在吸入装置中,并且随后由受试者吸入,以使得颗粒抵达肺部以便允许穿透到肺泡中。因此,粉末被称为“可呼吸的”。优选地,平均粒度小于约 $10\text{ }\mu\text{m}$ 的直径,优选地具有相对均匀的球形分布。更优选地,直径小于约 $7.5\text{ }\mu\text{m}$ 并且最优选地小于约 $5.0\text{ }\mu\text{m}$ 。通常,粒度分布为在约 $0.1\text{ }\mu\text{m}$ 与约 $5\text{ }\mu\text{m}$ 的直径之间,特别是约 $0.3\text{ }\mu\text{m}$ 至约 $5\text{ }\mu\text{m}$ 。

[0185] 术语“干燥”意指组合物按水的重量计(w%)具有低于约 10%,通常低于约 5w% 并且优选地低于约 3w% 的含水量。干燥组合物可以使得颗粒能够容易地分散在吸入装置中以便形成气溶胶。

[0186] 可用作载体的药物赋形剂的类型包括稳定剂如人血清白蛋白(HSA)、增量剂如糖类、氨基酸以及多肽;pH 调节剂或缓冲液;盐如氯化钠;等。这些载体可以为结晶形式或无定形形式或者可以为两者的混合物。

[0187] 适合的 pH 调节剂或缓冲液包括由有机酸和碱制备的有机盐,如柠檬酸钠、抗坏血酸钠等;柠檬酸钠是优选的。胶束单链寡核苷酸配制品的肺部给药可以通过具有推进剂的计量剂量喷雾装置来实现,这些推进剂如四氟乙烷、七氟乙烷、二甲基氟丙烷、四氟丙烷、丁烷、异丁烷、二甲基醚以及其他非 CFC 和 CFC 推进剂。

[0188] 示例性装置包括引入到脉管系统中的装置,例如,插入到血管组织的内腔中的装置,或装置自身形成脉管结构一部分的装置,包括支架、导管、心脏瓣膜以及其他血管装置。这些装置例如导管或支架可以放置在肺部、心脏或腿部的脉管结构中。

[0189] 其他装置包括非血管装置,例如,植入到腹膜中,或器官或腺组织中的装置,例如人造器官。该装置可以释放除单链寡核苷酸之外的治疗物质,例如,装置可以释放胰岛素。

[0190] 在一个实施例中,包括单链寡核苷酸的组合物的单位剂量或测量剂量通过植入装置来分配。该装置可以包括监控受试者体内参数的传感器。例如,该装置可以包括泵以及例如任选地相关联的电子器件。

[0191] 组织例如细胞或器官可以离体用单链寡核苷酸治疗,并且之后给予或植入到受试者体内。该组织可以为自体组织、异体组织或异种组织。例如,可以治疗组织来减少移植物对抗宿主病。在其他实施例中,该组织为异体的并且治疗该组织来治疗特征在于所述组织中的不想要的基因表达的失调。例如,可以治疗组织例如造血干细胞(例如,骨髓造血干细胞)来抑制不想要的细胞增殖。引入无论是自体的还是移植的治疗组织都可以与其他疗法结合。在一些实施方案中,单链寡核苷酸处理的细胞例如通过半渗透多孔屏障与其他细胞分离开来,该半渗透多孔屏障防止细胞离开移植体,但使得来自身体的分子能够到达细胞并且使得由细胞产生的分子进入身体。在一个实施例中,该多孔屏障由藻酸盐形成。

[0192] 在一个实施例中,避孕装置涂布有或含有单链寡核苷酸。示例性装置包括避孕套、子宫帽、IUD(植入式子宫装置)、海绵体、阴道用套以及节育装置。

[0193] 剂量

[0194] 在一个方面,本发明的特征为向受试者(例如,人受试者)给予单链寡核苷酸(例如,作为化合物或作为组合物的组分)的方法。在一个实施例中,该单位剂量在约 10mg 与 25mg/kg 体重之间。在一个实施例中,该单位剂量在约 1mg 与 100mg/kg 体重之间。在一个实施例中,该单位剂量在约 0.1mg 与 500mg/kg 体重之间。在一些实施例中,该单位剂量超过 0.001、0.005、0.01、0.05、0.1、0.5、1、2、5、10、25、50 或 100mg/kg 体重。

[0195] 所定义的量可以为有效用于治疗或预防疾病或失调例如与 ATP2A2 相关联的疾病或失调的量。单位剂量例如可以通过注射(例如,静脉内或肌内)、吸入剂量或局部涂覆来给予。

[0196] 在一些实施例中,每天给予该单位剂量。在一些实施例中,小于每天一次的频率,例如小于每 2、4、8 或 30 天一次的频率给予该单位剂量。在另一个实施例中,该单位剂量不按频率给予(例如,非规律的频率)。例如,可以单次给予该剂量单位。在一些实施例中,该单位剂量一天可以给予一次以上,例如,一个小时、两个小时、四个小时、八个小时、十二个小时等给予一次。

[0197] 在一个实施例中,向受试者给予单链寡核苷酸的初始剂量以及一个或多个维持剂量。一个或多个维持剂量通常低于该初始剂量,例如,比该初始剂量小一半。维持方案可以包括用在从每天 0.0001 至 100mg/kg 体重范围内,例如每天 100、10、1、0.1、0.01、0.001 或 0.0001mg/kg 体重的一个或多个剂量治疗受试者。每 1、5、10 或 30 天可以给予不超过一次的维持剂量。另外,治疗方案可以持续一段时间,该治疗方案将根据具体疾病的性质、严重程度以及患者的总体情况来变化。在一些实施例中,每天可以递送不超过一次的剂量,例如,每 24、36、48 小时或更多小时不超过一次,例如,每 5 或 8 天不超过一次。在治疗之后,可以监控患者的病症变化以及疾病病况的症状的缓解。寡核苷酸的剂量可以在患者对当前剂量水平未作出显著响应的情况下增加,或者剂量可以在观察到疾病病况的症状的缓解的情况下,在疾病病况消除的情况下或在观察到不希望的副作用的情况下减小。

[0198] 在特定情况下根据需要或认为适当时,有效剂量能够以单次剂量或两次或更多次剂量给予。如果希望促进重复或频繁的输注,可建议植入递送装置,例如,泵、半永久性支架

(例如,静脉内、腹膜内、脑池内或囊内)或贮药库。

[0199] 在一些实施例中,该寡核苷酸药物组合物包括多个单链寡核苷酸种类。在另一个实施例中,单链寡核苷酸种类相对于天然存在的靶序列(例如,PRC2相关区)具有与另一个种类不重叠并且不邻近的序列。在另一个实施例中,多个单链寡核苷酸种类对不同的 PRC2 相关区具有特异性。在另一个实施例中,该单链寡核苷酸是等位基因特异性的。

[0200] 在一些情况下,用单链寡核苷酸结合其他治疗模态来治疗患者。

[0201] 在成功治疗之后,可能希望使该患者经受维持治疗以便防止疾病病况的复发,其中以从 0.0001mg 至 100mg/kg 体重的范围内的维持剂量给予本发明的化合物。

[0202] 该单链寡核苷酸组合物的浓度为足以在人体内有效治疗或预防失调或调控生理病症的量。所给予的单链寡核苷酸的浓度或量将取决于针对试剂和给药方法例如经鼻、经颊、经肺确定的参数。例如,鼻用配制品可能倾向于要求一些成分的浓度较低以便避免对鼻腔通道的刺激或烧伤。有时希望将口服配制品稀释多达 10 至 100 倍以便提供适合的鼻用配制品。

[0203] 某些因素可能会影响有效治疗受试者所需的剂量,包括但不限于疾病或失调的严重程度、先前治疗、受试者的总体健康和 / 或年龄以及存在的其他疾病。此外,使用治疗有效量的单链寡核苷酸对受试者治疗可以包括单一治疗、或优选地可以包括一系列治疗。还将认识到,用于治疗的单链寡核苷酸的有效剂量可以在具体治疗的过程中增大或减小。例如,可以在给予单链寡核苷酸组合物之后监控该受试者。基于来自监控的信息,可以给予另外的量的该单链寡核苷酸组合物。

[0204] 给药取决于有待治疗的疾病病症的严重程度和响应性,其中治疗过程持续从数天至数月,直到实现治愈或者实现疾病病况减轻。最佳给药计划可以从对患者体内的 ATP2A2 表达水平的测量来计算。普通技术人员可以容易地测定最佳剂量、给药方法以及重复率。最佳剂量可以根据单独化合物的相对效力来变化,并且通常可以基于在体外和体内动物模型中发现有效的 EC50 来估算。在一些实施例中,动物模型包括表达人 ATP2A2 的转基因动物。在另一个实施例中,用于测试的组合物包括至少在一个内部区域中与序列互补的单链寡核苷酸,该序列在动物模型中的 ATP2A2 与人体中的 ATP2A2 之间保守。

[0205] 在一个实施例中,单链寡核苷酸组合物的给药为肠胃外的,例如,静脉内(例如,作为推注或作为可扩散的输注)、皮内、腹膜内、肌内、鞘内、心室内、颅内、皮下、经粘膜、经颊、舌下、经内窥镜、经直肠、口服、阴道内、局部、经肺、鼻内、经尿道或经眼。可以通过受试者或通过另一个人例如卫生保健提供者来提供给药。该组合物能够以测量剂量或递送计量剂量的分配器提供。下文更详细地论述了选择的递送模式。

[0206] 试剂盒

[0207] 在本发明的某些方面,提供试剂盒,其包括容纳包含单链寡核苷酸的组合物的容器。在一些实施例中,该组合物为包含单链寡核苷酸和药学上可接受的载体的药物组合物。在一些实施例中,该药物组合物的单独组分可以提供在一个容器中。可替代地,可能希望将该药物组合物的组分分开提供在两个或更多个容器中,例如,一个容器用于单链寡核苷酸,并且至少另一个用于载体化合物。该试剂盒可以封装在多个不同的构型如单个盒子内的一个或多个容器中。不同的组分可以例如根据试剂盒所提供的说明书来组合。组分可以根据在此描述例如用于制备和给予药物组合物的方法来组合。该试剂盒还可以包括递送装置。

[0208] 通过以下实例来进一步说明本发明,这些实例绝不应解释为进一步的限制。在本发明通篇引用的所有参考(包括文献参考、授权专利、公开专利申请以及待决专利申请)的全部内容清楚地通过引用结合于此。

[0209] 实例

[0210] 以下实例将进一步描述本发明,这些实例不限制权利要求书中描述的本发明的范围。

[0211] 材料与方法:

[0212] 实时 PCR

[0213] 使用 Promega SV 96 总 RNA 分离系统或 Trizol,省略 DNA 酶步骤来从细胞收获 RNA。将从细胞收获的 RNA 归一化以使得相等的 RNA 输入至每个逆转录反应中。使用 Superscript II 试剂盒进行逆转录酶反应,并且使用 icycler SYBR 绿化学法(伯乐(Biorad))对 cDNA 样品进行实时 PCR。通过如上所概述的定量 PCR 确定 ATP2A2 的 mRNA 表达的基线水平。还确定组成性表达的不同管家基因的 mRNA 的基线水平。出于比较目的选择具有与靶基因近似相同的基线表达水平的“对照”管家基因。

[0214] 细胞培养

[0215] 使用本领域中已知的条件(参见,例如,细胞生物学实验指南(Current Protocols in Cell Biology))培养人肝细胞 Hep3B、人肝细胞 HepG2 细胞、小鼠肝细胞瘤 Hepa1-6 细胞以及人肾脏近端小管上皮细胞(RPTEC)。

[0216] 寡核苷酸设计

[0217] 在 PRC2- 相互作用区内设计寡核苷酸以便上调 ATP2A2。表 3 中示出了每个寡核苷酸的序列和结构。表 2 提供了用于所述的某些寡核苷酸的核苷酸类似物、修饰以及核苷酸内键的描述。

[0218] 用寡核苷酸进行细胞的体外转染

[0219] 在 PRC2- 相互作用区内设计寡核苷酸以便上调 ATP2A2。以 25,000 细胞/500uL 的密度将细胞接种到 24 孔板中的每个孔中,并且用脂质转染胺和单链寡核苷酸进行转染。对照细胞只含有脂质转染胺。在转染 48 小时后,在 -80℃ 下,存储约 200uL 细胞培养物上清液以用于 ELISA。在转染 48 小时后,从细胞收获 RNA,并且如上所概述的执行定量 PCR。通过每个寡核苷酸诱导的靶 mRNA 表达的百分比是通过将在寡核苷酸存在下的 mRNA 水平相对于在对照(脂质转染胺单独)存在下的 mRNA 水平归一化来确定。将这与“对照”管家基因的 mRNA 表达的提高并行比较。

[0220] 体外递送单链寡核苷酸

[0221] 寡核苷酸被设计为用于上调 ATP2A2 表达的候选物。这些单链寡核苷酸被设计成与如 SEQ ID NO:1 或 2 中给出的序列内的 PRC2 相互作用区互补。至少重复两次测试这些寡核苷酸。简单地说,用如上所述的每个寡核苷酸对细胞进行体外转染。通过 qRT-PCR 评价处理之后细胞内的 ATP2A2 表达。鉴别上调 ATP2A2 表达的寡核苷酸。

[0222] 表

[0223] 表 1:非为人 miRNA 的种子序列的六聚物

[0224] AAAAAA, AAAAAG, AAAACA, AAAAGA, AAAAGC, AAAAGG, AAAAUA, AAACAA, AAACAC, AAACAG, AAACAU, AAACCC, AAACCU, AAACGA, AAACGC, AAACGU, AAACUA, AAACUC, AAACUU, AAAGAU,

AAAGCC, AAAGGA, AAAGGG, AAAGUC, AAAUAC, AAAUAU, AAAUCG, AAAUCU, AAAUGC, AAAUGU, AAAUUA, AAAUUG, AACAAAC, AACAAAG, AACAAU, AACACA, AACACG, AACAGA, AACAGC, AACAGG, AACAUC, AACAU, AACCAA, AACCAAC, AACCAAG, AACCAU, AACCCC, AACCCG, AACCCGA, AACCCGC, AACCCG, AACCUA, AACCUU, AACGAA, AACGAC, AACGAG, AACGAU, AACGCU, AACGGG, AACGGU, AACGUA, AACGUC, AACGUG, AACGUU, AACUAU, AACUCA, AACUCC, AACUCG, AACUGA, AACUGC, AACUGU, AACUUA, AACUUC, AACUUG, AACUUU, AAGAAA, AAGAAG, AAGAAU, AAGACG, AAGAGA, AAGAGC, AAGAGG, AAGAGU, AAGAUU, AAGCAA, AAGCAC, AAGCAG, AAGCAU, AAGCCA, AAGCCC, AAGCCG, AAGCCU, AAGCGA, AAGCGG, AAGCGU, AAGCUA, AAGGAA, AAGGAC, AAGGCU, AAGGGC, AAGGGU, AAGGUU, AAGUAA, AAGUAC, AAGUAU, AAGUCC, AAGUCG, AAGUGA, AAGUGG, AAGUUA, AAGUUU, AAUAAA, AAUAAC, AAUAAG, AAUAAU, AAUACA, AAUACC, AAUACG, AAUAGA, AAUAGC, AAUAGG, AAUAGU, AAUAUC, AAUAUU, AAUCAA, AAUCAU, AAUCCA, AAUCCC, AAUCCG, AAUCGA, AAUCGC, AAUCGU, AAUCUA, AAUCUG, AAUCUU, AAUGAA, AAUGAC, AAUGAG, AAUGAU, AAUGCG, AAUGCU, AAUGGA, AAUGGU, AAUGUA, AAUGUC, AAUGUG, AAUUA, AAUUAC, AAUUAG, AAUUCC, AAUUUC, AAUUGA, AAUUGG, AAUUGU, AAUUUC, AAUUUG, AAAAA, ACAAAC, ACAAAG, ACAAU, ACAACC, ACAACG, ACAACU, ACAAGA, ACAAGC, ACAAGU, ACAAU, ACAACG, ACAAU, ACACAG, ACACCA, ACACCC, ACACCG, ACACCU, ACACGA, ACACGC, ACACGU, ACACUC, ACACUG, ACACUU, ACAGAA, ACAGAC, ACAGCC, ACAGCG, ACAGCU, ACAGGG, ACAGUC, ACAGUG, ACAGUU, ACAUAA, ACAUAC, ACAUCC, ACAUCG, ACAUCU, ACAUGA, ACAUGC, ACAUGU, ACAUUG, ACAUUU, ACCAAA, ACCAAC, ACCAAG, ACCAAU, ACCACC, ACCACG, ACCAGA, ACCAGU, ACCAUA, ACCAUG, ACCAUU, ACCCAA, ACCCAC, ACCCCA, ACCCCG, ACCCGA, ACCCGC, ACCCUA, ACCCUC, ACCCUU, ACCGAA, ACCGAC, ACCGAU, ACCGCA, ACCGCC, ACCGCG, ACCGCU, ACCGGA, ACCGGC, ACCGGU, ACCGUA, ACCGUC, ACCGUG, ACCGUU, ACCUAA, ACCUAC, ACCUAG, ACCUAU, ACCUCA, ACCUCC, ACCUCG, ACCUCU, ACCUGA, ACCUGC, ACCUGU, ACCUUA, ACCUUC, ACCUUU, ACGAAA, ACGAAC, ACGAAG, ACGAAU, ACGACA, ACGACC, ACGACG, ACGACU, ACGAGA, ACGAGC, ACGAGG, ACGAGU, ACGAUA, ACGAUC, ACGAUG, ACGAUU, ACGCAA, ACGCAG, ACGCAU, ACGCCC, ACGCCG, ACGCCU, ACGCGA, ACGCGG, ACGCGU, ACGCUA, ACGCUG, ACGCUU, ACGGAA, ACGGAC, ACGGAG, ACGGAU, ACGGCC, ACGGCG, ACGGCU, ACGGGC, ACGGGG, ACGGGU, ACGGUA, ACGGUC, ACGGUG, ACGGUU, ACGUAA, ACGUAC, ACGUAU, ACGUCC, ACGUCG, ACGUCU, ACGUGA, ACGUGC, ACGUGG, ACGUGU, ACGUUA, ACGUUC, ACGUUG, ACGUUU, ACUAAA, ACUAAG, ACUAAU, ACUACA, ACUACC, ACUACG, ACUACU, ACUAGG, ACUAUC, ACUAUG, ACUAUU, ACUCAU, ACUCCC, ACUCCG, ACUCCU, ACUCGA, ACUCGC, ACUCGG, ACUCUC, ACUCUU, ACUGAG, ACUGAU, ACUGCC, ACUGCG, ACUGCU, ACUGGG, ACUGGU, ACUGUC, ACUUA, ACUUAC, ACUUAU, ACUUCA, ACUUCC, ACUUCG, ACUUCU, ACUUGA, ACUUGC, ACUUGU, ACUUUA, ACUUUC, ACUUUG, AGAAAA, AGAAAC, AGAAAG, AGAACC, AGAACG, AGAACU, AGAAGC, AGAAGU, AGAAUA, AGAAUC, AGAAUG, AGAAUU, AGACAA, AGACAC, AGACAU, AGACCA, AGACCC, AGACCG, AGACCU, AGACGA, AGACGC, AGACGU, AGACUA, AGACUC, AGACUU, AGAGAC, AGAGAG, AGAGAU, AGAGCC, AGAGCG, AGAGCU, AGAGGC, AGAGGG, AGAGGU, AGAGUA, AGAGUU, AGAUAC, AGAUAG, AGAUAU, AGAUCC, AGAUCG, AGAUCU, AGAUGA, AGAUGC, AGAUGG, AGAUUA, AGAUUC, AGAUUG, AGAUUU, AGCAAC, AGCACA, AGCACG, AGCACU, AGCAGA, AGCAUA, AGCAUC, AGCAUG, AGCCAA, AGCCAU, AGCCCA, AGCCGA, AGCCGC, AGCCGG, AGCCGU, AGCCUA, AGCCUC, AGCGAA, AGCGAG, AGCGAU, AGCGCA, AGCGCC, AGCGCG, AGCGCU, AGCGGA, AGCGGC, AGCGGU, AGCGUA, AGCGUC, AGCGUG, AGCGUU, AGCUAA, AGCUAC, AGCUAG, AGCUAU, AGCUCA, AGCUCC, AGCUCG, AGCUCU, AGCUGA, AGCUGG, AGCUGU, AGCUUC, AGCUUU, AGGAAU, AGGACC, AGGACG, AGGAGA, AGGAGU, AGGAUA, AGGCAA, AGGCAU, AGGCCG, AGGCGA, AGGCGC, AGGCGG,

AGGCUA, AGGCUC, AGGCUU, AGGGAC, AGGGAU, AGGGGA, AGGGGU, AGGGUA, AGGGUG, AGGUAA, AGGUAC, AGGUCA, AGGUCC, AGGUCU, AGGUGA, AGGUGC, AGGUGG, AGGUGU, AGGUUC, AGGUUG, AGUAAA, AGUAAG, AGUAAU, AGUACA, AGUACG, AGUAGC, AGUAGG, AGUAUA, AGUAUC, AGUAUG, AGUAUU, AGUCAA, AGUCAC, AGUCAG, AGUCAU, AGUCCA, AGUCCG, AGUCCU, AGUCGA, AGUCGC, AGUCGG, AGUCGU, AGUCUA, AGUCUC, AGUCUG, AGUCUU, AGUGAA, AGUGAC, AGUGCG, AGUGGG, AGUGUC, AGUUA, AGUUAC, AGUUAG, AGUUC, AGUUCG, AGUUGA, AGUUGC, AGUUGU, AGUUUA, AGUUUC, AGUUUG, AGUUUU, AUA AAC, AUA AU, AUA ACA, AUA ACC, AUA ACG, AUA ACU, AUA AGA, AUA AGC, AUA AGG, AUA AGU, AUA AUC, AUA AUG, AUA AUU, AUACAC, AUACAG, AUACAU, AUACCA, AUACCC, AUACCG, AUACGA, AUACGC, AUACGG, AUACGU, AUACUA, AUACUC, AUACUG, AUACUU, AUAGAA, AUAGAC, AUAGAU, AUAGCA, AUAGCG, AUAGCU, AUAGGA, AUAGGU, AUAGUA, AUAGUC, AUAGUG, AUAGUU, AUAUAC, AUAUAG, AUAUCC, AUAUCG, AUAUCU, AUAUGA, AUAUGC, AUAUGG, AUAUGU, AUAUUC, AUAUUG, AUAUUU, AUCAAA, AUCAAC, AUCAAG, AUCAAU, AUCACA, AUCACC, AUCACG, AUCAGC, AUCAGG, AUCCAA, AUCCAU, AUCCCC, AUCCCG, AUCCGA, AUCCGC, AUCCGG, AUCCUA, AUCCUC, AUCCUG, AUCGAA, AUCGAC, AUCGAG, AUCGAU, AUCGCA, AUCGCC, AUCGCG, AUCGCU, AUCGGC, AUCGGG, AUCGGU, AUCGUC, AUCGUG, AUCGUU, AUCUAA, AUCUAC, AUCUAG, AUCUAU, AUCUCC, AUCUCG, AUCUGU, AUCUUG, AUCUUU, AUGAAA, AUGAAC, AUGAAG, AUGAAU, AUGACC, AUGACU, AUGAGG, AUGAGU, AUGAUA, AUGAUC, AUGAUU, AUGCAA, AUGCAG, AUGCCA, AUGCCC, AUGCCG, AUGCGA, AUGCGG, AUGCGU, AUGCUC, AUGCUU, AUGGAC, AUGGCC, AUGGGA, AUGGGC, AUGGGU, AUGGUC, AUGGUG, AUGUAC, AUGUAU, AUGUCA, AUGUCC, AUGUCG, AUGUGU, AUGUUA, AUGUUC, AUUAAA, AUUAAC, AUUAAG, AUUAU, AUUACA, AUUACC, AUUACG, AUUACU, AUUAGA, AUUAGC, AUUAGG, AUUAGU, AUUAUA, AUUAUC, AUUAUG, AUUCAC, AUUCCA, AUUCCG, AUUCCU, AUUCGA, AUUCGC, AUUCGG, AUUCGU, AUUCUA, AUUCUC, AUUCUU, AUUGAA, AUUGAC, AUUGAU, AUUGCC, AUUGCG, AUUGCU, AUUGGA, AUUGGC, AUUGGG, AUUGGU, AUUGUA, AUUGUC, AUUGUG, AUUGUU, AUUUA, AUUUAG, AUUUAU, AUUUCC, AUUUUG, AUUUUC, AUUUUG, AUUUUU, CAAAAG, CAAACA, CAAACC, CAAACG, CAAACU, CAAAGA, CAAAGG, CAAUA, CAAAUU, CAACAC, CAACAU, CAACCA, CAACCC, CAACCG, CAACGA, CAACGC, CAACGG, CAACGU, CAACUA, CAACUC, CAACUG, CAACUU, CAAGAA, CAAGAC, CAAGAU, CAAGCA, CAAGCC, CAAGCG, CAAGCU, CAAGGA, CAAGGG, CAAGUC, CAAGUG, CAAGUU, CAAUAA, CAAUAC, CAAUAG, CAAUCC, CAAUCG, CAAUCU, CAAUGA, CAAUGC, CAAUGG, CAAUGU, CAAUUC, CAAUUG, CAAUUU, CACAAU, CACACA, CACACG, CACACU, CACAGA, CACAGC, CACAGG, CACAU, CACAUC, CACAUU, CACCAA, CACCAC, CACCAU, CACCCA, CACCCC, CACCCG, CACCGA, CACCGC, CACCGG, CACCGU, CACCUA, CACCUU, CACGAA, CACGAC, CACGAG, CACGAU, CACGCA, CACGCC, CACGCU, CACGGA, CACGGC, CACGGG, CACGGU, CACGUA, CACGUC, CACGUG, CACGUU, CACUAA, CACUAG, CACUAU, CACUCA, CACUCG, CACUGA, CACUGC, CACUGG, CACUUA, CACUUC, CACUUU, CAGAAA, CAGAA, CAGAAU, CAGACC, CAGACG, CAGAGC, CAGAU, CAGAUC, CAGCCG, CAGCCU, CAGCGA, CAGCGC, CAGCGG, CAGCGU, CAGCUC, CAGCUU, CAGGAU, CAGGGG, CAGGGU, CAGGUA, CAGGUC, CAGGUU, CAGUAC, CAGUCG, CAGUUG, CAUAAA, CAUAAC, CAUAAG, CAUAAU, CAUACA, CAUACC, CAUACG, CAUACU, CAUAGA, CAUAGG, CAUAGU, CAUAUA, CAUAUC, CAUAUG, CAUCAA, CAUCAC, CAUCAG, CAUCAU, CAUCCA, CAUCCC, CAUCCG, CAUCGA, CAUCGC, CAUCGG, CAUCGU, CAUCUA, CAUCUC, CAUCUG, CAUCUU, CAUGAA, CAUGAC, CAUGAG, CAUGAU, CAUGCA, CAUGCC, CAUGCG, CAUGCU, CAUGGC, CAUGGG, CAUGGU, CAUGUA, CAUGUC, CAUGUU, CAUUA, CAUUAC, CAUUAG, CAUUCA, CAUUCC, CAUUCG, CAUUCU, CAUUGA, CAUUGG, CAUUUC, CAUUUG, CAUUUU, CCAAAA, CCAAAC, CCAAAG, CCAAAU, CCAACA, CCAACC, CCAACG, CCAACU, CCAAGA,

CCAAAGC, CCAAGG, CCAAUC, CCAAUG, CCAAUU, CCACAA, CCACAC, CCACAG, CCACAU, CCACCA, CCACCC, CCACCG, CCACCU, CCACGA, CCACGC, CCACGG, CCACGU, CCACUA, CCACUC, CCACUU, CCAGAA, CCAGAC, CCAGAG, CCAGCC, CCAGGU, CCAGUC, CCAGUU, CCAUAA, CCAUAC, CCAUAG, CCAUAU, CCAUCA, CCAUCC, CCAUCU, CCAUGA, CCAUGC, CCAUGG, CCAUUC, CCAUUG, CCAUUU, CCCAAC, CCCAAG, CCCAAU, CCCACA, CCCAGA, CCCAGC, CCCAGU, CCCAUA, CCCAUC, CCCAUG, CCCAUU, CCCCAA, CCCCAG, CCCCAU, CCCCC, CCCCCG, CCCCCU, CCCCCGA, CCCCCGC, CCCCCGU, CCCCCUA, CCCUC, CCCGAA, CCCGAC, CCCGAU, CCCGCA, CCCGCU, CCCGGA, CCCGGC, CCCGUA, CCCGUG, CCCGUU, CCCUAA, CCCUAG, CCCUCA, CCCUCU, CCCUGC, CCCUUA, CCCUUC, CCCUUU, CCGAAA, CCGAAC, CCGAAU, CCGACA, CCGACC, CCGACG, CCGACU, CCGAGA, CCGAGG, CCGAGU, CCGAUA, CCGAUC, CCGAUG, CCGAUU, CCGCAA, CCGCAC, CCGCAG, CCGCAU, CCGCCA, CCGCCC, CCGCCG, CCGCCU, CCGCGA, CCGCGC, CCGCGG, CCGCGU, CCGCUA, CCGCUC, CCGCUG, CCGCUU, CCGGAA, CCGGAU, CCGGCA, CCGGCC, CCGGCG, CCGGCU, CCGGGA, CCGGGC, CCGGGG, CCGGGU, CCGGUA, CCGGUC, CCGGUG, CCGUAA, CCGUAG, CCGUAU, CCGUCA, CCGUCC, CCGUCG, CCGUGA, CCGUGU, CCGUIA, CCGUUC, CCGUUG, CCGUUU, CCUAAC, CCUAAG, CCUAU, CCUACA, CCUACC, CCUACG, CCUACU, CCUAGA, CCUAGC, CCUAGG, CCUAGU, CCUAUA, CCUAUC, CCUAUG, CCUAUU, CCUCAA, CCUCAC, CCUCAG, CCUCAU, CCUCCA, CCUCCC, CCUCCG, CCUCGA, CCUCGC, CCUCGG, CCUCGU, CCUCUA, CCUCUG, CCUGAC, CCUGAU, CCUGCA, CCUGGG, CCUGGU, CCUGUU, CCUUA, CCUUAAC, CCUUAAG, CCUUAU, CCUUCG, CCUUGA, CCUUGU, CCUUUA, CCUUUC, CCUUUU, CGAAAA, CGAAAC, CGAAAG, CGAAAU, CGAACA, CGAACC, CGAACG, CGAACU, CGAAGA, CGAAGC, CGAAGG, CGAAGU, CGAAUA, CGAAUC, CGAAUG, CGAAUU, CGACAA, CGACAC, CGACAU, CGACCA, CGACCU, CGACGA, CGACGC, CGACGG, CGACGU, CGACUA, CGACUG, CGACUU, CGAGAA, CGAGAC, CGAGAG, CGAGAU, CGAGCA, CGAGCC, CGAGCG, CGAGCU, CGAGGC, CGAGGG, CGAGGU, CGAGUA, CGAGUC, CGAGUG, CGAGUU, CGAUAA, CGAUAC, CGAUAG, CGUAU, CGAUCA, CGAUCC, CGAUCG, CGAUCU, CGAUGA, CGAUGC, CGAUGG, CGAUGU, CGAUUA, CGAUUC, CGAUUG, CGAUUU, CGCAAA, CGCAAC, CGCAAG, CGCAAU, CGCACA, CGCACC, CGCACG, CGCAGA, CGCAGC, CGCAGG, CGCAGU, CGCAUA, CGCAUC, CGCAUG, CGCAUU, CGCCAA, CGCCAC, CGCCAG, CGCCAU, CGCCCA, CGCCCC, CGCCCG, CGCCGA, CGCCGC, CGCCGG, CGCCGU, CGCCUA, CGCCUG, CGCCUU, CGCGAA, CGCGAC, CGCGAG, CGCGAU, CGCGCA, CGCGCC, CGCGCG, CGCGCU, CGCGGA, CGCGGC, CGCGGG, CGCGGU, CGCGUA, CGCGUC, CGCGUG, CGCGUU, CGCUAA, CGCUAC, CGCUAG, CGCUAU, CGCUCA, CGCUCC, CGCUCG, CGCUCU, CGCUGA, CGCUGC, CGCUGG, CGCUGU, CGCUUA, CGCUUC, CGCUUG, CGGAAA, CGGAAC, CGGAAG, CGGACA, CGGACC, CGGACG, CGGACU, CGGAGC, CGGAGG, CGGAGU, CGGAUA, CGGAUU, CGGCAA, CGGCAC, CGGCAG, CGGCCA, CGGCC, CGGCCG, CGGCGC, CGGCGG, CGGCGU, CGGCUA, CGGCUC, CGGCUG, CGGCUU, CGGGAA, CGGGAC, CGGGAG, CGGGAU, CGGGCA, CGGGCC, CGGGCG, CGGGCU, CGGGGU, CGGGUA, CGGGUC, CGGGUG, CGGUAA, CGGUAC, CGGUAG, CGGUAU, CGGUCA, CGGUCC, CGGUUC, CGGUGA, CGGUGG, CGGUGU, CGGUUA, CGGUUC, CGGUUG, CGGUUU, CGUAAA, CGUAAC, CGUAAG, CGUAU, CGUACA, CGUACG, CGUACU, CGUAGA, CGUAGC, CGUAGG, CGUAGU, CGUAUA, CGUAUC, CGUAUG, CGUAUU, CGUCAA, CGUCAC, CGUCAG, CGUCAU, CGUCCA, CGUCCC, CGUCCG, CGUCCU, CGUCGA, CGUCGG, CGUCGU, CGUCUA, CGUCUC, CGUCUG, CGUCUU, CGUGAA, CGUGAC, CGUGAG, CGUGAU, CGUGCC, CGUGCG, CGUGCU, CGUGGA, CGUGGG, CGUGGU, CGUGUA, CGUGUG, CGUUA, CGUUAAC, CGUUAAG, CGUUAU, CGUUCA, CGUUCC, CGUUCG, CGUUCU, CGUUGA, CGUUGC, CGUUGU, CGUUUA, CGUUUC, CGUUUU, CUAAAA, CUA AAC, CUA AAU, CUAACA, CUAACC, CUAACG, CUAACU, CUAAGA, CUAAGC, CUAAGU, CUAUA, CUAUAC, CUAUAG, CUACAC, CUACAU, CUACCA, CUACCC, CUACCG, CUACCU, CUACGA, CUACGC, CUACGG, CUACGU, CUACUA

CUACUC, CUACUG, CUAGAA, CUAGAG, CUAGAU, CUAGCA, CUAGCC, CUAGCG, CUAGCU, CUAGGA, CUAGGG, CUAGGU, CUAGUG, CUAGUU, CUAUAA, CUAUAG, CUAUAU, CUAUCA, CUAUCC, CUAUCG, CUAUCU, CUAUGA, CUAUGC, CUAUGG, CUAUGU, CUAUUA, CUAUUG, CUCAAC, CUCAAG, CUCAAU, CUCACC, CUCACG, CUCAGC, CUCAUA, CUCAUC, CUCAUG, CUCAUU, CUCCAC, CUCCCC, CUCCCG, CUCCGA, CUCCGC, CUCCGG, CUCCUA, CUCCUC, CUCCUU, CUCGAA, CUCGAC, CUCGAG, CUCGAU, CUCGCA, CUCGCC, CUCGCG, CUCGGG, CUCGGU, CUCGUA, CUCGUC, CUCGUG, CUCGUU, CUCUAA, CUCUAC, CUCUAU, CUCUCA, CUCUCC, CUCUCU, CUCUGC, CUCUGU, CUCUUA, CUCUUG, CUGAAG, CUGACC, CUGACG, CUGAGC, CUGAUA, CUGAUC, CUGCCG, CUGCCU, CUGCGA, CUGCUA, CUGCUU, CUGGAG, CUGGAU, CUGGCG, CUGGGU, CUGUAC, CUGUCA, CUGUCC, CUGUCG, CUGUGG, CUGUGU, CUGUUA, CUGUUU, CUUAA, CUUAG, CUUAU, CUUCAG, CUUCAU, CUUCCA, CUUCCC, CUUCCG, CUUCCU, CUUCGA, CUUCGC, CUUCGG, CUUCGU, CUUCUA, CUUGAC, CUUGAG, CUUGAU, CUUGCA, CUUGCC, CUUGCG, CUUGCU, CUUGGC, CUUGGU, CUUGUU, CUUUAC, CUUUAG, CUUUAU, CUUUCA, CUUUUC, CUUUUCU, CUUUGA, CUUUGC, CUUUGU, CUUUUA, CUUUUC, CUUUUG, CUUUUU, GAAAA, GAAAAG, GAAAAU, GAAACC, GAAACG, GAAAGA, GAAAGC, GAAAGU, GAAUA, GAAUC, GAAUG, GAAUU, GAACAA, GAACAC, GAACAG, GAACAU, GAACCA, GAACCC, GAACCG, GAACCU, GAACGA, GAACGC, GAACGG, GAACGU, GAACUA, GAACUG, GAACUU, GAAGAC, GAAGAG, GAAGCA, GAAGCG, GAAGCU, GAAGUC, GAUAA, GAUAC, GAUAG, GAUAU, GAAUCC, GAUUCG, GAUUCU, GAUUGA, GAUUGC, GAUUGU, GAUUUA, GAUUUC, GAUUUG, GACAAA, GACAAG, GACAAU, GACACC, GACAGA, GACAGG, GACAU, GACAUG, GACAUU, GACCAA, GACCAC, GACCAG, GACCCA, GACCCC, GACCCG, GACCCG, GACCCG, GACCCG, GACCCU, GACGAA, GACGAC, GACGAG, GACGAU, GACGCA, GACGCC, GACGCG, GACGCU, GACGGA, GACGGC, GACGGG, GACGGU, GACGUA, GACGUC, GACGUG, GACGUU, GACUAA, GACUAC, GACUAG, GACUAU, GACUCA, GACUCC, GACUCG, GACUGG, GACUGU, GACUUA, GACUUG, GACUUU, GAGAAU, GAGAGA, GAGAGC, GAGAGG, GAGAU, GAGAUC, GAGCAA, GAGCAU, GAGCCA, GAGCGA, GAGCGG, GAGCGU, GAGGGU, GAGGUC, GAGGUG, GAGUAA, GAGUAG, GAGUCC, GAGUUC, GAGUUU, GAUAAA, GAUAAC, GAUAAG, GAUAAU, GAUACA, GAUACC, GAUACG, GAUACU, GAUAGA, GAUAGC, GAUAGG, GAUAGU, GAUAUA, GAUCAA, GAUCAC, GAUCAU, GAUCCA, GAUCCC, GAUCCU, GAUCGC, GAUCGG, GAUCGU, GAUCUA, GAUCUG, GAUCUU, GAUGAA, GAUGAC, GAUGAG, GAUGCA, GAUGCC, GAUGCG, GAUGCU, GAUGGC, GAUGGG, GAUGGU, GAUGUG, GAUGUU, GAUUA, GAUUAC, GAUUAG, GAUUAU, GAUUA, GAUUCG, GAUUCU, GAUUGA, GAUUGC, GAUUUA, GAUUUC, GAUUUG, GAUUUU, GCAAAC, GCAAAG, GCAAU, GCAACA, GCAACC, GCAAGC, GCAAGU, GCAAUA, GCAAUC, GCAAUG, GCAAUU, GCACAA, GCACAC, GCACAG, GCACCC, GCACCG, GCACCU, GCACGA, GCACGC, GCACGU, GCACUA, GCACUC, GCACUG, GCACUU, GCAGAU, GCAGCC, GCAGCG, GCAGGC, GCAGUA, GCAGUC, GCAGUG, GCAGUU, GCAUAA, GCAUAG, GCAUAU, GCAUCG, GCAUCU, GCAUGA, GCAUGC, GCAUGG, GCAUGU, GCAUUA, GCAUUC, GCAUUG, GCAUUU, GCCAAA, GCCAAC, GCCAAU, GCCACA, GCCACC, GCCACG, GCCAGA, GCCAGU, GCCAUA, GCCAUC, GCCAUG, GCCAUU, GCCCAA, GCCCAC, GCCCAG, GCCCCG, GCCCGA, GCCCGG, GCCCGU, GCCGAA, GCCGAC, GCCGAG, GCCGAU, GCCGCA, GCCGCU, GCCGGA, GCCGGC, GCCGGG, GCCGGU, GCCGUA, GCCGUC, GCCGUG, GCCGUU, GCCUAA, GCCUAU, GCCUCA, GCCUCC, GCCUCG, GCCUGA, GCCUUA, GCCUUU, GCGAAA, GCGAAC, GCGAAG, GCGAAU, GCGACC, GCGACG, GCGACU, GCGAGA, GCGAGC, GCGAGG, GCGAGU, GCGAUA, GCGAUC, GCGAUG, GCGAUU, GCGCAA, GCGCAC, GCGCAG, GCGCAU, GCGCCA, GCGCCC, GCGCCU, GCGCGA, GCGCGU, GCGCUA, GCGCUC, GCGCUG, GCGCUU, GCGGAA, GCGGAC, GCGGAU, GCGGCA, GCGGCC, GCGGCU, GCGGGA, GCGGUA, GCGGUC, GCGGUU, GCGUAA,

36

UAGUU, UAAUAA, UAAUCA, UAAUCC, UAAUCG, UAAUCU, UAAUGA, UAAUGG, UAAUGU, UAAUUA, UAAUUC, UAAUUG, UACAAC, UACAAG, UACAAU, UACACC, UACACG, UACACU, UACAGA, UACAGC, UACAU, UACAUC, UACAUU, UACCAA, UACCAC, UACCAG, UACCAU, UACCCC, UACCCG, UACCCU, UACCGA, UACCGC, UACCGG, UACCGU, UACCUA, UACCUG, UACGAA, UACGAC, UACGAG, UACGAU, UACGCA, UACGCC, UACGCG, UACGCU, UACGGC, UACGGG, UACGGU, UACGUA, UACGUC, UACGUG, UACGUU, UACUAA, UACUAC, UACUAG, UACUAU, UACUCA, UACUCC, UACUCG, UACUCU, UACUGA, UACUGC, UACUGG, UACUUA, UACUUG, UACUUU, UAGAAA, UAGAAG, UAGAAU, UAGACA, UAGACG, UAGAGA, UAGAGC, UAGAGU, UAGAU, UAGAUC, UAGAUG, UAGCAU, UAGCCC, UAGCCG, UAGCCU, UAGCGA, UAGCGC, UAGCGU, UAGCUA, UAGCUC, UAGCUG, UAGGAA, UAGGAU, UAGGCG, UAGGCU, UAGGGU, UAGGUC, UAGGUG, UAGGUU, UAGUAA, UAGUAC, UAGUAG, UAGUAU, UAGUCA, UAGUCG, UAGUGU, UAGUUA, UAGUUC, UAGUUG, UAGUUU, UAUAAC, UAUAAG, UAUACU, UAUAGA, UAUAGC, UAUAGG, UAUAGU, UAUAUA, UAUAUC, UAUAUG, UAUAUU, UAUCAA, UAUACAC, UAUCAU, UAUCCA, UAUCCC, UAUCCG, UAUCCU, UAUCGA, UAUCGC, UAUCGG, UAUCGU, UAUCUA, UAUUC, UAUUG, UAUUU, UAUUAG, UAUUCA, UAUUCC, UAUUCG, UAUUCU, UAUUGA, UAUUGG, UAUUUA, UAUUUC, UAUUUG, UAUUUU, UCAAAA, UCAAAC, UCAAAG, UCAACC, UCAACU, UCAAGA, UCAAGC, UCAAUA, UCAAUC, UCAAUG, UCAAUU, UCACCC, UCACCG, UCACCU, UACAGA, UACAGC, UACAGG, UACAGU, UACACUA, UACACUC, UACACU, UACAGAA, UACAGAC, UACAGAG, UACAGCG, UACAGCU, UACAGGA, UACAGGC, UACAGGU, UACAGUC, UACAGUU, UCAUAA, UCAUCA, UCAUCC, UCAUCG, UCAUGC, UCAUGG, UCAUGU, UCAUUA, UCAUUG, UCCAAA, UCCAAC, UCCAAG, UCCAAU, UCCACA, UCCACC, UCCACG, UCCAGC, UCCAGG, UCCAU, UCCAUC, UCCAUU, UCCCAA, UCCCAG, UCCCAU, UCCCCC, UCCCCG, UCCCCU, UCCCCA, UCCCGC, UCCCGG, UCCCGU, UCCCUA, UCCUC, UCCGAA, UCCGAC, UCCGAG, UCCGAU, UCCGCA, UCCGCC, UCCGGA, UCCGGC, UCCGGU, UCCGUA, UCCGUC, UCCGUG, UCCUAA, UCCUCA, UCCUCG, UCCUCU, UCCUGC, UCCUGU, UCCUUA, UCCUUC, UCCUUU, UCGAAA, UCGAAC, UCGAAG, UCGAAU, UCGACA, UCGACC, UCGACG, UCGACU, UCGAGA, UCGAGC, UCGAGG, UCGAU, UCGAUC, UCGAUG, UCGAUU, UCGCAA, UCGCAC, UCGCAG, UCGCAU, UCGCCA, UCGCCC, UCGCCG, UCGCCU, UCGCGA, UCGCGC, UCGCGU, UCGCUA, UCGCUC, UCGGAA, UCGGAC, UCGGAG, UCGGAU, UCGGCA, UCGGCU, UCGGGG, UCGGGU, UCGGUC, UCGGUG, UCGGUU, UCGUAA, UCGUAC, UCGUAG, UCGUAU, UCGUCA, UCGUCC, UCGUCG, UCGUCU, UCGUGA, UCGUGU, UCGUUA, UCGUUC, UCGUUG, UCGUUU, UCUAAC, UCUAAG, UCUAAU, UCUACA, UCUACC, UCUACG, UCUACU, UCUAGC, UCUAGG, UCUAGU, UCUAUA, UCUAUC, UCUAUG, UCUAUU, UCUACAG, UCUCAU, UCUCCG, UCUCCG, UCUCCG, UCUCCU, UCUUC, UCUUGA, UCUUGG, UCUUGU, UCUUUA, UCUUUC, UCUUUG, UCUUUU, UGAAAA, UGAAAC, UGAACA, UGAACC, UGAAGG, UGAUUC, UGAUUG, UGACAA, UGACAC, UGACAG, UGACCA, UGACCC, UGACCG, UGACGA, UGACGC, UGACGG, UGACGU, UGACUA, UGACUC, UGACUU, UGAGAG, UGAGAU, UGAGCA, UGAGCC, UGAGCU, UGAGGC, UGAGGU, UGAGUA, UGAGUU, UGAUAC, UGAUAG, UGAUAU, UGAUCA, UGAUCG, UGAUCU, UGAUGA, UGAUGC, UGAUGG, UGAUGU, UGAUUA, UGAUUC, UGAUUG, UGAUUU, UGCAAC, UGCAAG, UGCACA, UGCACG, UGCAGG, UGCAGU, UGCAUC, UGCCCC, UGCCCC, UGCCCCG, UGCCGA, UGCCGC, UGCCGG, UGCCGU, UGCCUA, UGCCUC, UGCCUG, UGCCUU, UGCGAA, UGCGAC, UGCGAU, UGCGCC, UGCGCG, UGCGCU, UGCGGC, UGCGGG, UGCGGU, UGCGUA, UGCGUC, UGCGUG, UGCGUU, UGCUAC, UGCUAU, UGCUC, UGCUCG, UGCUGC, UGCUGG, UGCUGU, UGCUUA, UGCUUU, UGGAAC, UGGAAG, UGGAGC, UGGAUC, UGGAUU, UGGCAA, UGGCAC, UGGCAG,

UGGCCG, UGGCCU, UGGCGA, UGGCGC, UGGCGU, UGGCUA, UGGCUC, UGGCUU, UGGGAA, UGGGCA, UGGGCC, UGGGGC, UGGGGU, UGGGUA, UGGGAG, UGGUAU, UGGUCC, UGGUCG, UGGUCU, UGGUGA, UGGUGC, UGGUGG, UGGUGU, UGGUUA, UGGUUG, UGUAAA, UGUAAAC, UGUAAAG, UGUACC, UGUACG, UGUACU, UGUAGA, UGUAGC, UGUAGU, UGUAAUC, UGUAAUU, UGUCAA, UGUCAC, UGUCAG, UGUCAU, UGUCCA, UGUCCC, UGUCCG, UGUCGA, UGUCGC, UGUCGG, UGUCGU, UGUCUA, UGUCUC, UGUGAC, UGUGAG, UGUGAU, UGUGCA, UGUGGU, UGUGUA, UGUGUU, UGUUAC, UGUUAG, UGUUAU, UGUUCA, UGUUCC, UGUUCG, UGUUGG, UGUUGU, UGUUUA, UGUUUC, UGUUUG, UGUUUU, UUAAAA, UUAAAC, UUAAAG, UUAAAU, UUAACC, UUAACG, UUAACU, UUAAGU, UUAUAU, UUAUAC, UUAUAG, UUAUUA, UUAUUC, UUAUUG, UUAUUU, UUCAAC, UUCAAU, UUCACA, UUCACC, UUCACG, UUCACU, UUCAGC, UUCAGG, UUCAGU, UUCAUA, UUCAUC, UUCAUG, UUCAUU, UUCCAA, UUCCCA, UUCCCG, UUCCGA, UUCCGU, UUCCUU, UUCGAA, UUCGAC, UUCGAG, UUCGAU, UUCGCA, UUCGCC, UUCGCG, UUCGCU, UUCGGA, UUCGGC, UUCGGG, UUCGGU, UUCGUA, UUCGUC, UUCGUG, UUCGUU, UUCUAC, UUCUAG, UUCUCA, UUCUCG, UUCUGG, UUCUUA, UUCUUU, UUGAAA, UUGAAC, UUGAAG, UUGAAU, UUGACC, UUGACG, UUGACU, UUGAGA, UUGAGC, UUGAGU, UUGAUA, UUGAUC, UUGAUG, UUGAUU, UUGCAA, UUGCAC, UUGCAG, UUGCAU, UUGCCC, UUGCCG, UUGCGA, UUGCGC, UUGCGG, UUGCGU, UUGCUA, UUGCUC, UUGCUG, UUGC UU, UUGGAA, UUGGAG, UUGGCC, UUGGCG, UUGGCU, UUGGGC, UUGGGU, UUGGUA, UUGGUG, UUGUAA, UUGUAC, UUGUCA, UUGUCG, UUGUCU, UUGUGC, UUGUGG, UUGUUA, UUGUUG, UUGUUU, UUUAAA, UUUAAC, UUUAAG, UUUAAU, UUUACA, UUUACC, UUUACG, UUUACU, UUUAGA, UUUAGC, UUUAGG, UUUAGU, UUUUAU, UUUUAC, UUUUAG, UUUUAU, UUUUCC, UUUUCG, UUUUCU, UUUUGA, UUUUGC, UUUUGG, UUUUGU, UUUUUA, UUUUUC, UUUUUU

[0225] 表 2:寡核苷酸修饰列表

[0226]

符号	特征描述
bio	5' 生物素
dAs	DNA w/3' 硫代磷酸酯
dCs	DNA w/3' 硫代磷酸酯
dGs	DNA w/3' 硫代磷酸酯
dTs	DNA w/3' 硫代磷酸酯

[0227]

符号	特征描述
----	------

dG	DNA w/3' 磷酸酯
dT	DNA w/3' 磷酸酯
dU	脱氧尿苷 w/3' 磷酸酯
d5mCs	脱氧-5-甲基胞啶 w/3' 硫代磷酸酯
enaAs	ENA w/3' 硫代磷酸酯
enaCs	ENA w/3' 硫代磷酸酯
enaGs	ENA w/3' 硫代磷酸酯
enaTs	ENA w/3' 硫代磷酸酯
fluAs	2' - 氟代 w/3' 硫代磷酸酯
fluCs	2' - 氟代 w/3' 硫代磷酸酯
fluGs	2' - 氟代 w/3' 硫代磷酸酯
fluUs	2' - 氟代 w/3' 硫代磷酸酯
lnaAs	LNA w/3' 硫代磷酸酯
lnaCs	LNA w/3' 硫代磷酸酯
lnaGs	LNA w/3' 硫代磷酸酯
lnaTs	LNA w/3' 硫代磷酸酯
omeAs	2' -OMe w/3' 硫代磷酸酯
omeCs	2' -OMe w/3' 硫代磷酸酯
omeGs	2' -OMe w/3' 硫代磷酸酯
omeTs	2' -OMe w/3' 硫代磷酸酯
lnaAs-Sup	3' 端处的 LNA w/3' 硫代磷酸酯
lnaCs-Sup	3' 端处的 LNA w/3' 硫代磷酸酯
lnaGs-Sup	3' 端处的 LNA w/3' 硫代磷酸酯
lnaTs-Sup	3' 端处的 LNA w/3' 硫代磷酸酯

InaA-Sup	3' 端处的 LNAw/3' OH
InaC-Sup	3' 端处的 LNAw/3' OH
InaG-Sup	3' 端处的 LNAw/3' OH
InaT-Sup	3' 端处的 LNAw/3' OH
omeA-Sup	3' 端处的 2' -OMe w/3' OH
omeC-Sup	3' 端处的 2' -OMe w/3' OH
omeG-Sup	3' 端处的 2' -OMe w/3' OH
omeU-Sup	3' 端处的 2' -OMe w/3' OH

[0228]

符号	特征描述
dAs-Sup	3' 端处的 DNA w/3' 硫代磷酸酯
dCs-Sup	3' 端处的 DNA w/3' 硫代磷酸酯
dGs-Sup	3' 端处的 DNA w/3' 硫代磷酸酯
dTs-Sup	3' 端处的 DNA w/3' 硫代磷酸酯
dA-Sup	3' 端处的 DNA w/3' OH
dC-Sup	3' 端处的 DNA w/3' OH
dG-Sup	3' 端处的 DNA w/3' OH
dT-Sup	3' 端处的 DNA w/3' OH
dU	3' 端处的脱氧尿苷 w/3' OH
rA	RNA w/3' 磷酸酯
rC	RNA w/3' 磷酸酯
rG	RNA w/3' 磷酸酯
rU	RNA w/3' 磷酸酯

[0229] 表 3 :显示核苷酸修饰的为在实验室中测试制备的格式化寡核苷酸序列。

[0230]

寡核苷酸 #	寡核苷酸 ID	碱基序列	格式化序列	SeqID
1	ATP2 A2-0 1	GCGGTGTTC CCGAGG	lnaGs;omeCs;lnaGs;omeGs; lnaTs;omeGs;lnaTs;omeUs;l naCs;omeCs;lnaCs;omeGs;l naAs;omeGs;lnaG-Sup	59724
2	ATP2 A2-0 2	GTGTTCCCG AGGCGA	lnaGs;omeUs;lnaGs;omeUs;l naTs;omeCs;lnaCs;omeCs;ln aGs;omeAs;lnaGs;omeGs;ln aCs;omeGs;lnaA-Sup	59725
3	ATP2 A2-0 3	TGTTCCCGA GGCGAC	lnaTs;omeGs;lnaTs;omeUs;l naCs;omeCs;lnaCs;omeGs;l naAs;omeGs;lnaGs;omeCs;l naGs;omeAs;lnaC-Sup	59726
4	ATP2 A2-0 4	GCGGCCTCG ATCCGG	lnaGs;omeCs;lnaGs;omeGs; lnaCs;omeCs;lnaTs;omeCs;l naGs;omeAs;lnaTs;omeCs;l	59727

[0231]

寡核苷酸 #	寡核苷酸 ID	碱基序列	格式化序列	SeqID
			naCs;omeGs;lnaG-Sup	
5	ATP2 A2-0 5	GCGTCCACA TGCCGC	lnaGs;omeCs;lnaGs;omeUs;l naCs;omeCs;lnaAs;omeCs;l naAs;omeUs;lnaGs;omeCs;l naCs;omeGs;lnaC-Sup	59728
6	ATP2 A2-0 6	CACATGCCG CGGCGG	lnaCs;omeAs;lnaCs;omeAs;l naTs;omeGs;lnaCs;omeCs;l naGs;omeCs;lnaGs;omeGs;l naCs;omeGs;lnaG-Sup	59729
7	ATP2 A2-0 7	GGCAGCGG CCGATAA	lnaGs;omeGs;lnaCs;omeAs;l naGs;omeCs;lnaGs;omeGs;l naCs;omeCs;lnaGs;omeAs;l naTs;omeAs;lnaA-Sup	59730
8	ATP2 A2-0 8	AGCGGCCGA TAAATG	lnaAs;omeGs;lnaCs;omeGs;l naGs;omeCs;lnaCs;omeGs;l naAs;omeUs;lnaAs;omeAs;l naAs;omeUs;lnaG-Sup	59731
9	ATP2 A2-0 9	CGGCCGATA AATGCT	lnaCs;omeGs;lnaGs;omeCs;l naCs;omeGs;lnaAs;omeUs;l naAs;omeAs;lnaAs;omeUs;l naGs;omeCs;lnaT-Sup	59732
10	ATP2 A2-1 0	GAGCCGTCC CCGACG	lnaGs;omeAs;lnaGs;omeCs;l naCs;omeGs;lnaTs;omeCs;l naCs;omeCs;lnaCs;omeGs;l naAs;omeCs;lnaG-Sup	59733
11	ATP2 A2-11	CCATGGAGA ACGCGC	lnaCs;omeCs;lnaAs;omeUs;l naGs;omeGs;lnaAs;omeGs;l naAs;omeAs;lnaCs;omeGs;l naCs;omeGs;lnaC-Sup	59734
12	ATP2 A2-1	CTTCGGCGT CAACGA	lnaCs;omeUs;lnaTs;omeCs;l naGs;omeGs;lnaCs;omeGs;l	59735

[0232]

寡核苷酸 #	寡核苷酸 ID	碱基序列	格式化序列	SeqID
	2		naTs;omeCs;lnaAs;omeAs;l aCs;omeGs;lnaA-Sup	
13	ATP2 A2-1 3	TTCGGCGTC AACGAG	lnaTs;omeUs;lnaCs;omeGs;l naGs;omeCs;lnaGs;omeUs;l naCs;omeAs;lnaAs;omeCs;l naGs;omeAs;lnaG-Sup	59736
14	ATP2 A2-1 4	GTCAACGAG AGTACG	lnaGs;omeUs;lnaCs;omeAs;l naAs;omeCs;lnaGs;omeAs;l naGs;omeAs;lnaGs;omeUs;l naAs;omeCs;lnaG-Sup	59737
15	ATP2 A2-1 5	TCAACGAGA GTACGG	lnaTs;omeCs;lnaAs;omeAs;l naCs;omeGs;lnaAs;omeGs;l naAs;omeGs;lnaTs;omeAs;l naCs;omeGs;lnaG-Sup	59738
16	ATP2 A2-1 6	GGCTCCAAC GGTAGG	lnaGs;omeGs;lnaCs;omeUs;l naCs;omeCs;lnaAs;omeAs;l naCs;omeGs;lnaGs;omeUs;l naAs;omeGs;lnaG-Sup	59739
17	ATP2 A2-1 7	CCGCATCGG CATCTT	lnaCs;omeCs;lnaGs;omeCs;l naAs;omeUs;lnaCs;omeGs;l naGs;omeCs;lnaAs;omeUs;l naCs;omeUs;lnaT-Sup	52310
18	ATP2 A2-1 8	TGGTCCTGG CGGATG	lnaTs;omeGs;lnaGs;omeUs;l naCs;omeCs;lnaTs;omeGs;l naGs;omeCs;lnaGs;omeGs;l naAs;omeUs;lnaG-Sup	53734
19	ATP2 A2-1 9	GTCCTGGCG GATGAC	lnaGs;omeUs;lnaCs;omeCs;l naTs;omeGs;lnaGs;omeCs;l naGs;omeGs;lnaAs;omeUs;l naGs;omeAs;lnaC-Sup	53736
20	ATP2	CAGTTCATC	lnaCs;omeAs;lnaGs;omeUs;l	53811

[0233]

寡核苷酸 #	寡核苷酸 ID	碱基序列	格式化序列	SeqID
	A2-2 0	CGCTAC	naTs;omeCs;lnaAs;omeUs;l naCs;omeCs;lnaGs;omeCs;l naTs;omeAs;lnaC-Sup	
21	ATP2 A2-2 1	CTACCTCAT CTCGTC	lnaCs;omeUs;lnaAs;omeCs;l naCs;omeUs;lnaCs;omeAs;l naTs;omeCs;lnaTs;omeCs;l naGs;omeUs;lnaC-Sup	53822
22	ATP2 A2-2 2	ACCATTGAT CAGCGG	lnaAs;omeCs;lnaCs;omeAs;l naTs;omeUs;lnaGs;omeAs;l naTs;omeCs;lnaAs;omeGs;l naCs;omeGs;lnaG-Sup	54736
23	ATP2 A2-2 3	GCGCTGCTA CCGTGG	lnaGs;omeCs;lnaGs;omeCs;l naTs;omeGs;lnaCs;omeUs;l naAs;omeCs;lnaCs;omeGs;l naTs;omeGs;lnaG-Sup	56243
24	ATP2 A2-2 4	TGTAACGCC CTCAAC	lnaTs;omeGs;lnaTs;omeAs;l naAs;omeCs;lnaGs;omeCs;l naCs;omeCs;lnaTs;omeCs;l naAs;omeAs;lnaC-Sup	56714
25	ATP2 A2-2 5	GTAACGCCC TCAACA	lnaGs;omeUs;lnaAs;omeAs;l naCs;omeGs;lnaCs;omeCs;l naCs;omeUs;lnaCs;omeAs;l naAs;omeCs;lnaA-Sup	56715
26	ATP2 A2-2 6	CTTGTC CGA AAACCA	lnaCs;omeUs;lnaTs;omeGs;l naTs;omeCs;lnaCs;omeGs;l naAs;omeAs;lnaAs;omeAs;l naCs;omeCs;lnaA-Sup	57349
27	ATP2 A2-2 7	CCGCAACTA CCTGGA	lnaCs;omeCs;lnaGs;omeCs;l naAs;omeAs;lnaCs;omeUs;l naAs;omeCs;lnaCs;omeUs;l naGs;omeGs;lnaA-Sup	57650

[0234]

寡核苷酸 #	寡核苷酸 ID	碱基序列	格式化序列	SeqID
28	ATP2 A2-2 8	CTCGGCATG CACCGA	lnaCs;omeUs;lnaCs;omeGs;l naGs;omeCs;lnaAs;omeUs;l naGs;omeCs;lnaAs;omeCs;l naCs;omeGs;lnaA-Sup	57710
29	ATP2 A2-2 9	CCGGATCGA GGCCGC	lnaCs;omeCs;lnaGs;omeGs;l naAs;omeUs;lnaCs;omeGs;l naAs;omeGs;lnaGs;omeCs;l naCs;omeGs;lnaC-Sup	1323
30	ATP2 A2-3 0	GGAACCCGG ATCGAG	lnaGs;omeGs;lnaAs;omeAs;l naCs;omeCs;lnaCs;omeGs;l naGs;omeAs;lnaTs;omeCs;l naGs;omeAs;lnaG-Sup	1328
31	ATP2 A2-3 1	CATGTGGAC GCCGCT	lnaCs;omeAs;lnaTs;omeGs;l naTs;omeGs;lnaGs;omeAs;l naCs;omeGs;lnaCs;omeCs;l naGs;omeCs;lnaT-Sup	1470
32	ATP2 A2-3 2	GCGGCATGT GGACGC	lnaGs;omeCs;lnaGs;omeGs; lnaCs;omeAs;lnaTs;omeGs;l naTs;omeGs;lnaGs;omeAs;l naCs;omeGs;lnaC-Sup	1474
33	ATP2 A2-3 3	CCGCCGCGG CATGTG	lnaCs;omeCs;lnaGs;omeCs;l naCs;omeGs;lnaCs;omeGs;l naGs;omeCs;lnaAs;omeUs;l naGs;omeUs;lnaG-Sup	1479
34	ATP2 A2-3 4	TTATCGGCC GCTGCC	lnaTs;omeUs;lnaAs;omeUs;l naCs;omeGs;lnaGs;omeCs;l naCs;omeGs;lnaCs;omeUs;l naGs;omeCs;lnaC-Sup	1507
35	ATP2 A2-3 5	CATTTATCG GCCGCT	lnaCs;omeAs;lnaTs;omeUs;l naTs;omeAs;lnaTs;omeCs;ln aGs;omeGs;lnaCs;omeCs;ln	1510

[0235]

寡核苷酸 #	寡核苷酸 ID	碱基序列	格式化序列	SeqID
			aGs;omeCs;lnaT-Sup	
36	ATP2 A2-3 6	AGCATTTAT CGGCCG	lnaAs;omeGs;lnaCs;omeAs;l naTs;omeUs;lnaTs;omeAs;ln aTs;omeCs;lnaGs;omeGs;ln aCs;omeCs;lnaG-Sup	1512
37	ATP2 A2-3 7	CACGCCCCGA CAGCGG	lnaCs;omeAs;lnaCs;omeGs;l naCs;omeCs;lnaCs;omeGs;l naAs;omeCs;lnaAs;omeGs;l naCs;omeGs;lnaG-Sup	1593
38	ATP2 A2-3 8	GCGCGTTCT CCATGG	lnaGs;omeCs;lnaGs;omeCs;l naGs;omeUs;lnaTs;omeCs;l naTs;omeCs;lnaCs;omeAs;ln aTs;omeGs;lnaG-Sup	2068
39	ATP2 A2-3 9	GTGTGCGCG TTCTCC	lnaGs;omeUs;lnaGs;omeUs;l naGs;omeCs;lnaGs;omeCs;l naGs;omeUs;lnaTs;omeCs;l naTs;omeCs;lnaC-Sup	2072
40	ATP2 A2-4 0	TCGTTGACG CCGAAG	lnaTs;omeCs;lnaGs;omeUs;l naTs;omeGs;lnaAs;omeCs;l naGs;omeCs;lnaCs;omeGs;l naAs;omeAs;lnaG-Sup	2114
41	ATP2 A2-4 1	CTCGTTGAC GCCGAA	lnaCs;omeUs;lnaCs;omeGs;l naTs;omeUs;lnaGs;omeAs;l naCs;omeGs;lnaCs;omeCs;l naGs;omeAs;lnaA-Sup	2115
42	ATP2 A2-4 2	CGTACTCTC GTTGAC	lnaCs;omeGs;lnaTs;omeAs;l naCs;omeUs;lnaCs;omeUs;l naCs;omeGs;lnaTs;omeUs;l naGs;omeAs;lnaC-Sup	2121
43	ATP2 A2-4	CCGTACTCT CGTTGA	lnaCs;omeCs;lnaGs;omeUs;l naAs;omeCs;lnaTs;omeCs;ln	2122

[0236]

寡核苷酸 #	寡核苷酸 ID	碱基序列	格式化序列	SeqID
	3		aTs;omeCs;lnaGs;omeUs;lnaTs;omeGs;lnaA-Sup	
44	ATP2 A2-4 4	CCCGTACTC TCGTTG	lnaCs;omeCs;lnaCs;omeGs;l naTs;omeAs;lnaCs;omeUs;ln aCs;omeUs;lnaCs;omeGs;ln aTs;omeUs;lnaG-Sup	2123
45	ATP2 A2-4 5	CCCCGTACT CTCGTT	lnaCs;omeCs;lnaCs;omeCs;l naGs;omeUs;lnaAs;omeCs;l naTs;omeCs;lnaTs;omeCs;ln aGs;omeUs;lnaT-Sup	2124
46	ATP2 A2-4 6	CCTACCGTT GGAGCC	lnaCs;omeCs;lnaTs;omeAs;l naCs;omeCs;lnaGs;omeUs;l naTs;omeGs;lnaGs;omeAs;l naGs;omeCs;lnaC-Sup	2178
47	ATP2 A2-4 7	AAGATGCCG ATGCGG	lnaAs;omeAs;lnaGs;omeAs;l naTs;omeGs;lnaCs;omeCs;l naGs;omeAs;lnaTs;omeGs;l naCs;omeGs;lnaG-Sup	30028
48	ATP2 A2-4 8	CTTCCCCGA CGTTGG	lnaCs;omeUs;lnaTs;omeCs;l naCs;omeCs;lnaCs;omeGs;l naAs;omeCs;lnaGs;omeUs;l naTs;omeGs;lnaG-Sup	31563
49	ATP2 A2-4 9	CCACGGTAG CAGCGC	lnaCs;omeCs;lnaAs;omeCs;l naGs;omeGs;lnaTs;omeAs;l naGs;omeCs;lnaAs;omeGs;l naCs;omeGs;lnaC-Sup	33970
50	ATP2 A2-5 0	TGGTTTTCG GACAAG	lnaTs;omeGs;lnaGs;omeUs;l naTs;omeUs;lnaTs;omeCs;ln aGs;omeGs;lnaAs;omeCs;ln aAs;omeAs;lnaG-Sup	35076
51	ATP2	TCCAGGTAG	lnaTs;omeCs;lnaCs;omeAs;l	35377

[0237]

寡核苷酸 #	寡核苷酸 ID	碱基序列	格式化序列	SeqID
	A2-5 1	TTGCGG	naGs;omeGs;lnaTs;omeAs;l naGs;omeUs;lnaTs;omeGs;l naCs;omeGs;lnaG-Sup	
52	ATP2 A2-5 2	GCACGCAAC CGAACA	lnaGs;omeCs;lnaAs;omeCs;l naGs;omeCs;lnaAs;omeAs;l naCs;omeCs;lnaGs;omeAs;l naAs;omeCs;lnaA-Sup	39391
53	ATP2 A2-5 3	TGCACGCAA CCGAAC	lnaTs;omeGs;lnaCs;omeAs;l naCs;omeGs;lnaCs;omeAs;l naAs;omeCs;lnaCs;omeGs;l naAs;omeAs;lnaC-Sup	39392
54	ATP2 A2-5 4	ATGCACGCA ACCGAA	lnaAs;omeUs;lnaGs;omeCs;l naAs;omeCs;lnaGs;omeCs;l naAs;omeAs;lnaCs;omeCs;l naGs;omeAs;lnaA-Sup	39393
55	ATP2 A2-5 5	CATGCACGC AACCGA	lnaCs;omeAs;lnaTs;omeGs;l naCs;omeAs;lnaCs;omeGs;l naCs;omeAs;lnaAs;omeCs;l naCs;omeGs;lnaA-Sup	39394

[0238] 序列表简要说明

[0239]

SEQ ID	染色体	基因	Chr.起始	Chr.末端	链
1	chr12	ATP2A2	110707031	110800897	+
2	chr12	ATP2A2	110707031	110800897	-
3	chr5	Atp2a2	122891521	122964234	-
4	chr5	Atp2a2	122891521	122964234	+

[0240]

SEQ ID	染色体	基因	Chr.起始	Chr.末端	链
5	chr12	ATP2A 2	11071962 7	11071969 4	+
6	chr12	ATP2A 2	11072052 9	11072057 9	+
7	chr12	ATP2A 2	11072147 3	11072152 3	+
8	chr12	ATP2A 2	11072331 4	11072339 2	+
9	chr12	ATP2A 2	11072526 1	11072532 4	+
10	chr12	ATP2A 2	11072708 7	11072713 4	+
11	chr12	ATP2A 2	11072988 5	11072993 0	+
12	chr12	ATP2A 2	11073443 3	11073447 9	+
13	chr12	ATP2A 2	11076401 3	11076405 9	+
14	chr12	ATP2A 2	11076537 8	11076542 5	+
15	chr12	ATP2A 2	11076549 4	11076554 0	+
16	chr12	ATP2A 2	11076573 4	11076581 9	+
17	chr12	ATP2A 2	11077098 8	11077103 4	+
18	chr12	ATP2A 2	11077183 2	11077187 7	+
19	chr12	ATP2A 2	11077733 2	11077737 4	+
20	chr12	ATP2A 2	11077748 2	11077752 8	+

[0241]

SEQ ID	染色体	基因	Chr.起始	Chr.末端	链
21	chr12	ATP2A 2	11077854 9	11077858 0	+
22	chr12	ATP2A 2	11077867 8	11077874 8	+
23	chr12	ATP2A 2	11078013 5	11078018 3	+
24	chr12	ATP2A 2	11078032 0	11078038 6	+
25	chr12	ATP2A 2	11078106 0	11078116 9	+
26	chr12	ATP2A 2	11078116 9	11078123 5	+
27	chr12	ATP2A 2	11078273 2	11078277 9	+
28	chr12	ATP2A 2	11078306 0	11078313 1	+
29	chr12	ATP2A 2	11078313 1	11078318 6	+
30	chr12	ATP2A 2	11078314 3	11078384 3	+
31	chr12	ATP2A 2	11078380 3	11078384 5	+
32	chr12	ATP2A 2	11078406 1	11078409 0	+
33	chr12	ATP2A 2	11078445 3	11078450 5	+
34	chr12	ATP2A 2	11078457 7	11078462 3	+
35	chr12	ATP2A 2	11078478 6	11078483 5	+
36	chr12	ATP2A 2	11078491 9	11078496 9	+

[0242]

SEQ ID	染色体	基因	Chr.起始	Chr.末端	链
37	chr12	ATP2A 2	11078846 3	11078851 3	+
38	chr12	ATP2A 2	11071762 7	11072169 4	+
39	chr12	ATP2A 2	11071852 9	11072257 9	+
40	chr12	ATP2A 2	11071947 3	11072352 3	+
41	chr12	ATP2A 2	11072131 4	11072539 2	+
42	chr12	ATP2A 2	11072326 1	11072732 4	+
43	chr12	ATP2A 2	11072508 7	11072913 4	+
44	chr12	ATP2A 2	11072788 5	11073193 0	+
45	chr12	ATP2A 2	11073243 3	11073647 9	+
46	chr12	ATP2A 2	11076201 3	11076605 9	+
47	chr12	ATP2A 2	11076337 8	11076742 5	+
48	chr12	ATP2A 2	11076349 4	11076754 0	+
49	chr12	ATP2A 2	11076373 4	11076781 9	+
50	chr12	ATP2A 2	11076898 8	11077303 4	+
51	chr12	ATP2A 2	11076983 2	11077387 7	+
52	chr12	ATP2A 2	11077533 2	11077937 4	+

[0243]

SEQ ID	染色体	基因	Chr.起始	Chr.末端	链
53	chr12	ATP2A 2	11077548 2	11077952 8	+
54	chr12	ATP2A 2	11077654 9	11078058 0	+
55	chr12	ATP2A 2	11077667 8	11078074 8	+
56	chr12	ATP2A 2	11077813 5	11078218 3	+
57	chr12	ATP2A 2	11077832 0	11078238 6	+
58	chr12	ATP2A 2	11077906 0	11078316 9	+
59	chr12	ATP2A 2	11077916 9	11078323 5	+
60	chr12	ATP2A 2	11078073 2	11078477 9	+
61	chr12	ATP2A 2	11078106 0	11078513 1	+
62	chr12	ATP2A 2	11078113 1	11078518 6	+
63	chr12	ATP2A 2	11078114 3	11078584 3	+
64	chr12	ATP2A 2	11078180 3	11078584 5	+
65	chr12	ATP2A 2	11078206 1	11078609 0	+
66	chr12	ATP2A 2	11078245 3	11078650 5	+
67	chr12	ATP2A 2	11078257 7	11078662 3	+
68	chr12	ATP2A 2	11078278 6	11078683 5	+

[0244]

SEQ ID	染色体	基因	Chr.起始	Chr.末端	链
69	chr12	ATP2A 2	11078291 9	11078696 9	+
70	chr12	ATP2A 2	11078646 3	11079051 3	+
71	chr12	ATP2A 2	11076423 9	11076428 4	-
72	chr12	ATP2A 2	11077186 9	11077191 0	-
73	chr12	ATP2A 2	11077731 1	11077735 7	-
74	chr12	ATP2A 2	11077860 3	11077864 8	-
75	chr12	ATP2A 2	11078113 4	11078118 0	-
76	chr12	ATP2A 2	11078311 2	11078316 1	-
77	chr12	ATP2A 2	11078311 6	11078316 1	-
78	chr12	ATP2A 2	11078401 9	11078406 1	-
79	chr12	ATP2A 2	11078414 2	11078418 4	-
80	chr12	ATP2A 2	11076223 9	11076628 4	-
81	chr12	ATP2A 2	11076986 9	11077391 0	-
82	chr12	ATP2A 2	11077531 1	11077935 7	-
83	chr12	ATP2A 2	11077660 3	11078064 8	-
84	chr12	ATP2A 2	11077913 4	11078318 0	-

[0245]

SEQ ID	染色体	基因	Chr.起始	Chr.末端	链
85	chr12	ATP2A 2	110781112	11078516 1	-
86	chr12	ATP2A 2	110781116	11078516 1	-
87	chr12	ATP2A 2	11078201 9	11078606 1	-
88	chr12	ATP2A 2	11078214 2	11078618 4	-

[0246] 单链寡核苷酸（靶基因的反义链）

[0247] SeqID 范围 :89-41645

[0248] SeqID, 没有 G 延伸：

[0249] 93-98, 113-354, 368-536, 556-582, 596-615, 629-665, 680-740, 754-789, 803-846, 868-869, 902-955, 969-1011, 1026-1066, 1080-1107, 1121-1127, 1142-1145, 1159-1178, 1201, 1233-1271, 1306-1426, 1440-1539, 1554-1608, 1622-1632, 1647-1648, 1662-1664, 1678-1685, 1712-1759, 1777-1791, 1809-1830, 1855-1907, 1921-1948, 1962-1966, 1980-1982, 1996-2046, 2062-2203, 2217-2271, 2285-2313, 2328-2354, 2368-2378, 2392-2432, 2447-2474, 2488-2495, 2510-2554, 2568-2615, 2629-2700, 2714-2830, 2844-3090, 3107-3289, 3303-3479, 3493-3548, 3562-3606, 3621-3717, 3731-3999, 4013-4081, 4095-4198, 4212-4322, 4337-4450, 4466-4497, 4511-5609, 5627-5706, 5720-5797, 5811-5966, 5980-6043, 6057-6066, 6080-6165, 6181-6222, 6236-6300, 6314-6772, 6788-6909, 6923-7065, 7079-7144, 7148-7185, 7197-7216, 7242-7419, 7433-7527, 7541-7697, 7710-7725, 7739-7743, 7756-7769, 7782-7840, 7849-7863, 7882-7933, 7947-8012, 8026-8052, 8066-8152, 8165-8177, 8201-8275, 8289-8309, 8319-8412, 8423-8437, 8449-8525, 8534-8611, 8625-8742, 8781-8857, 8871-8930, 8944-8955, 8969-8997, 9012-9030, 9044-9128, 9144-9289, 9303-9343, 9357-9860, 9875-9983, 9997-10092, 10102-10137, 10149-10165, 10179-10374, 10395-10482, 10496-10528, 10542-10551, 10562-10671, 10679-10693, 10705-10743, 10754-10779, 10782-10861, 10882-10896, 10910-10939, 10945-11004, 11018-11039, 11053-11098, 11116-11122, 11136-11246, 11260-11291, 11302-11329, 11343-11761, 11775-11810, 11814-11835, 11848-11866, 11872-11891, 11904-11962, 11979-11984, 11998-12120, 12130-12382, 12397-12464, 12479-12521, 12534-12546, 12557-12592, 12606-12621, 12634-12638, 12656-12661, 12675-12712, 12715-12734, 12748-12756, 12774-12790, 12802-12849, 12869-12891, 12905-13122, 13133-13190, 13195-13220, 13225-13475, 13489-13494, 13508-13513, 13537-13590, 13604-13609, 13621-13628, 13640-13694, 13710-13717, 13727-13777, 13790-13874, 13888-13918, 13929-14023,

14037-14088, 14102-14402, 14416-14565, 14579-14634, 14640-14695, 14709-14833, 14848-15079, 15093-15366, 15380-15639, 15643-15683, 15697-15755, 15767-16058, 16072-16083, 16095-16100, 16126-16243, 16255-16256, 16270-16294, 16309-16395, 16409-16540, 16554-16868, 16882-16913, 16927-16956, 16970-17187, 17201-17233, 17244-17326, 17337-17525, 17539-17588, 17595-17663, 17689-17701, 17715-17906, 17920-18047, 18061-18187, 18201-18260, 18274-18312, 18326-18339, 18349-18375, 18389-18423, 18437-18657, 18671-18694, 18708-18756, 18770-18841, 18855-18882, 18907-19474, 19488-19497, 19511-19593, 19607-19625, 19639-19934, 19948-20124, 20139-20176, 20190-20225, 20239-20284, 20298-20390, 20404, 20418-20820, 20824-20857, 20861-20986, 20997-21034, 21048-21050, 21069-21096, 21111-21172, 21181-21287, 21301-21399, 21413-21677, 21691-21782, 21787-21792, 21806-21846, 21867-21891, 21905-21908, 21916-21919, 21941-22259, 22273-22426, 22435-22443, 22457, 22459-22466, 22480-22485, 22489-22582, 22592-22626, 22641-23094, 23108-23510, 23524-23536, 23552-23583, 23597-23643, 23657-24023, 24037-24098, 24112-24317, 24331-24351, 24367-24518, 24532-24582, 24596-24924, 24938-25223, 25238-25309, 25332-25337, 25351-25386, 25400-25493, 25508-25589, 25596-25602, 25613-25671, 25683-25785, 25799-25965, 25979-26009, 26023-26035, 26049-26137, 26153-26197, 26209-26285, 26300-26335, 26349-26617, 26633, 26647-26722, 26736-26749, 26763-26840, 26854-26861, 26863-26910, 26932-26950, 26964-27364, 27378-27401, 27415, 27433-27517, 27531-27606, 27620-27741, 27755-27786, 27800-27871, 27888-27982, 27996-28024, 28038-28066, 28081-28236, 28250-28265, 28280-28350, 28371-28407, 28421-28534, 28548-28556, 28570-28736, 28750-28819, 28833-28930, 28944-28949, 28963-29037, 29051-29152, 29166-29260, 29275-29666, 29684-30090, 30112-30122, 30136-30145, 30163-30295, 30309-30403, 30417-30427, 30441-30531, 30545-30587, 30602-30605, 30619-30690, 30706-30824, 30839-30870, 30879-30914, 30917-30932, 30937-31131, 31154-31273, 31287-31327, 31341-31342, 31356-31629, 31643-31741, 31755-31766, 31781-31839, 31853-31920, 31934-31954, 31969-31971, 31985-31997, 32011-32044, 32046-32071, 32093-32312, 32337-32402, 32416-32433, 32455-32567, 32581-32594, 32609-32624, 32638-32700, 32714-32755, 32769-32859, 32873-32897, 32911-32925, 32939-32940, 32967-32991, 33014-33099, 33113-33125, 33146-33177, 33191-33423, 33437-33466, 33480-33487, 33501-33582, 33596-33640, 33654-33752, 33767-33825, 33840-33844, 33858-33904, 33918-33943, 33957-34340, 34354-34378, 34399-34435, 34449-34547, 34566-34633, 34647-34698, 34713-34714, 34728-34734, 34748-34770, 34784-34800, 34814-34835, 34849-35040, 35055-35094, 35111-35172, 35186-35250, 35264-35294, 35308-35326, 35340-35363, 35377-35473, 35488-36055, 36075-36081, 36132-36242, 36256-36965, 36987-37094, 37108-37207, 37221-37313, 37344-37416, 37430-37585, 37599-37676, 37690-37710, 37721-37737, 37751-37823, 37837-38059, 38074-38093, 38147-38165, 38179-38254, 38268-38293, 38320-38334, 38354-38420, 38434-38447, 38469-38477, 38491-38502,

38516-38558, 38572-38577, 38591-38606, 38620-38623, 38645-38651, 38665-38780, 38794-38813, 38827-38845, 38859-38927, 38941-38989, 39003-39150, 39164-39422, 39436-39467, 39481-39747, 39761-39787, 39801-40199, 40224-40326, 40368-40540, 40555-40670, 40684-40785, 40795-40836, 40844-40901, 40909-40949, 40960-40969, 40979-41054, 41057-41250, 41264-41559, 41564-41581, 41583-41588, 41592-41597, 41599-41603, 41609-41613, 41616-41630, 41633-41645

[0250] SeqID, 没有 miR 种子:

[0251] 89-90, 94-98, 100, 104-105, 107, 110-114, 116, 118, 121, 123, 125, 127-130, 133-134, 136, 144, 146, 149, 151, 154-155, 157-159, 163, 166, 168-171, 173-177, 179, 182, 184, 186-188, 190-192, 194, 196-202, 204, 206, 209, 212-216, 219-220, 223, 226-236, 238-239, 241, 243-244, 248, 250-252, 258, 260-267, 270-273, 277-282, 284-285, 289-290, 295-297, 299-300, 306-307, 309-310, 313, 315, 317-320, 322-324, 326-327, 330-331, 333-336, 338-340, 343, 345-348, 351-355, 362, 364, 367, 369-375, 377-378, 380-381, 386-388, 390, 395-396, 398-399, 402-403, 405, 407-412, 414, 416, 419-422, 424-425, 427-431, 434-435, 437-438, 440-441, 443-445, 447, 449-450, 452-456, 459, 461-472, 474, 476-477, 479-480, 485-486, 488, 490-491, 494, 496, 500-501, 506-513, 515, 517-520, 522, 525-526, 530, 532, 535-536, 539-541, 545, 547, 549-550, 552-557, 559-560, 562-566, 568, 575, 578-580, 582-583, 587-588, 590, 593, 598, 600-603, 605-607, 611-613, 618, 620, 622, 625, 628-633, 635, 638-639, 641, 643-644, 646-648, 651, 656-662, 664-666, 669, 671-674, 677, 680, 682-684, 686, 688-691, 694-695, 697-698, 700-701, 703-705, 711-713, 718, 721-722, 724-726, 728-730, 734, 739-740, 744, 747-748, 751-752, 758-762, 765, 769-770, 772-780, 783, 786-787, 789, 797, 801-824, 826-827, 829, 832-840, 842-844, 848, 851, 859, 861-862, 864-866, 868-870, 874-879, 887-888, 894, 896-897, 900-901, 903-909, 912, 914, 916-924, 926-927, 930-931, 933-934, 936, 938, 940-944, 946, 949-953, 955-956, 958, 960-962, 964-970, 972-973, 975, 980, 982, 984-985, 988-990, 992-998, 1001-1004, 1006-1010, 1015, 1017-1020, 1022-1025, 1027-1031, 1035, 1037, 1039, 1041-1042, 1044-1045, 1047, 1049-1054, 1057, 1059-1060, 1062-1064, 1066, 1069-1070, 1072-1080, 1084-1088, 1090, 1092-1098, 1101, 1103, 1105, 1107-1108, 1110, 1112-1113, 1117, 1119, 1121-1123, 1125-1128, 1133-1134, 1136-1139, 1141-1142, 1144, 1146, 1151, 1157-1160, 1162, 1164-1165, 1170-1171, 1173, 1175, 1178, 1180, 1184-1186, 1188-1189, 1197-1201, 1203-1204, 1206, 1208, 1212-1215, 1222-1223, 1225-1229, 1233-1234, 1236, 1238-1240, 1242-1244, 1253-1254, 1262, 1265, 1268-1273, 1275, 1277, 1279, 1283, 1285-1286, 1290, 1297, 1299-1304, 1306, 1310, 1312-1313, 1315-1316, 1318-1320, 1322, 1324-1325, 1327-1329, 1331-1335, 1337-1338, 1340, 1344-1345, 1347-1349, 1351-1352, 1354-1355, 1357-1359, 1362-1366, 1368-1374, 1376-1378, 1380-1381, 1388-1389, 1391-1393, 1395, 1398, 1400-1407, 1409, 1412-1413, 1415-1416, 1418-1419, 1421-1422, 1425, 1428, 1431, 1434, 1436, 1438-1439, 1441-1445, 1447-1466, 1472, 1475-1477, 1479-1480, 1482-1483, 1485-1491, 1493-1504, 1506-1510, 1512, 1514-1516, 1518-1520, 1524, 1526-1527, 1529, 1531-1532, 1534-1539, 1544-1552, 1557-1559, 1562, 1564-1566, 1569, 1571-1572, 1579,

1582, 1584-1586, 1589-1599, 1601-1608, 1610-1612, 1614-1621, 1624, 1626, 1628, 1633-1634, 1639-1642, 1644-1647, 1653, 1655, 1658-1659, 1661-1664, 1666, 1671-1672, 1675, 1677, 1679-1685, 1692, 1696, 1698, 1700-1702, 1704-1706, 1708-1710, 1713, 1715, 1718-1719, 1721, 1723, 1725, 1727, 1729-1737, 1739-1740, 1744, 1747-1748, 1750, 1752-1754, 1756-1757, 1759, 1764, 1766-1770, 1773-1774, 1776-1777, 1779-1781, 1784-1786, 1788, 1790-1791, 1796, 1802-1808, 1810-1813, 1815, 1817, 1819, 1821, 1823-1825, 1827, 1831, 1839, 1843, 1847-1852, 1854, 1857-1859, 1861-1862, 1864-1867, 1869, 1871-1876, 1878, 1880-1882, 1884-1886, 1888-1889, 1891-1892, 1894, 1896-1900, 1903, 1905-1908, 1911-1917, 1919, 1922, 1924-1934, 1936-1937, 1940, 1943-1945, 1947-1948, 1951-1953, 1955-1957, 1960, 1964-1965, 1969-1970, 1973-1976, 1979, 1981-1983, 1985, 1987-1988, 1990-1995, 1997, 1999-2002, 2004, 2006-2008, 2010-2014, 2016, 2019-2021, 2023-2027, 2029-2032, 2034-2037, 2040-2041, 2043-2046, 2049, 2052-2057, 2059-2060, 2066-2070, 2073, 2075-2078, 2080, 2082-2087, 2089, 2091, 2093, 2097-2098, 2103, 2105, 2107-2117, 2119-2122, 2124-2126, 2130, 2133, 2136, 2138-2139, 2141-2142, 2145-2146, 2151, 2153, 2155-2158, 2160-2161, 2163-2166, 2171-2173, 2175-2182, 2185-2186, 2189-2190, 2192-2193, 2195-2197, 2200-2201, 2204, 2206-2209, 2212, 2214-2219, 2221-2222, 2224, 2230-2231, 2233-2236, 2239-2242, 2244, 2248-2249, 2251, 2253-2256, 2258-2260, 2262, 2264-2265, 2268, 2270, 2277, 2279-2281, 2283, 2286-2288, 2290-2291, 2293-2294, 2296, 2299-2301, 2306-2308, 2311-2313, 2315-2316, 2319-2320, 2322-2323, 2325-2326, 2328-2331, 2336-2342, 2346-2347, 2349, 2351-2352, 2360, 2362-2373, 2375-2376, 2378, 2383-2386, 2390-2395, 2399-2401, 2406, 2408-2413, 2415, 2418, 2421, 2423, 2425-2426, 2428, 2430-2432, 2434-2435, 2437, 2439-2443, 2445, 2447, 2449-2455, 2457, 2459-2460, 2464, 2466-2470, 2472-2474, 2477-2483, 2485-2488, 2491, 2493-2496, 2499-2500, 2503-2505, 2507-2512, 2514-2517, 2519-2531, 2534, 2537, 2539-2546, 2548-2551, 2554-2555, 2558-2559, 2561-2569, 2573, 2579-2581, 2583-2587, 2589-2594, 2596-2597, 2603, 2605-2610, 2616, 2618, 2620-2624, 2628, 2630-2638, 2641-2644, 2646-2648, 2651-2654, 2656-2661, 2663-2666, 2668, 2670, 2673-2677, 2680-2681, 2683, 2686-2687, 2689, 2692-2699, 2701, 2705, 2708, 2711-2726, 2729-2749, 2751-2755, 2757-2759, 2761-2765, 2767, 2769-2771, 2775-2779, 2782-2785, 2788-2799, 2802-2808, 2810-2815, 2817-2828, 2835-2836, 2838-2840, 2843-2846, 2848-2856, 2858, 2860-2862, 2864-2869, 2872, 2876-2882, 2884-2886, 2890, 2892-2897, 2899, 2901-2904, 2907-2908, 2910-2915, 2917-2920, 2927, 2929-2932, 2934-2935, 2939-2940, 2942-2945, 2947, 2949-2962, 2964, 2967-2970, 2972, 2974-2975, 2977-2978, 2981, 2983-2987, 2989, 2997-2998, 3000-3001, 3004, 3007-3009, 3012-3013, 3015, 3019-3021, 3023-3024, 3027, 3030-3034, 3038, 3040-3043, 3046, 3049-3050, 3052-3053, 3055, 3057-3059, 3061-3064, 3066, 3068-3078, 3081-3083, 3085-3088, 3090-3091, 3098-3100, 3102-3105, 3107-3110, 3112-3113, 3116-3125, 3127, 3129-3136, 3139, 3142, 3144-3152, 3155-3156, 3158-3159, 3161-3164, 3167-3168, 3170-3172, 3175-3178, 3180, 3182-3183, 3185, 3188-3197, 3199, 3202-3205, 3207, 3209-3213, 3216, 3218-3220, 3222-3225, 3227-3228, 3235-3237,

3240-3246, 3249, 3251-3254, 3256-3261, 3263-3271, 3275-3277, 3279-3288, 3290-3291, 3298-3301, 3303-3306, 3311-3312, 3314-3318, 3320-3321, 3323, 3325, 3327-3329, 3331-3333, 3336-3339, 3343-3346, 3348, 3350-3352, 3355-3363, 3365-3367, 3369-3372, 3375-3376, 3378, 3380, 3382-3383, 3389-3401, 3403-3404, 3406, 3408-3417, 3419, 3422, 3424-3430, 3432, 3434-3435, 3438-3440, 3442-3445, 3447, 3449, 3451, 3454-3465, 3467-3469, 3474, 3476-3477, 3479-3480, 3490-3493, 3495, 3498, 3501-3512, 3515-3524, 3526, 3528-3529, 3532-3541, 3543-3546, 3549-3553, 3555, 3559, 3562, 3564, 3566-3572, 3576-3577, 3580, 3583-3584, 3586-3589, 3591, 3593-3596, 3598, 3600-3601, 3603-3608, 3610-3613, 3618-3621, 3625, 3628-3631, 3633-3634, 3636-3638, 3642-3643, 3645-3653, 3655-3661, 3665-3667, 3669, 3671, 3673-3682, 3686, 3688-3692, 3694-3695, 3697-3704, 3707-3710, 3712-3718, 3721-3723, 3726, 3728-3730, 3732-3741, 3744-3751, 3753-3755, 3758-3759, 3761, 3763-3765, 3768, 3770, 3773, 3777-3783, 3785, 3787-3794, 3797-3802, 3804-3805, 3807, 3809-3812, 3815-3819, 3822-3829, 3831, 3833-3834, 3836-3839, 3841-3844, 3847, 3849, 3852-3854, 3856, 3859-3868, 3870-3877, 3879-3881, 3884, 3887, 3892, 3894-3899, 3902, 3904, 3907-3908, 3910, 3912, 3916-3923, 3925, 3927-3937, 3939-3942, 3944-3947, 3950-3951, 3953-3955, 3957-3958, 3962-3971, 3974-3978, 3980-3981, 3984, 3986-3993, 3996-3997, 4000-4001, 4003-4006, 4010-4011, 4013, 4015-4016, 4018-4020, 4024-4033, 4035-4041, 4043-4044, 4047-4050, 4053-4054, 4057-4059, 4061-4064, 4066, 4068-4069, 4071, 4073-4075, 4079-4080, 4090, 4092-4094, 4097, 4099, 4104-4105, 4110, 4116-4118, 4121-4125, 4128, 4130, 4132, 4134, 4137, 4139-4156, 4159-4161, 4163-4166, 4168-4170, 4172, 4175, 4177, 4179, 4181, 4183-4192, 4195-4196, 4198-4199, 4202-4204, 4206-4209, 4211-4212, 4214-4220, 4224-4225, 4227-4230, 4232-4235, 4238-4239, 4241-4242, 4244-4246, 4249, 4252-4254, 4257-4260, 4263, 4267, 4271-4274, 4276, 4278-4279, 4281-4283, 4286-4287, 4290-4295, 4297-4298, 4300, 4302, 4305, 4307-4308, 4311-4313, 4315, 4318, 4329, 4333-4334, 4336-4342, 4344, 4348-4363, 4365, 4367-4370, 4373, 4375-4378, 4382, 4384, 4386, 4389-4393, 4396-4397, 4403, 4405, 4407-4411, 4413, 4415, 4419-4423, 4425, 4427-4428, 4431-4435, 4437-4446, 4450, 4458-4465, 4467, 4471-4485, 4489-4490, 4492-4496, 4500-4502, 4504-4505, 4507-4511, 4513-4517, 4519-4529, 4531-4534, 4536-4544, 4548-4553, 4555-4556, 4558-4561, 4563, 4565-4566, 4568, 4570-4571, 4573, 4576-4581, 4583-4584, 4587-4589, 4591-4592, 4594-4601, 4604-4611, 4615-4618, 4620-4621, 4623-4628, 4630-4636, 4638, 4641-4642, 4645-4648, 4651-4654, 4656-4657, 4659-4664, 4667-4669, 4671-4672, 4676-4685, 4688-4690, 4693, 4696-4698, 4702-4705, 4707-4708, 4710-4714, 4716, 4718-4724, 4726, 4728-4729, 4732-4733, 4740, 4742, 4744, 4747-4750, 4752-4758, 4763, 4765-4771, 4773, 4775, 4778-4779, 4781, 4787, 4791-4792, 4794, 4797, 4803-4804, 4807-4808, 4810-4813, 4816-4819, 4821, 4823, 4825, 4827-4830, 4832, 4835, 4837-4839, 4841-4844, 4848-4852, 4855, 4858, 4860-4863, 4865-4867, 4869-4874, 4876-4879, 4881, 4883-4888, 4890, 4892, 4894, 4896, 4898, 4901-4908, 4910, 4912, 4915-4918, 4921-4924, 4927-4929, 4931-4932, 4935-4937, 4940, 4942-4944, 4946, 4948-4954, 4956, 4958-4960,

4962-4966, 4968-4969, 4971-4972, 4975-4978, 4981, 4983, 4986-4987, 4992-4994, 4996-5001, 5003, 5005-5007, 5009, 5011, 5014, 5017-5018, 5022-5024, 5026, 5030, 5032-5034, 5036, 5038-5039, 5042, 5044, 5046-5047, 5049-5059, 5061, 5063-5077, 5079-5081, 5083-5084, 5086-5088, 5090, 5092-5097, 5099, 5101-5107, 5109, 5112-5114, 5117, 5119-5120, 5122-5127, 5129-5133, 5136, 5138-5140, 5142-5143, 5145-5147, 5149, 5154-5155, 5157-5158, 5161-5163, 5166-5168, 5170-5171, 5173-5178, 5180, 5182-5183, 5191, 5193-5196, 5199, 5201-5202, 5205, 5207-5210, 5212, 5218, 5221-5225, 5227-5238, 5240, 5242, 5247, 5251-5252, 5254-5255, 5257, 5261, 5264, 5266-5278, 5280-5285, 5287-5292, 5294, 5296-5302, 5304-5305, 5309, 5311, 5314-5315, 5317-5318, 5323-5325, 5327-5328, 5330, 5332-5337, 5340-5341, 5343-5344, 5346, 5348, 5350, 5352-5355, 5357-5365, 5367-5369, 5371-5372, 5375-5383, 5385, 5387-5390, 5392, 5394-5397, 5400-5404, 5406-5413, 5415, 5417-5422, 5424, 5426, 5428-5433, 5435-5438, 5441-5443, 5449-5451, 5453, 5455-5456, 5458-5459, 5461, 5464, 5466, 5468, 5470-5474, 5477-5480, 5484, 5486, 5488-5491, 5494-5501, 5503, 5507, 5510, 5513-5514, 5516-5518, 5520-5521, 5523-5524, 5526, 5529-5537, 5540-5545, 5547-5555, 5558, 5560-5562, 5569-5570, 5573-5575, 5577, 5579-5580, 5582-5584, 5586-5590, 5592-5593, 5595-5598, 5600-5601, 5603, 5606-5610, 5613, 5618, 5621-5626, 5628-5629, 5631, 5633, 5636-5644, 5646-5647, 5649-5659, 5664, 5666, 5669-5671, 5673-5677, 5679-5694, 5696-5697, 5699, 5701, 5703-5704, 5706, 5710-5711, 5713-5714, 5719, 5721-5722, 5728, 5731, 5733, 5735-5736, 5738-5748, 5750, 5752, 5755-5756, 5758, 5760-5761, 5764, 5767-5768, 5770-5771, 5773, 5777-5778, 5780-5791, 5794-5795, 5798, 5801-5808, 5810, 5812-5815, 5817-5818, 5820, 5824-5838, 5842, 5844-5845, 5847-5851, 5853-5855, 5858-5862, 5864, 5866-5868, 5870-5871, 5874, 5877, 5881-5893, 5895, 5897, 5899, 5901-5904, 5906-5910, 5912, 5914-5921, 5923-5934, 5937, 5939-5940, 5942, 5944, 5946-5948, 5951-5953, 5957-5958, 5960-5964, 5968, 5970-5972, 5975, 5977-5994, 5996-5998, 6002-6006, 6008, 6011-6013, 6015-6023, 6026, 6036-6043, 6046-6048, 6050, 6053-6057, 6059-6068, 6070, 6072-6076, 6078, 6080-6087, 6089-6091, 6094-6095, 6097, 6099, 6101-6102, 6104, 6106, 6109-6110, 6112-6113, 6115, 6118-6122, 6124-6125, 6128-6129, 6131-6132, 6135, 6137-6139, 6142, 6144, 6147, 6149-6150, 6152-6155, 6159-6162, 6164-6165, 6169, 6172, 6174, 6176, 6178, 6180-6183, 6185-6197, 6199-6206, 6209-6210, 6213, 6217, 6219-6220, 6222, 6224-6226, 6228, 6231, 6234-6237, 6239-6240, 6243, 6246, 6248-6249, 6251-6254, 6256, 6258, 6260, 6264-6265, 6267, 6273, 6279, 6282-6283, 6286-6288, 6290, 6294-6295, 6297-6301, 6304-6311, 6315-6317, 6319-6320, 6323-6324, 6327-6328, 6335-6336, 6338-6340, 6343-6344, 6350, 6353, 6356-6358, 6360, 6366-6367, 6369, 6373, 6376-6377, 6379-6381, 6383-6386, 6388-6392, 6397, 6400, 6402-6405, 6407-6410, 6413-6416, 6418, 6420, 6423-6427, 6431-6434, 6438-6446, 6449, 6451-6456, 6461, 6463, 6465, 6472, 6476-6477, 6479, 6481-6489, 6492-6495, 6500, 6503, 6506, 6508, 6513-6517, 6519-6521, 6524-6529, 6531-6537, 6541-6543, 6546-6555, 6557-6561, 6564, 6567-6570, 6572-6573, 6579-6581, 6583-6588, 6591-6595, 6598, 6601, 6604-6607, 6610-6614, 6617, 6619, 6621, 6625-6630,

6632, 6634-6636, 6638-6640, 6642-6643, 6645, 6648-6662, 6664, 6668, 6671, 6673-6674, 6676, 6678-6683, 6685, 6688-6689, 6691-6693, 6696, 6698-6699, 6705-6707, 6711, 6713-6714, 6718, 6722-6724, 6726, 6728, 6730-6733, 6735-6736, 6738-6739, 6741-6746, 6748-6749, 6753, 6755-6760, 6762, 6764-6765, 6767-6770, 6780-6783, 6785-6799, 6801-6808, 6812-6827, 6829-6835, 6839, 6841, 6846, 6848, 6850, 6852-6870, 6872-6873, 6875-6877, 6881, 6883, 6886-6887, 6889-6895, 6897-6898, 6900-6904, 6907-6908, 6913-6914, 6917-6918, 6924, 6926-6930, 6932-6934, 6936-6939, 6941-6942, 6944, 6946, 6948-6955, 6957-6962, 6964, 6967-6971, 6974, 6980-6984, 6986-6990, 6993-6994, 6996-6998, 7000-7001, 7003-7012, 7014-7016, 7019-7021, 7024, 7027, 7031-7033, 7036-7039, 7041-7042, 7046-7047, 7049, 7051, 7053, 7055-7057, 7059-7060, 7062, 7067, 7070, 7073, 7075, 7078, 7082-7088, 7090-7095, 7098-7106, 7109-7110, 7112, 7116, 7118-7120, 7122-7124, 7126-7127, 7131, 7135-7136, 7139-7140, 7142, 7146, 7149, 7156-7157, 7159, 7161-7162, 7167, 7170, 7172-7174, 7176-7178, 7189, 7193-7206, 7209-7213, 7215-7216, 7219, 7221, 7223, 7225-7227, 7232, 7234-7237, 7239, 7241-7247, 7250, 7253, 7255, 7257-7260, 7262-7263, 7267, 7271, 7274-7275, 7277-7283, 7286-7287, 7290-7292, 7294, 7296-7298, 7300-7304, 7309-7313, 7317, 7321-7330, 7332-7333, 7336, 7338-7341, 7343, 7347-7350, 7352, 7355, 7357, 7359-7360, 7362, 7365, 7367-7368, 7372-7374, 7377-7378, 7380, 7382, 7386-7393, 7395-7396, 7398-7400, 7402, 7406-7408, 7411-7414, 7416-7417, 7419, 7421-7422, 7424-7428, 7430, 7432, 7434-7436, 7438, 7440, 7442-7445, 7447-7449, 7451-7453, 7455-7456, 7458-7464, 7466-7468, 7470, 7472-7474, 7476, 7479, 7482-7483, 7486-7487, 7490, 7495-7496, 7501, 7503-7508, 7511-7515, 7517-7518, 7520, 7523-7529, 7533, 7535-7536, 7540-7541, 7543, 7546-7547, 7549, 7551-7555, 7557, 7559, 7561-7566, 7568, 7571-7572, 7575, 7577-7580, 7583, 7585-7591, 7594-7595, 7597-7603, 7605, 7607-7608, 7611, 7614, 7618, 7620-7624, 7627-7629, 7631-7632, 7639-7643, 7645-7648, 7650-7653, 7655-7656, 7659-7665, 7670-7674, 7676, 7679-7680, 7682, 7684-7686, 7695, 7703-7706, 7710, 7714, 7716, 7718-7719, 7721-7724, 7731, 7733, 7735, 7737, 7739, 7743, 7745, 7747-7752, 7755-7756, 7758-7759, 7761-7764, 7766-7770, 7772, 7775-7779, 7782, 7784, 7787-7789, 7796, 7799, 7805, 7807, 7814, 7817, 7819-7825, 7827, 7829, 7831, 7835, 7838, 7840, 7843, 7845-7847, 7849, 7852-7855, 7857-7860, 7862, 7865, 7867, 7875-7879, 7882-7889, 7892, 7894-7899, 7903-7908, 7910, 7915, 7918-7920, 7923, 7925, 7928, 7931, 7939-7945, 7948, 7952, 7955, 7957-7962, 7964-7966, 7968-7969, 7973, 7975, 7979, 7982, 7985-7986, 7988, 7990-7991, 7994-7998, 8000-8001, 8004, 8006-8009, 8011, 8019, 8021-8022, 8025-8026, 8030-8036, 8040-8041, 8043-8044, 8046, 8048-8049, 8052, 8054, 8056-8067, 8069, 8072, 8075, 8081-8082, 8084-8088, 8092-8093, 8095-8100, 8102, 8106, 8108-8113, 8115, 8117, 8119-8121, 8123-8125, 8128, 8130-8133, 8135, 8139, 8141-8143, 8145, 8147-8151, 8154, 8156-8162, 8164, 8166-8167, 8169-8170, 8176-8177, 8184, 8186-8187, 8190-8191, 8194-8207, 8211-8212, 8215, 8218-8222, 8224, 8226, 8229, 8232-8233, 8239-8243, 8246, 8248-8249, 8253-8255, 8257-8258, 8262, 8265, 8267-8269, 8273, 8275, 8278, 8280, 8282-8285,

8287-8290, 8292-8293, 8295-8298, 8300-8303, 8305-8308, 8311, 8313-8314, 8316-8323, 8325-8326, 8329-8336, 8339-8340, 8342, 8345-8347, 8350-8351, 8356, 8358, 8360-8362, 8364-8365, 8371-8372, 8378, 8381-8384, 8386-8394, 8396-8403, 8407, 8410, 8416-8422, 8424-8428, 8431, 8435, 8437, 8443-8447, 8449-8451, 8455-8456, 8458-8460, 8464-8472, 8475, 8477, 8480-8487, 8490, 8493, 8496-8499, 8501, 8503-8508, 8512-8513, 8515, 8517, 8519, 8521-8522, 8524-8526, 8528, 8533, 8535, 8537-8538, 8542, 8544, 8548, 8550, 8560-8562, 8565-8572, 8574, 8579, 8581-8582, 8584-8585, 8587, 8591, 8593-8595, 8600-8601, 8604-8606, 8609, 8611, 8614, 8616, 8618-8619, 8621-8622, 8624, 8627-8635, 8638, 8642-8643, 8645, 8647-8650, 8653-8654, 8659-8660, 8662-8666, 8669-8672, 8674-8681, 8683-8684, 8686-8690, 8692-8693, 8695-8696, 8699-8700, 8702-8703, 8706-8707, 8709, 8711-8712, 8714-8716, 8719-8722, 8724, 8727, 8730-8731, 8746, 8748, 8750, 8753-8756, 8758, 8761-8762, 8765, 8768, 8772-8773, 8778-8781, 8783-8787, 8791, 8793-8795, 8799, 8801-8802, 8805, 8807-8811, 8814, 8816, 8818-8820, 8822, 8824, 8827-8828, 8830-8842, 8844, 8847, 8850, 8853-8855, 8857, 8860, 8862-8866, 8868, 8870, 8875-8882, 8887-8888, 8892, 8894-8895, 8897-8898, 8900-8902, 8904-8908, 8910-8911, 8913-8916, 8918, 8920, 8922, 8925, 8927-8928, 8934-8937, 8942-8944, 8946, 8949-8952, 8955-8956, 8960-8962, 8964, 8966-8975, 8978-8986, 8989, 8991-8995, 8997-8998, 9006-9007, 9009-9010, 9012, 9014, 9016-9018, 9020-9021, 9024-9026, 9028-9031, 9034-9036, 9038-9040, 9042-9044, 9046-9047, 9050, 9052-9053, 9055-9057, 9060-9062, 9065-9066, 9068, 9071-9073, 9075, 9077, 9083-9084, 9087-9092, 9094-9096, 9098-9104, 9106-9109, 9111, 9113-9123, 9126-9127, 9130, 9136-9146, 9148-9150, 9152-9157, 9159-9161, 9165-9168, 9170, 9172, 9174-9175, 9179-9182, 9184-9185, 9189-9192, 9196-9201, 9206, 9209-9210, 9212-9214, 9216, 9219-9229, 9232-9233, 9235-9236, 9238, 9240, 9242-9244, 9249-9251, 9254-9261, 9263, 9266-9270, 9274, 9277, 9279, 9283, 9285-9289, 9294-9295, 9298, 9300, 9302-9305, 9310-9313, 9315-9319, 9322-9323, 9325-9335, 9337, 9339-9343, 9345, 9348-9350, 9352-9353, 9359-9368, 9370, 9373-9374, 9376-9378, 9381-9382, 9384, 9386-9389, 9391-9395, 9397, 9410-9412, 9414, 9416, 9418, 9420-9422, 9424-9425, 9427-9429, 9435-9447, 9449, 9451-9453, 9455-9456, 9461, 9463-9464, 9466-9476, 9479-9493, 9495-9502, 9505-9506, 9508, 9510-9511, 9513, 9515-9516, 9518-9520, 9523, 9525-9530, 9532, 9534-9537, 9539-9543, 9545-9546, 9548, 9550-9551, 9553, 9555-9556, 9558-9561, 9563-9564, 9566, 9568, 9570-9571, 9574, 9576-9577, 9580-9582, 9584, 9587-9600, 9602-9606, 9608, 9611, 9613-9631, 9633-9636, 9641, 9643, 9645-9647, 9650-9659, 9665, 9667, 9669-9670, 9673, 9675, 9678-9681, 9686-9690, 9692, 9694-9696, 9699-9700, 9704, 9706-9709, 9712, 9714, 9716-9722, 9725-9728, 9730, 9732-9737, 9739, 9743, 9745, 9748-9750, 9752-9757, 9759-9764, 9766, 9768-9771, 9773-9785, 9789-9791, 9793-9794, 9797-9801, 9804, 9807, 9809, 9812-9819, 9821, 9823-9829, 9831, 9833-9836, 9838, 9840-9847, 9849-9854, 9858, 9861, 9869-9875, 9877, 9879-9881, 9883, 9886-9887, 9889-9890, 9893, 9895-9897, 9899-9900, 9904-9916, 9918-9919, 9921, 9923-9927, 9930-9935, 9938-9939, 9941-9943, 9945-9946, 9949-9953,

9955, 9957-9961, 9963-9964, 9967-9972, 9977, 9979-9980, 9982-9983, 9985, 9989, 9991-9992, 9996-10002, 10004, 10007-10010, 10013, 10016, 10018-10023, 10029, 10032-10041, 10044-10046, 10048, 10050-10052, 10056, 10058, 10060, 10062-10063, 10065-10066, 10069-10071, 10074, 10076, 10078-10079, 10081, 10083-10087, 10091-10092, 10094-10095, 10100-10104, 10113-10117, 10119, 10122-10123, 10134, 10140, 10142-10153, 10155-10158, 10160, 10163, 10165-10166, 10168-10170, 10172, 10175-10177, 10179-10184, 10186, 10188-10189, 10192, 10194-10197, 10199, 10201-10203, 10206-10207, 10209-10211, 10214, 10217-10228, 10230-10231, 10235-10236, 10238, 10240-10244, 10247, 10252-10255, 10257-10259, 10262-10263, 10265, 10267, 10269-10270, 10273-10274, 10276-10279, 10282, 10284-10289, 10291, 10293-10297, 10300-10304, 10307-10311, 10313-10319, 10322, 10324-10326, 10328-10330, 10332, 10334, 10336, 10338-10345, 10347-10352, 10354-10355, 10357-10360, 10362, 10364-10366, 10368-10369, 10371-10375, 10379-10380, 10382, 10388-10389, 10391, 10393, 10395-10409, 10411-10417, 10421-10432, 10435-10437, 10439-10440, 10442-10443, 10445, 10447-10448, 10451-10456, 10458-10459, 10461, 10464-10465, 10467, 10470-10471, 10473, 10476, 10478, 10480-10483, 10490-10491, 10494, 10496-10497, 10500, 10503, 10505-10507, 10510, 10512-10513, 10517-10518, 10520-10522, 10524-10525, 10527, 10536-10538, 10540-10541, 10543-10546, 10550, 10555-10561, 10563-10564, 10566-10567, 10569-10570, 10572, 10574-10576, 10578-10583, 10587, 10589, 10592-10593, 10595-10596, 10599-10604, 10606-10608, 10610-10614, 10618, 10620-10621, 10629-10631, 10634-10641, 10643-10648, 10651, 10653-10657, 10661, 10663, 10666-10670, 10676, 10678-10680, 10682, 10685-10686, 10690-10692, 10700-10704, 10706-10707, 10710-10711, 10714, 10716, 10718-10720, 10722-10723, 10725, 10727, 10730-10731, 10736, 10738-10740, 10743, 10745-10746, 10751, 10754, 10756, 10758-10762, 10764-10765, 10767, 10769-10773, 10775, 10778, 10780-10781, 10783-10786, 10789, 10796-10798, 10801, 10803, 10805-10806, 10808-10814, 10817-10818, 10821, 10823-10826, 10828-10837, 10839-10840, 10842-10845, 10848-10849, 10851, 10853-10855, 10858, 10860-10862, 10870, 10873, 10886-10888, 10890, 10892-10896, 10898-10911, 10913, 10915-10916, 10918, 10921-10928, 10930, 10933, 10937, 10939, 10941-10942, 10948, 10950-10957, 10959, 10962, 10964-10965, 10968, 10971, 10976-10982, 10984, 10986, 10990-10991, 10993, 10997, 10999, 11002, 11010-11015, 11019-11022, 11026, 11029, 11031-11039, 11042, 11046-11050, 11053-11054, 11056, 11059-11066, 11068, 11070-11075, 11080-11081, 11083, 11085-11086, 11089-11091, 11093, 11095-11098, 11100, 11102, 11104, 11107, 11112-11113, 11115, 11117, 11120, 11122-11125, 11128, 11130-11133, 11135-11136, 11139-11140, 11143-11145, 11148, 11150, 11154, 11156-11157, 11160-11163, 11165, 11167-11168, 11172-11173, 11175-11176, 11180-11185, 11188, 11190, 11193, 11195, 11197, 11199-11202, 11204-11206, 11208-11210, 11212, 11214, 11220-11227, 11229-11232, 11235-11249, 11251-11252, 11254-11257, 11259, 11262-11263, 11265,

11268-11274, 11277-11278, 11281-11286, 11294, 11299-11300, 11302, 11304-11306, 11310-11312, 11317-11321, 11323-11324, 11328-11329, 11337-11339, 11341, 11343, 11346, 11349-11353, 11356-11358, 11360-11361, 11365-11370, 11373, 11375-11380, 11383-11388, 11391, 11394-11396, 11398-11399, 11402-11406, 11408-11412, 11415, 11417-11420, 11422, 11424, 11429, 11433, 11436, 11440-11449, 11451-11453, 11456-11458, 11460, 11463-11464, 11466-11473, 11475-11476, 11478-11483, 11485-11494, 11498-11508, 11510, 11514, 11518-11519, 11521, 11523-11526, 11529-11536, 11542, 11546-11549, 11551, 11553-11560, 11566, 11568-11569, 11572-11574, 11576-11577, 11579-11581, 11583, 11585-11586, 11588-11595, 11598-11608, 11610, 11613-11625, 11629-11637, 11639, 11641-11643, 11647-11652, 11654-11655, 11658, 11660-11672, 11674-11676, 11679-11682, 11686-11689, 11691-11704, 11706, 11708-11710, 11712, 11716-11718, 11720, 11722-11723, 11725, 11727-11729, 11731-11734, 11738-11750, 11752, 11754-11755, 11757-11761, 11766-11767, 11769-11771, 11774-11777, 11780-11782, 11784-11787, 11789-11793, 11796, 11798, 11802, 11808, 11810, 11812-11815, 11817, 11820, 11822-11825, 11827-11828, 11830-11832, 11843-11844, 11846, 11848, 11850-11852, 11854-11857, 11861, 11864, 11871, 11873-11874, 11880-11883, 11885-11886, 11888-11892, 11896, 11898, 11900, 11905, 11908-11911, 11913-11919, 11922, 11928-11935, 11938-11942, 11947-11952, 11954-11955, 11957, 11959-11960, 11962, 11964, 11967, 11973, 11979-11984, 11987-11989, 11991, 11994, 11996-12007, 12009, 12011, 12013-12014, 12019-12022, 12024, 12026-12028, 12031-12033, 12035-12038, 12041, 12045-12049, 12051-12053, 12055-12056, 12058-12060, 12063-12068, 12071-12073, 12075-12077, 12080-12081, 12090-12092, 12097-12102, 12106-12107, 12109, 12111, 12113-12118, 12120-12121, 12124-12126, 12128-12129, 12132, 12134, 12137, 12139, 12141, 12143, 12145-12146, 12148-12154, 12159, 12165, 12167, 12170-12176, 12178-12179, 12181-12183, 12185, 12188, 12196-12200, 12203-12211, 12214-12221, 12223-12224, 12227-12237, 12239-12240, 12243-12244, 12248-12249, 12252-12253, 12255-12261, 12263-12267, 12269, 12273, 12278-12281, 12284-12285, 12287-12290, 12293, 12295-12296, 12298, 12300-12302, 12307, 12309-12315, 12317-12321, 12323, 12325-12326, 12328-12330, 12333, 12337, 12339-12342, 12344, 12346-12349, 12351, 12354-12355, 12357-12376, 12378-12381, 12386, 12390, 12392-12401, 12404-12405, 12409, 12411-12413, 12415-12419, 12421, 12423-12426, 12429-12432, 12434, 12436-12437, 12440-12443, 12445-12446, 12448-12450, 12452-12455, 12457-12459, 12461-12466, 12468, 12470-12472, 12474-12475, 12477, 12479-12482, 12485, 12488, 12491-12495, 12497, 12499-12500, 12503, 12505-12506, 12508, 12510-12512, 12516, 12519, 12528, 12530, 12532, 12534, 12538, 12542, 12545, 12554-12555, 12557-12561, 12564, 12567, 12570, 12573, 12575, 12577-12580, 12584-12586, 12588-12591, 12596, 12598-12603, 12607, 12609-12611, 12613-12614, 12616-12617, 12619, 12623-12624, 12626-12637, 12642, 12644, 12646-12650, 12656-12659, 12663-12666, 12668,

12671-12678, 12680, 12682-12684, 12686-12690, 12692-12699, 12701, 12703-12704, 12707, 12709-12710, 12712-12714, 12722-12723, 12725-12728, 12731, 12733, 12735, 12737-12738, 12740-12742, 12744-12746, 12748-12749, 12752-12754, 12756, 12758-12761, 12763-12764, 12767-12770, 12773-12774, 12776-12777, 12779-12782, 12784, 12786-12790, 12794-12807, 12810-12812, 12814-12816, 12819-12827, 12831, 12834-12837, 12839-12840, 12845, 12848, 12850, 12855, 12861, 12865, 12867-12868, 12870, 12872-12873, 12876-12883, 12885-12892, 12896-12898, 12900-12901, 12904-12910, 12912, 12914-12919, 12924, 12927, 12930-12938, 12940-12957, 12959, 12963-12968, 12970-12971, 12973-12976, 12978-12988, 12990-12996, 13000-13001, 13003-13006, 13010, 13012, 13014, 13016, 13018-13022, 13024-13026, 13028, 13030, 13032, 13034, 13036, 13038, 13040, 13042, 13046, 13048-13049, 13052-13053, 13055-13063, 13065-13068, 13071-13072, 13074, 13077, 13082-13087, 13091-13094, 13096-13098, 13100-13102, 13104, 13108-13109, 13111-13112, 13114-13115, 13117, 13124, 13126-13131, 13133-13138, 13140, 13142, 13144-13148, 13150, 13156-13157, 13160-13162, 13164-13166, 13168, 13170-13171, 13173-13174, 13176, 13178-13179, 13181-13182, 13185, 13188, 13191-13192, 13194, 13196-13198, 13200, 13203-13204, 13206-13211, 13216, 13219, 13223-13231, 13233-13238, 13240-13245, 13250-13266, 13269-13278, 13281, 13283-13284, 13288-13291, 13294, 13296-13301, 13304, 13306-13307, 13309-13311, 13313-13314, 13317-13320, 13322-13327, 13329-13330, 13332-13334, 13339-13340, 13343-13346, 13348-13353, 13356, 13358-13359, 13361, 13363-13365, 13367-13372, 13374-13378, 13380, 13382-13383, 13385-13386, 13388-13391, 13394-13395, 13397, 13399, 13401-13404, 13407-13409, 13411, 13413-13417, 13419, 13424-13425, 13428, 13430, 13432-13436, 13438, 13440, 13442, 13444-13446, 13448-13452, 13455-13456, 13458, 13460, 13462, 13465-13466, 13471, 13473-13474, 13480, 13483, 13485, 13491, 13493, 13497-13498, 13500-13502, 13504-13505, 13507, 13511-13513, 13515, 13519, 13521, 13523, 13528, 13533, 13535-13537, 13539-13546, 13548-13552, 13557-13562, 13565, 13567, 13571, 13573-13574, 13577-13582, 13584-13586, 13588-13589, 13592, 13597, 13599, 13602, 13604-13607, 13609, 13611, 13615, 13617, 13620, 13624, 13626-13628, 13630, 13634, 13636-13644, 13646-13648, 13650, 13652-13654, 13656-13657, 13659-13661, 13663, 13672, 13678-13680, 13682-13685, 13688-13694, 13702, 13707, 13709, 13711-13712, 13715, 13719-13720, 13725-13728, 13730, 13732-13738, 13740-13741, 13743-13744, 13749-13750, 13752, 13754, 13757, 13760, 13767-13772, 13774-13775, 13783, 13785, 13788, 13797, 13800-13804, 13806-13807, 13809-13810, 13812-13817, 13820-13823, 13825, 13828, 13830-13833, 13835, 13841, 13843, 13846-13852, 13855, 13857, 13859, 13863-13869, 13871-13872, 13874-13875, 13883-13885, 13887-13888, 13890-13893, 13895-13898, 13900-13901, 13907-13911, 13913, 13916, 13921-13922, 13924-13926, 13929-13930, 13932-13938, 13942-13943, 13945-13946, 13948, 13950, 13954, 13956-13958, 13961, 13966, 13968, 13970-13974, 13978-13979, 13981, 13983-13986,

13988-13993, 13995-13999, 14001, 14004-14005, 14008, 14015-14018, 14020-14021, 14027, 14029, 14031-14032, 14034, 14037-14038, 14042-14050, 14052-14053, 14055, 14059, 14061-14062, 14065-14067, 14070, 14072, 14074-14075, 14077, 14079, 14081-14082, 14084, 14088, 14091, 14093-14101, 14104-14106, 14109-14111, 14114-14123, 14125-14127, 14129, 14131-14134, 14136, 14138, 14140-14141, 14143-14144, 14146-14151, 14153-14154, 14157, 14160, 14162-14164, 14166-14168, 14172, 14174, 14178-14179, 14181-14182, 14184, 14186, 14189-14192, 14194, 14198-14199, 14201-14204, 14207, 14210, 14213, 14215-14217, 14221-14228, 14230-14232, 14235-14236, 14241-14242, 14244-14251, 14253-14260, 14262-14265, 14267, 14270, 14275, 14277-14284, 14286-14294, 14298-14299, 14302-14305, 14307, 14311-14316, 14318, 14327-14333, 14337-14340, 14342-14344, 14347, 14349, 14351-14356, 14359-14360, 14362, 14365-14366, 14371-14372, 14374-14376, 14378-14382, 14386-14388, 14390, 14392-14396, 14400-14411, 14413, 14415, 14418-14424, 14427, 14430-14431, 14433-14434, 14436-14438, 14440-14443, 14447, 14450, 14453, 14456-14458, 14460-14461, 14465, 14467, 14469-14470, 14472, 14475, 14478, 14480, 14483, 14486-14487, 14489, 14491, 14493-14499, 14502, 14504-14505, 14510-14511, 14515-14518, 14520, 14526-14529, 14531, 14533-14535, 14537-14540, 14542, 14546-14555, 14557-14558, 14560, 14563-14566, 14574-14577, 14579-14582, 14584-14590, 14593-14595, 14597, 14599-14600, 14602, 14604-14605, 14607, 14609-14610, 14612-14613, 14615-14623, 14625-14626, 14628-14632, 14634, 14636-14637, 14643-14652, 14654, 14658, 14660, 14665, 14668, 14670-14673, 14675-14679, 14681-14682, 14684, 14688, 14690, 14693, 14701-14702, 14704-14705, 14707-14708, 14711-14717, 14721-14723, 14725, 14727-14730, 14732, 14736-14739, 14742-14745, 14747-14748, 14752, 14754-14757, 14760-14762, 14764-14771, 14773, 14775-14785, 14788, 14792-14798, 14800, 14803, 14806, 14808-14810, 14812, 14814, 14816, 14818-14819, 14824-14831, 14833-14835, 14837, 14839, 14841-14844, 14846-14847, 14849-14855, 14857-14869, 14872-14874, 14876-14877, 14879-14881, 14883-14884, 14886-14888, 14890-14892, 14894-14895, 14900, 14902-14903, 14905, 14907, 14909, 14911-14915, 14917-14918, 14920-14934, 14941, 14943, 14945-14947, 14951-14952, 14954-14955, 14957-14961, 14963-14969, 14971-14973, 14976-14978, 14980, 14982, 14984-14992, 14994-14996, 14998-15001, 15005, 15009-15010, 15012, 15014-15015, 15017, 15019, 15021, 15024-15028, 15030-15033, 15035-15039, 15041-15042, 15044-15045, 15048, 15052, 15054, 15056-15061, 15065, 15068-15070, 15074-15080, 15083-15084, 15086-15091, 15095-15096, 15098, 15100-15101, 15104-15106, 15108-15122, 15124-15125, 15127-15128, 15130-15132, 15134, 15136-15139, 15141-15143, 15145-15149, 15151-15152, 15154-15158, 15161-15166, 15173-15174, 15176, 15179, 15181-15187, 15196-15199, 15201-15206, 15208, 15212-15214, 15216-15217, 15219-15222, 15225-15230, 15232-15233, 15235-15236, 15239, 15241-15244, 15247-15251, 15254-15256, 15260, 15262-15264, 15266-15267,

15271-15278, 15282-15285, 15287-15290, 15292-15299, 15303-15306, 15308, 15310-15314, 15318-15321, 15324-15326, 15329-15330, 15333-15336, 15338, 15340-15342, 15345-15346, 15348, 15350, 15354-15355, 15357-15361, 15363, 15365, 15376-15377, 15379-15383, 15385-15387, 15389-15395, 15400, 15402-15403, 15405-15412, 15416-15418, 15420, 15424-15427, 15431-15445, 15447-15449, 15452, 15455, 15457-15458, 15460-15461, 15464, 15466, 15468-15469, 15471-15472, 15474, 15476-15477, 15480, 15482-15483, 15487-15493, 15496-15499, 15501-15505, 15507-15511, 15513-15515, 15517-15518, 15520, 15523, 15526-15529, 15531-15535, 15537, 15539, 15543, 15548-15550, 15552, 15554, 15556-15559, 15563-15566, 15568-15570, 15572-15575, 15577-15580, 15582-15588, 15590-15594, 15598, 15601, 15603, 15605, 15607-15611, 15619-15626, 15628-15632, 15637, 15639-15641, 15643, 15645, 15647, 15649, 15651-15654, 15659-15667, 15669-15670, 15672, 15676-15678, 15680-15683, 15686-15687, 15690, 15692-15694, 15696-15701, 15704-15707, 15709-15710, 15713-15718, 15720, 15722, 15724, 15728-15737, 15739-15740, 15742-15743, 15746-15748, 15754-15755, 15761, 15763, 15765, 15769-15773, 15776-15777, 15780, 15782-15783, 15785-15792, 15794-15797, 15799, 15801-15802, 15804, 15806-15808, 15810-15813, 15815-15816, 15820, 15828, 15830-15839, 15842, 15845-15846, 15848, 15850-15852, 15854-15857, 15859-15869, 15872-15873, 15875-15877, 15879-15891, 15893-15894, 15896-15897, 15904, 15909-15911, 15913, 15916, 15919-15920, 15923-15924, 15931-15936, 15938-15941, 15943, 15945, 15947, 15949-15950, 15952, 15954, 15958, 15963-15964, 15968, 15970-15971, 15973, 15975-15976, 15978-15980, 15982-15983, 15986, 15990, 15992, 15995-15999, 16009, 16011-16019, 16022-16024, 16026-16027, 16029, 16031-16032, 16034, 16036, 16040-16043, 16045-16047, 16050, 16056-16057, 16059, 16061-16062, 16064, 16067, 16072, 16076-16077, 16080, 16082-16083, 16087, 16090-16094, 16096-16098, 16105-16106, 16109, 16111, 16117, 16119, 16121-16122, 16126-16128, 16131-16137, 16139-16140, 16147-16148, 16151-16159, 16162, 16167-16168, 16170, 16172, 16175-16176, 16178, 16180-16181, 16183-16185, 16190, 16192, 16194-16200, 16202, 16204-16205, 16207-16208, 16211-16215, 16217-16218, 16221, 16223-16226, 16228, 16230-16231, 16233, 16238, 16240-16244, 16248, 16250-16253, 16256-16259, 16262, 16264, 16268-16269, 16271-16272, 16274-16280, 16284-16290, 16292-16294, 16298-16299, 16302, 16305, 16307, 16309, 16311, 16313-16318, 16321-16324, 16326, 16328-16333, 16335-16336, 16338-16340, 16343, 16345, 16347-16353, 16355-16356, 16358-16362, 16364-16367, 16371-16374, 16377, 16379-16382, 16384, 16386, 16388-16396, 16398-16399, 16402-16403, 16406, 16408-16418, 16420-16423, 16426, 16429-16430, 16432-16433, 16435-16436, 16439-16440, 16442-16444, 16446-16447, 16449-16454, 16458-16460, 16462-16463, 16469-16471, 16473, 16475-16478, 16480-16481, 16483, 16485-16487, 16490-16492, 16495, 16497-16498, 16500-16501, 16504-16509, 16512-16517, 16520-16522, 16524-16525, 16527-16529, 16532, 16534,

16536-16538, 16540-16542, 16544-16548, 16550, 16552, 16555, 16559-16560, 16564, 16566, 16569-16579, 16583-16584, 16587-16591, 16593-16594, 16596, 16601-16604, 16609, 16613-16615, 16620, 16622-16630, 16632-16635, 16638, 16640, 16643-16644, 16646-16648, 16652-16653, 16655-16663, 16665-16666, 16668, 16672, 16674, 16676-16677, 16681-16683, 16686, 16689-16690, 16693, 16695-16696, 16699, 16702-16703, 16708, 16710-16712, 16714-16716, 16718, 16721-16722, 16724-16728, 16731, 16734, 16736-16738, 16740, 16742-16746, 16748, 16750, 16755, 16757-16758, 16760-16763, 16765-16766, 16768, 16771-16772, 16774-16776, 16780-16787, 16789, 16793-16795, 16797-16798, 16805-16811, 16813-16814, 16816, 16819-16820, 16824-16827, 16829, 16831-16832, 16834-16835, 16837, 16841-16844, 16846-16849, 16851-16852, 16855, 16857-16862, 16864, 16866, 16868-16869, 16872-16874, 16877-16878, 16883, 16886-16889, 16893-16896, 16898-16899, 16902-16911, 16913, 16919, 16924-16925, 16927-16928, 16931, 16937, 16939-16944, 16946-16949, 16951-16953, 16955-16956, 16960, 16965-16967, 16969-16971, 16973-16974, 16977, 16980-16986, 16988, 16992, 16994-16995, 16999-17002, 17005, 17009, 17011-17013, 17015-17018, 17020, 17023-17024, 17028-17029, 17031-17035, 17037, 17039-17043, 17046-17047, 17050-17052, 17054, 17056, 17058-17060, 17062-17067, 17069-17070, 17072-17073, 17075, 17078-17081, 17083-17097, 17099-17101, 17104-17107, 17109-17110, 17112-17117, 17119, 17123-17124, 17126-17132, 17134-17135, 17137-17143, 17145-17147, 17151-17154, 17156-17160, 17162-17164, 17166, 17168, 17170, 17172, 17175-17178, 17181-17184, 17186-17189, 17193-17201, 17203, 17206, 17210-17218, 17223-17228, 17230-17233, 17235-17236, 17238, 17240-17241, 17243, 17245-17247, 17249-17250, 17253, 17255-17256, 17258-17259, 17262, 17266, 17268-17271, 17273, 17275-17278, 17282, 17288-17289, 17291-17293, 17295, 17298-17299, 17301, 17303-17305, 17307-17309, 17311-17318, 17320-17326, 17329, 17331-17333, 17335, 17338, 17341-17344, 17346, 17348-17353, 17355-17358, 17361-17362, 17364, 17367-17368, 17370, 17372, 17374, 17378, 17382-17390, 17393-17395, 17397-17400, 17402-17410, 17412-17413, 17416, 17420-17422, 17425, 17427, 17429-17442, 17444-17445, 17447, 17449, 17451, 17453-17455, 17457-17461, 17463-17464, 17468-17471, 17474-17479, 17481-17482, 17484-17485, 17487-17489, 17491-17493, 17495-17507, 17510-17511, 17514, 17516, 17523-17526, 17530-17531, 17534-17535, 17537-17544, 17547, 17551, 17554-17556, 17559-17560, 17562-17566, 17568-17575, 17578, 17581, 17583, 17586, 17590-17591, 17593-17594, 17597, 17599, 17603-17604, 17606, 17608-17609, 17611-17612, 17614-17616, 17618-17620, 17622, 17627, 17629, 17631-17632, 17635, 17641-17645, 17649-17659, 17661-17663, 17669, 17671, 17673-17674, 17678, 17681, 17683-17686, 17690-17701, 17705, 17709, 17711-17713, 17715-17722, 17724-17728, 17730-17741, 17744-17749, 17752-17758, 17760-17761, 17763-17767, 17769, 17772, 17775-17778, 17780, 17782-17796, 17799-17801, 17803, 17807-17809, 17811-17816, 17818-17819, 17821-17822,

17825-17827, 17830-17831, 17833-17842, 17844-17845, 17847-17848, 17850-17851, 17853-17857, 17860-17861, 17863, 17866-17872, 17874-17879, 17881-17883, 17885, 17888, 17890-17891, 17893-17899, 17903-17908, 17910, 17912-17915, 17918, 17920-17924, 17926-17930, 17932, 17936-17939, 17941-17943, 17946-17947, 17949-17950, 17953-17957, 17961, 17964, 17968, 17972-17975, 17977-17979, 17981, 17984, 17988, 17991-17993, 17995, 17997, 18001-18003, 18005-18006, 18008-18011, 18013, 18015, 18017, 18020-18021, 18024-18026, 18033, 18035-18039, 18042-18044, 18046-18051, 18053-18058, 18060-18062, 18064-18066, 18069-18070, 18072-18085, 18092-18093, 18096, 18103-18105, 18107, 18110-18112, 18114, 18116, 18118, 18120-18121, 18124, 18126, 18128-18131, 18133-18139, 18141-18143, 18147-18149, 18154, 18158-18159, 18161, 18164-18167, 18169, 18174-18176, 18178-18179, 18181, 18183-18188, 18195, 18199, 18201-18203, 18207-18208, 18213, 18215-18217, 18224-18226, 18228-18229, 18231-18239, 18243-18244, 18247, 18249, 18251-18254, 18257-18260, 18263-18264, 18267-18269, 18273, 18275-18278, 18280-18281, 18284-18287, 18289, 18291, 18293-18299, 18301-18304, 18306-18308, 18311, 18313-18314, 18316-18326, 18328-18331, 18337, 18339-18345, 18351, 18353-18356, 18358-18365, 18367-18369, 18371-18375, 18383-18394, 18396, 18398, 18401-18403, 18406-18408, 18410, 18413, 18416-18417, 18420-18421, 18426-18427, 18430-18436, 18440-18443, 18446, 18449-18473, 18475, 18480, 18482-18484, 18486-18492, 18494-18498, 18502-18508, 18510, 18512-18514, 18516-18517, 18520-18521, 18524, 18527, 18531-18535, 18538-18545, 18548-18551, 18554, 18557-18562, 18565-18569, 18573, 18575-18578, 18580-18581, 18583, 18585-18590, 18592-18599, 18601, 18606, 18614, 18616, 18619-18620, 18623-18625, 18627, 18629, 18631-18638, 18640-18641, 18643-18644, 18648, 18650-18656, 18658, 18660-18664, 18666, 18669-18673, 18675-18679, 18683-18689, 18691-18692, 18697, 18700, 18702-18705, 18710-18712, 18715, 18717, 18720-18723, 18728-18729, 18732, 18734, 18736-18737, 18739-18741, 18744-18746, 18748, 18750-18752, 18755-18758, 18762-18764, 18766, 18768-18771, 18773, 18775-18776, 18778-18783, 18785, 18787-18789, 18791, 18793-18794, 18797-18801, 18803-18807, 18809-18812, 18814-18815, 18817-18818, 18822-18823, 18825-18827, 18829-18834, 18838-18839, 18841, 18843, 18847-18857, 18860, 18863, 18866-18867, 18869-18873, 18877, 18883, 18885, 18887, 18890, 18893-18898, 18900-18904, 18906, 18908, 18910, 18912-18922, 18925-18928, 18931-18933, 18935-18939, 18941-18943, 18945, 18947, 18949-18952, 18954-18956, 18958-18960, 18962, 18964, 18966-18968, 18971, 18974-18976, 18979-18980, 18982, 18984-18994, 18997-18999, 19001-19002, 19004-19007, 19011, 19013, 19015, 19017-19019, 19023, 19027-19038, 19040-19047, 19052-19057, 19059, 19066-19072, 19077, 19080-19081, 19084-19097, 19099-19100, 19102-19107, 19109, 19112-19116, 19118-19119, 19122-19125, 19128, 19130, 19132-19133, 19135, 19137, 19138, 19140-19143, 19146, 19148-19149, 19151-19157, 19159, 19165-19176, 19179, 19181-19182, 19184-19190,

19193, 19195, 19197-19200, 19202, 19204-19211, 19214-19216, 19218-19241, 19244, 19246-19250, 19252-19254, 19256, 19261-19262, 19264-19265, 19268-19271, 19273-19276, 19279, 19281-19290, 19292-19297, 19299, 19301-19308, 19310-19311, 19313-19317, 19319, 19321, 19324-19325, 19329-19332, 19334, 19339, 19343-19344, 19347-19350, 19352, 19354-19360, 19362, 19364, 19367-19370, 19373-19378, 19380, 19382-19384, 19387-19396, 19398, 19400, 19403-19404, 19406-19407, 19410-19411, 19414, 19416-19418, 19420-19421, 19423-19425, 19428, 19431-19432, 19434, 19439, 19441, 19445, 19447, 19449-19451, 19453, 19455, 19458, 19460-19462, 19465-19471, 19473-19475, 19478, 19480-19483, 19485-19488, 19490, 19492-19495, 19497-19501, 19503, 19506, 19507, 19509-19512, 19514-19516, 19518, 19520-19521, 19523, 19528-19534, 19537, 19539, 19542-19546, 19548-19550, 19553-19557, 19560-19561, 19563, 19565, 19568-19570, 19572-19573, 19576-19577, 19579, 19581, 19583-19586, 19591-19595, 19597-19600, 19602, 19605-19610, 19612, 19614-19616, 19618, 19620, 19622-19626, 19629-19633, 19636-19637, 19640, 19643, 19647-19651, 19653, 19661-19664, 19666, 19668, 19670, 19672, 19677, 19679-19682, 19684-19685, 19687-19689, 19691-19692, 19694-19696, 19698, 19701-19703, 19705-19709, 19712-19715, 19717-19721, 19723-19727, 19732-19733, 19735-19739, 19741, 19743-19749, 19751-19757, 19759, 19764-19766, 19769, 19771-19772, 19776, 19779-19780, 19782-19786, 19789-19793, 19795, 19797-19800, 19802-19806, 19808-19810, 19813-19816, 19818, 19820-19821, 19826-19835, 19837-19838, 19840, 19842, 19849-19854, 19856-19859, 19863, 19865, 19868-19871, 19873-19876, 19878, 19880-19886, 19888-19889, 19893-19896, 19899, 19903-19916, 19918, 19921-19923, 19926-19928, 19931, 19933-19934, 19936, 19939-19945, 19947-19948, 19952-19956, 19958-19963, 19965-19970, 19972-19975, 19977-19980, 19982-19984, 19986-19987, 19990-19991, 19994, 19996-19997, 20000, 20005-20009, 20012-20022, 20025-20026, 20033-20035, 20039, 20041, 20043-20045, 20047, 20049, 20051-20056, 20058-20062, 20066, 20068-20069, 20073-20081, 20084-20088, 20090-20097, 20099-20100, 20102-20104, 20110, 20112, 20115-20116, 20119-20120, 20128, 20132-20133, 20135-20137, 20139-20145, 20147, 20151-20152, 20154, 20158, 20160-20161, 20164-20165, 20167-20168, 20170-20175, 20178, 20181-20183, 20185-20186, 20188, 20190-20191, 20198, 20201, 20203-20210, 20213-20216, 20221-20224, 20226-20229, 20231-20236, 20239, 20241, 20244, 20247, 20249, 20251-20252, 20254-20255, 20257, 20260-20261, 20263-20267, 20271-20275, 20277-20278, 20282, 20285, 20293-20294, 20298-20299, 20306, 20308-20310, 20312-20315, 20317, 20320, 20326-20332, 20334, 20343-20345, 20347-20354, 20357, 20360-20362, 20365-20374, 20379-20389, 20393, 20395, 20397-20401, 20403-20405, 20408-20418, 20420-20426, 20428-20430, 20432-20433, 20435, 20437, 20439, 20441, 20443-20447, 20451-20454, 20456-20459, 20463, 20465-20466, 20477-20478, 20480-20484, 20486-20495, 20498-20499, 20501-20503, 20505-20506, 20509-20516, 20519-20520, 20522-20525, 20528-20535,

20537-20539, 20543-20544, 20549-20553, 20555-20556, 20559-20562, 20565, 20567, 20569-20571, 20573-20575, 20577-20580, 20582-20588, 20590-20596, 20599-20601, 20603, 20606, 20608, 20610-20613, 20615-20618, 20620-20622, 20626, 20628-20632, 20634-20638, 20640-20647, 20649-20653, 20655, 20657, 20661-20665, 20668-20671, 20673-20674, 20676-20681, 20687-20690, 20692-20693, 20695, 20697-20703, 20705-20706, 20709, 20711, 20713-20714, 20717-20719, 20721, 20725-20727, 20730-20747, 20750, 20754-20757, 20759-20760, 20764-20769, 20771, 20773-20776, 20778-20780, 20782, 20784-20786, 20788-20795, 20799-20801, 20803, 20805-20809, 20812-20816, 20818, 20820, 20823, 20825-20830, 20832-20834, 20836, 20840-20841, 20843-20844, 20846-20847, 20849-20852, 20854-20858, 20860, 20865-20866, 20868-20871, 20874, 20878, 20880-20881, 20883-20886, 20888-20892, 20894-20896, 20899-20900, 20902-20906, 20908-20909, 20916-20918, 20920, 20922-20931, 20933, 20935-20937, 20939, 20945, 20947-20968, 20970, 20972, 20974-20975, 20979-20984, 20986, 20988-20989, 20991-20992, 20994, 20996-20998, 21001, 21004, 21007-21009, 21011-21014, 21016-21018, 21020-21023, 21029, 21031, 21033, 21043-21048, 21064, 21066, 21069-21070, 21072-21073, 21077, 21079-21080, 21082-21083, 21085, 21087, 21090-21091, 21095-21096, 21102, 21107, 21110-21112, 21114, 21116, 21118-21121, 21123, 21126-21128, 21130-21131, 21133, 21135-21136, 21139, 21142-21143, 21145, 21148-21149, 21151, 21154-21155, 21157, 21163-21165, 21170-21171, 21174, 21176-21178, 21180-21181, 21183-21185, 21187-21194, 21196, 21200-21202, 21208, 21214, 21216-21221, 21223, 21227-21228, 21230, 21236, 21239-21249, 21253, 21255-21256, 21258-21259, 21261-21264, 21271-21272, 21274-21275, 21279, 21282-21285, 21292-21293, 21295-21299, 21301, 21305-21306, 21308-21310, 21314-21319, 21321, 21324-21326, 21328, 21330, 21332-21340, 21342-21345, 21348-21350, 21352, 21354, 21356-21365, 21367-21369, 21372-21375, 21377-21382, 21386-21392, 21396-21399, 21408-21417, 21422, 21424-21433, 21435, 21437, 21441, 21443-21444, 21446-21447, 21449-21451, 21454-21455, 21457, 21459-21464, 21466-21467, 21469, 21472-21476, 21482, 21484-21489, 21495-21496, 21498, 21503, 21506-21513, 21517-21519, 21523-21527, 21530, 21534-21536, 21540, 21542, 21544-21546, 21548, 21550-21556, 21558, 21560-21562, 21564-21567, 21569-21570, 21572-21579, 21581, 21583-21586, 21588-21592, 21595-21596, 21599, 21601-21602, 21604, 21606-21615, 21617-21622, 21625-21628, 21630-21633, 21636-21639, 21641, 21643-21644, 21649, 21651-21652, 21655-21659, 21661-21662, 21664-21669, 21671-21675, 21677-21678, 21681, 21683, 21685-21689, 21691-21693, 21698-21704, 21706-21707, 21709, 21711-21718, 21720, 21724-21730, 21732-21734, 21736-21738, 21740-21742, 21744, 21747-21748, 21751, 21753-21755, 21757, 21759, 21762-21766, 21768, 21772, 21774-21776, 21779, 21781-21785, 21788, 21791-21792, 21795, 21797-21801, 21804, 21806, 21810, 21814, 21817, 21820, 21824-21826, 21829-21831, 21833, 21835-21836, 21840-21844, 21858-21860, 21863-21867, 21873-21879,

21881-21882, 21884-21885, 21887, 21889-21890, 21894, 21897, 21899-21901, 21904, 21907, 21913, 21915-21919, 21926, 21931-21932, 21934-21936, 21939-21942, 21944-21945, 21947, 21949-21951, 21953-21955, 21957, 21961-21962, 21964-21972, 21975-21979, 21982, 21987-21990, 21992-21994, 21996-22005, 22007-22012, 22015, 22017, 22020, 22023-22024, 22026, 22030, 22035-22038, 22040, 22042, 22046-22047, 22049, 22052-22053, 22055-22056, 22058-22059, 22061-22064, 22069-22070, 22072-22077, 22079, 22081-22085, 22087-22089, 22091-22094, 22096-22101, 22103-22104, 22106-22107, 22109-22111, 22114-22116, 22120, 22122-22124, 22126, 22128-22129, 22131-22133, 22135, 22137-22138, 22140-22142, 22144-22149, 22151, 22153-22158, 22160, 22162-22163, 22170, 22173-22177, 22180-22181, 22183-22186, 22188-22194, 22196-22197, 22199-22200, 22202, 22204-22205, 22207-22208, 22210, 22212, 22214-22216, 22219-22229, 22231-22233, 22235-22239, 22241-22242, 22244-22246, 22248, 22251-22252, 22263, 22267, 22269, 22271-22277, 22280-22281, 22283-22285, 22288, 22290, 22292, 22294-22295, 22297-22301, 22303-22306, 22308-22322, 22324-22330, 22333-22339, 22341, 22343, 22348, 22350, 22353-22354, 22356, 22359, 22363-22368, 22370-22372, 22374-22381, 22383-22384, 22386-22387, 22389-22390, 22393, 22397, 22399-22400, 22403-22411, 22413-22415, 22420, 22424, 22429-22431, 22435, 22439, 22442, 22444, 22448, 22451-22452, 22454-22455, 22457, 22463, 22466, 22468, 22473, 22475, 22480, 22483-22488, 22490-22492, 22495-22496, 22498-22500, 22503-22512, 22514-22516, 22518, 22523, 22529-22533, 22539-22540, 22544-22545, 22548, 22550, 22553-22555, 22557, 22560, 22565-22567, 22569-22572, 22575-22576, 22578-22579, 22581-22582, 22584, 22586-22594, 22598-22605, 22607, 22609-22610, 22612-22614, 22616-22617, 22620-22624, 22626-22627, 22630, 22632, 22634-22635, 22638-22639, 22642, 22646-22650, 22652-22659, 22661, 22663-22664, 22666-22667, 22669-22670, 22673, 22677-22678, 22680, 22682, 22684-22693, 22695-22696, 22699-22702, 22704-22705, 22707, 22709-22714, 22716-22717, 22720-22723, 22725-22728, 22730-22733, 22735, 22737, 22739-22742, 22744-22746, 22749-22751, 22754, 22756, 22759-22761, 22763-22766, 22769-22782, 22785, 22788-22791, 22793-22797, 22799-22801, 22805-22806, 22808-22809, 22811-22813, 22816-22819, 22821, 22823-22828, 22830-22832, 22836-22839, 22842-22843, 22846-22848, 22850-22855, 22857-22865, 22868, 22871-22881, 22884-22887, 22890, 22892, 22894, 22896-22904, 22909, 22912-22915, 22917-22919, 22921-22923, 22926-22932, 22935-22938, 22940-22941, 22943, 22946-22948, 22955-22957, 22961, 22963, 22965, 22967-22969, 22971-22975, 22978, 22981, 22983-22986, 22988, 22990-23002, 23005-23006, 23008-23018, 23021-23022, 23024-23025, 23027, 23030, 23036-23038, 23040-23043, 23046-23047, 23049-23055, 23057-23058, 23060-23062, 23064-23068, 23070, 23072, 23074, 23076, 23080-23082, 23086-23092, 23097, 23100, 23104-23106, 23108-23114, 23116-23117, 23119-23123, 23125-23127, 23129-23130, 23134-23136, 23138, 23144-23146, 23148, 23163, 23165-23166, 23168, 23170-23174,

23178-23181, 23184-23186, 23188-23197, 23199, 23201, 23204-23205, 23207, 23209-23210, 23213-23214, 23219-23222, 23224-23228, 23232-23235, 23237-23238, 23240-23242, 23246, 23249-23252, 23254-23256, 23262, 23265-23268, 23271, 23281, 23283-23289, 23291, 23293, 23295, 23297, 23299-23300, 23303, 23305, 23308-23310, 23312-23317, 23321-23334, 23336-23337, 23340-23343, 23345-23349, 23351-23352, 23356-23358, 23360, 23362, 23364-23366, 23370, 23373-23382, 23384-23387, 23389, 23391-23392, 23397, 23399, 23402, 23404-23405, 23407, 23409, 23411, 23413-23414, 23418-23419, 23421, 23423-23426, 23428-23434, 23436-23440, 23444-23447, 23450, 23453-23457, 23459, 23462-23465, 23469-23470, 23473-23478, 23480, 23482-23483, 23485-23488, 23490-23491, 23495, 23499-23500, 23503-23510, 23512-23513, 23515-23523, 23525, 23527, 23529, 23531-23533, 23535-23536, 23538, 23543, 23547-23558, 23561-23564, 23567, 23570, 23572-23579, 23581-23584, 23588, 23590-23597, 23599-23600, 23603-23604, 23607, 23610, 23612-23614, 23616-23619, 23621-23627, 23629, 23634-23637, 23641-23643, 23645, 23647-23648, 23655-23656, 23658-23660, 23662-23663, 23665-23667, 23669, 23671, 23673-23674, 23677-23678, 23680-23684, 23686-23688, 23691-23695, 23698, 23701-23702, 23704-23710, 23712-23719, 23724, 23727-23730, 23733, 23735-23737, 23739-23747, 23749, 23752-23763, 23765-23768, 23771, 23773-23774, 23776-23784, 23786-23788, 23791, 23794-23797, 23799, 23801, 23804, 23807-23816, 23819, 23821-23823, 23825-23827, 23831-23833, 23837-23841, 23844-23849, 23851, 23853, 23856, 23858-23859, 23861, 23864, 23867-23870, 23872-23875, 23878, 23880, 23884-23885, 23888, 23891-23893, 23895-23896, 23898, 23900-23902, 23905-23910, 23913, 23915-23918, 23922-23926, 23932-23934, 23936, 23938-23939, 23942-23944, 23946, 23950-23952, 23955-23957, 23959-23961, 23963-23965, 23967-23968, 23971-23977, 23979, 23982-23985, 23987-23988, 23990-24006, 24010-24011, 24016-24019, 24021, 24024-24025, 24029-24039, 24041-24063, 24065, 24068, 24070, 24072-24073, 24075-24077, 24080, 24082-24089, 24091-24096, 24098-24099, 24101-24102, 24107, 24109-24112, 24114, 24116-24117, 24119, 24122, 24124-24125, 24127-24128, 24136-24140, 24143, 24145-24146, 24150-24151, 24153-24154, 24156-24159, 24161-24162, 24164-24167, 24170-24171, 24175-24182, 24184, 24186, 24188-24189, 24191-24196, 24198-24199, 24202, 24204-24205, 24207, 24209-24210, 24212, 24217-24218, 24221-24226, 24228-24229, 24231-24232, 24234, 24236-24240, 24242-24244, 24246-24250, 24254, 24256, 24258-24264, 24266-24269, 24271-24273, 24275, 24277, 24279, 24281, 24283, 24286-24288, 24290-24293, 24295-24296, 24298-24303, 24306, 24308, 24310, 24322-24325, 24328-24334, 24336, 24338, 24342-24343, 24348, 24350, 24362, 24364, 24366, 24368, 24370-24375, 24377-24378, 24382, 24386, 24388-24394, 24397-24399, 24401-24404, 24406-24412, 24414-24415, 24419, 24422-24423, 24426, 24431, 24433-24434, 24436, 24440-24443, 24447-24449, 24452-24459, 24461-24465, 24467-24472, 24474, 24476-24477, 24479-24480, 24484-24488, 24491-24495,

24497-24509, 24512, 24514-24519, 24522, 24525-24528, 24530-24534, 24536, 24538-24539, 24542-24543, 24545, 24547-24550, 24552, 24554-24557, 24559-24560, 24562-24565, 24569-24571, 24573, 24575-24577, 24580, 24582, 24585, 24587-24589, 24595, 24597, 24600, 24602, 24604-24605, 24607-24610, 24612-24613, 24616, 24619, 24621-24626, 24629-24631, 24635-24638, 24641-24645, 24647-24649, 24651, 24655, 24660, 24662-24663, 24667-24669, 24671-24673, 24675, 24677-24682, 24686, 24688-24689, 24691-24692, 24695-24697, 24699-24702, 24705-24706, 24709-24714, 24718-24721, 24723-24724, 24729-24730, 24732-24734, 24737-24739, 24741-24742, 24746-24747, 24749-24750, 24752-24754, 24756-24758, 24760-24765, 24767-24771, 24773-24776, 24779, 24781-24783, 24785, 24789-24791, 24794, 24797-24800, 24802-24803, 24805-24811, 24813, 24815, 24817-24821, 24824-24825, 24827, 24829, 24831-24833, 24836-24845, 24849-24851, 24855, 24857, 24859-24860, 24863-24867, 24870-24879, 24881-24883, 24885-24886, 24888-24897, 24899-24900, 24902-24907, 24910-24912, 24914, 24916-24917, 24919-24921, 24923, 24926, 24929-24936, 24940-24946, 24950-24954, 24956-24959, 24965-24966, 24968-24969, 24971, 24975-24976, 24978-24979, 24981-24982, 24984-24987, 24993, 24995-24996, 24999, 25002, 25004, 25008-25010, 25012, 25014, 25016, 25019-25023, 25027, 25029, 25031, 25033, 25035-25039, 25041-25045, 25047-25052, 25055-25056, 25058, 25061-25068, 25070, 25072-25078, 25080-25082, 25084, 25086, 25088, 25090, 25092, 25094-25095, 25099-25100, 25102-25103, 25106-25110, 25112, 25114-25117, 25119-25123, 25125, 25129-25132, 25134-25135, 25137-25146, 25148-25155, 25158, 25165, 25167, 25170-25173, 25175-25179, 25181-25190, 25192-25193, 25196-25198, 25200, 25202, 25206-25212, 25216, 25218-25219, 25222, 25230, 25232, 25235, 25239, 25242-25246, 25248-25251, 25253-25254, 25259-25260, 25262-25265, 25267-25268, 25271, 25274-25281, 25283-25299, 25302-25303, 25305-25311, 25313-25314, 25316-25318, 25324, 25331, 25339, 25341, 25343-25347, 25350, 25352-25354, 25358, 25360, 25363, 25366, 25370-25371, 25373, 25378-25382, 25392, 25394, 25397-25399, 25404, 25407-25412, 25414, 25419, 25421-25422, 25425, 25427-25432, 25437-25438, 25441-25443, 25445-25447, 25450-25452, 25455-25457, 25460, 25463-25468, 25470-25471, 25474-25476, 25478-25479, 25481-25487, 25489-25491, 25493, 25497-25501, 25503-25508, 25510, 25515-25517, 25519-25520, 25525-25534, 25537, 25539-25546, 25549, 25551, 25554-25555, 25558-25559, 25561-25562, 25564, 25566-25568, 25572-25574, 25576-25578, 25580-25583, 25585-25586, 25588-25589, 25594-25595, 25598, 25600-25601, 25607-25609, 25612-25613, 25615, 25618-25629, 25635-25637, 25639-25646, 25649-25661, 25664, 25669-25670, 25672, 25676, 25678-25682, 25684, 25688-25696, 25699-25700, 25702, 25705-25706, 25708-25710, 25714-25721, 25724, 25726, 25728-25730, 25732, 25734-25735, 25737-25739, 25742-25743, 25745-25750, 25752, 25754-25756, 25758-25763, 25766-25767, 25772-25773, 25780-25782, 25785-25787, 25789, 25792-25800, 25802, 25804,

25810-25812, 25814-25821, 25823, 25826, 25828, 25832-25833, 25835-25839, 25841, 25845-25846, 25852, 25855-25856, 25859-25860, 25867, 25869-25875, 25878, 25880-25882, 25885-25886, 25888-25890, 25892, 25899-25901, 25903-25904, 25909-25911, 25913-25916, 25920, 25922, 25928-25936, 25939-25940, 25942-25943, 25945-25946, 25950-25955, 25957-25959, 25970, 25975, 25977-25978, 25980-25982, 25984-25985, 25987-25988, 25993-25995, 25997-25998, 26005-26006, 26008-26009, 26013-26014, 26016-26020, 26022-26027, 26030, 26032, 26035-26036, 26038-26039, 26042-26047, 26049-26050, 26052-26054, 26056-26064, 26069, 26071, 26073-26078, 26085, 26087, 26089-26092, 26095-26096, 26100-26103, 26105-26106, 26108-26111, 26113, 26115, 26117, 26120-26121, 26124, 26128-26133, 26135-26137, 26143, 26149-26150, 26152-26153, 26157-26160, 26162, 26164, 26166-26168, 26172, 26176-26178, 26180-26182, 26184, 26188, 26190-26191, 26193-26195, 26197, 26201-26202, 26207, 26209-26211, 26213-26215, 26217-26218, 26220-26221, 26223, 26225-26226, 26229-26231, 26236, 26240-26242, 26244-26245, 26247-26248, 26250-26251, 26253-26255, 26259, 26265-26266, 26268, 26272-26274, 26278-26279, 26282, 26285, 26291-26292, 26294-26297, 26299-26300, 26303-26307, 26310-26315, 26319-26324, 26329, 26331-26333, 26337, 26340-26341, 26343, 26346-26351, 26354, 26356-26357, 26359-26361, 26363-26367, 26370, 26372, 26374-26383, 26385-26387, 26389, 26391-26392, 26395, 26397-26400, 26402-26408, 26411-26412, 26414, 26417-26420, 26422-26430, 26434-26435, 26438-26443, 26445-26447, 26449, 26451, 26454, 26456, 26458, 26460, 26465-26466, 26469, 26474-26475, 26479-26480, 26487-26488, 26491-26493, 26496-26501, 26503, 26505-26508, 26510, 26512-26514, 26518-26519, 26521-26522, 26524, 26526, 26529, 26531-26533, 26535-26536, 26538-26539, 26541-26542, 26544-26545, 26552, 26560, 26562, 26564, 26570-26571, 26573, 26575-26588, 26590-26591, 26594-26602, 26604-26605, 26607-26608, 26610-26614, 26625, 26627, 26632-26633, 26637, 26641-26643, 26645-26646, 26648-26649, 26651, 26653, 26656-26663, 26666-26667, 26669-26670, 26672-26673, 26675, 26684-26686, 26690-26692, 26703-26704, 26707, 26709-26712, 26714-26722, 26727, 26730, 26732, 26734-26737, 26739-26742, 26745-26748, 26752-26754, 26757-26760, 26772-26773, 26777, 26779, 26782, 26787, 26790, 26795-26800, 26805, 26807-26808, 26810-26812, 26815, 26817, 26819, 26821, 26823-26826, 26830-26832, 26838-26843, 26845, 26847, 26852, 26854-26856, 26858-26861, 26868, 26870-26872, 26874, 26876-26877, 26880, 26885, 26891-26892, 26895, 26898-26905, 26908-26909, 26923-26926, 26928-26929, 26932-26933, 26935-26937, 26939-26940, 26942, 26945, 26953, 26955-26960, 26963-26974, 26978, 26980-26981, 26984-26987, 26989-26990, 26992, 26994-26996, 26999-27000, 27002, 27006-27009, 27011-27012, 27014, 27017, 27020, 27025-27032, 27034, 27036-27037, 27039, 27041-27042, 27044-27046, 27048-27050, 27052-27053, 27055, 27057, 27059-27065, 27067-27074, 27076-27080, 27082-27084, 27086, 27088-27094, 27097-27099, 27102-27112, 27114-27116,

27119-27120, 27122-27130, 27132, 27134-27139, 27141-27143, 27146, 27149-27160, 27162-27163, 27165-27167, 27169-27174, 27177-27183, 27185-27193, 27197-27199, 27201, 27203-27205, 27207, 27209-27212, 27216-27217, 27222-27223, 27226, 27228, 27230, 27232, 27236, 27238-27241, 27243, 27246-27249, 27251-27252, 27254-27256, 27258-27263, 27265-27266, 27268, 27271-27272, 27278, 27281-27284, 27286-27287, 27289, 27291-27293, 27295-27305, 27307-27309, 27311-27313, 27316-27324, 27327, 27331-27337, 27340-27342, 27344, 27346, 27349-27351, 27357, 27359, 27361-27365, 27369-27370, 27372-27373, 27376, 27380, 27382-27384, 27386-27388, 27392-27393, 27398, 27400-27402, 27405, 27407-27409, 27411, 27413, 27415, 27417, 27420, 27426, 27429-27431, 27433-27441, 27444-27445, 27449, 27452, 27454-27455, 27458, 27460, 27464, 27466, 27468-27469, 27471, 27475, 27477-27478, 27485, 27487-27490, 27497, 27502, 27504-27506, 27508-27511, 27513-27515, 27517-27519, 27521-27523, 27525, 27527-27530, 27532-27535, 27540-27550, 27552-27558, 27562-27568, 27570-27574, 27578-27580, 27582-27583, 27589-27594, 27598, 27600-27601, 27603-27607, 27611-27612, 27614, 27616-27617, 27619, 27622-27626, 27628-27636, 27640-27646, 27648-27650, 27654, 27658-27659, 27661, 27667, 27671-27673, 27676-27681, 27683-27684, 27686-27687, 27689, 27692-27693, 27697, 27699-27700, 27702-27706, 27708, 27710, 27713-27718, 27720, 27722-27724, 27726-27728, 27730-27732, 27736-27737, 27739-27742, 27746-27747, 27749-27751, 27753-27755, 27758-27759, 27761, 27763-27765, 27767-27768, 27771, 27773-27774, 27776-27782, 27784-27785, 27788, 27793-27795, 27797-27800, 27802, 27804-27806, 27808-27809, 27811, 27813-27817, 27819, 27821, 27823-27827, 27834-27836, 27839-27840, 27842-27844, 27846-27853, 27855-27856, 27858-27859, 27865, 27867, 27869, 27872, 27878, 27882-27883, 27885, 27888-27893, 27896, 27902-27906, 27910, 27913-27914, 27918, 27920, 27922-27925, 27928-27937, 27941, 27944, 27946, 27952-27958, 27960, 27964, 27968-27972, 27975, 27981, 27983-27990, 27992, 27996-27998, 28000-28002, 28004, 28006-28014, 28017-28018, 28020-28022, 28024-28025, 28028-28031, 28033-28034, 28036, 28038, 28040-28048, 28050-28052, 28056-28058, 28061-28063, 28065-28066, 28073-28074, 28076, 28078, 28082-28083, 28085-28088, 28092-28094, 28096-28098, 28101-28105, 28107, 28109, 28116-28117, 28120-28124, 28129, 28132, 28135-28136, 28139-28140, 28142-28143, 28145-28151, 28153-28155, 28161, 28163-28167, 28173, 28175-28179, 28181, 28188-28192, 28194, 28200-28201, 28206, 28208, 28210-28211, 28216, 28222, 28224-28226, 28228, 28230-28233, 28235-28236, 28240-28241, 28244, 28247-28249, 28251, 28253, 28255-28256, 28259-28262, 28265-28266, 28268, 28271-28274, 28276, 28278-28280, 28282-28283, 28285-28286, 28288-28293, 28296-28297, 28299-28300, 28304-28307, 28311, 28313, 28315-28321, 28323-28324, 28326-28329, 28331-28337, 28340, 28342-28343, 28346-28350, 28352, 28362-28366, 28369, 28371-28375, 28379, 28382-28383, 28386, 28389, 28392-28394, 28396-28400, 28402-28403, 28406-28407, 28409, 28412-28415, 28417, 28419-28422, 28425-28427,

28429-28431, 28433, 28435, 28438-28440, 28442-28443, 28445, 28447, 28450-28453, 28455, 28457-28462, 28465-28467, 28469-28474, 28477-28478, 28481-28482, 28484-28485, 28487, 28490-28494, 28496-28501, 28503, 28505-28515, 28517-28519, 28521-28522, 28525, 28527-28533, 28535, 28538-28546, 28549-28550, 28552-28554, 28556-28557, 28561-28563, 28566-28568, 28570-28579, 28581, 28583-28586, 28588-28595, 28598, 28601-28602, 28607, 28610-28619, 28621-28632, 28634, 28636, 28638, 28642, 28645-28648, 28650-28653, 28657-28658, 28660, 28662-28663, 28665, 28667-28673, 28675-28684, 28687, 28691, 28693-28699, 28704-28706, 28708, 28711-28713, 28716-28719, 28722, 28725, 28731-28734, 28736-28737, 28739-28740, 28742-28746, 28749-28759, 28761-28767, 28769, 28771-28774, 28777-28781, 28783-28784, 28792, 28798-28800, 28802-28806, 28808-28813, 28815, 28817, 28819-28821, 28823, 28826-28838, 28840, 28842-28849, 28851-28853, 28855-28859, 28861, 28865-28872, 28875, 28877-28883, 28885-28887, 28889-28893, 28896, 28898, 28901-28904, 28906, 28910-28911, 28913-28915, 28917, 28921-28927, 28931, 28937, 28943-28944, 28946-28949, 28951, 28953-28954, 28958-28959, 28961, 28966, 28968-28971, 28973-28975, 28979-28981, 28983-28984, 28988-28989, 28991, 28995, 28997-29003, 29006, 29008, 29010-29020, 29022, 29024-29025, 29027-29028, 29030-29033, 29040-29041, 29047-29055, 29057-29064, 29067, 29070-29071, 29075, 29077, 29079-29085, 29087-29091, 29093-29095, 29098, 29100, 29103, 29106, 29108-29109, 29111-29113, 29116, 29118, 29120, 29122-29125, 29127-29128, 29130-29131, 29133-29135, 29137, 29140, 29142, 29145, 29147-29149, 29151, 29153-29157, 29159-29161, 29164-29165, 29170-29171, 29173-29176, 29178, 29181, 29183-29188, 29190, 29193-29194, 29196-29201, 29203-29204, 29206-29208, 29210-29217, 29219-29222, 29224-29235, 29237-29240, 29242-29243, 29245-29247, 29249, 29251, 29255-29260, 29272, 29274-29276, 29278-29280, 29282-29287, 29290, 29294-29300, 29302-29305, 29307-29312, 29314, 29317-29319, 29321-29322, 29324-29328, 29330-29331, 29335-29336, 29338-29339, 29341-29349, 29353-29356, 29359, 29361-29364, 29366, 29370, 29373-29376, 29378-29379, 29384-29388, 29390-29391, 29394-29395, 29399-29403, 29407-29408, 29410-29412, 29416, 29418-29421, 29423, 29426, 29428, 29430-29433, 29435-29437, 29441, 29445-29448, 29450, 29453-29456, 29458-29459, 29463, 29465-29467, 29469, 29471-29473, 29476-29477, 29479-29483, 29485, 29489-29490, 29492-29495, 29497-29501, 29503, 29505-29509, 29511-29516, 29520-29529, 29531, 29533, 29535-29539, 29541, 29546, 29548-29551, 29553-29559, 29561, 29565, 29567-29568, 29571, 29573-29576, 29582-29586, 29588, 29590-29596, 29599-29600, 29605-29607, 29611-29613, 29616-29619, 29622, 29624, 29627-29628, 29631-29635, 29639-29641, 29646, 29648, 29650-29655, 29657-29659, 29661, 29665-29666, 29670-29671, 29673-29674, 29676, 29678-29681, 29683-29687, 29691, 29693, 29695, 29697-29698, 29700, 29702-29706, 29708-29713, 29715-29716, 29719-29723, 29726-29729, 29731, 29733-29735, 29740,

29745-29753, 29755-29756, 29758, 29761, 29763, 29765-29773, 29776, 29778-29780, 29782, 29784, 29788, 29790-29791, 29793-29797, 29799-29803, 29805, 29808-29821, 29823-29824, 29826-29832, 29835-29836, 29838, 29841, 29844, 29846, 29848-29850, 29852-29854, 29856, 29858-29859, 29861-29864, 29866-29868, 29870, 29872, 29874, 29876, 29879-29881, 29884-29890, 29892-29896, 29898-29903, 29908-29909, 29913-29914, 29916-29924, 29926-29928, 29935-29939, 29941-29953, 29956, 29961-29962, 29964-29965, 29967-29971, 29973, 29976-29978, 29982-29983, 29985-29986, 29988-29992, 29996, 30003-30006, 30008-30010, 30013, 30019-30028, 30031, 30033-30035, 30038-30039, 30041-30042, 30044, 30046-30051, 30053-30058, 30060, 30063, 30065, 30070, 30072-30079, 30081-30084, 30087-30090, 30092, 30094, 30096-30097, 30100, 30104, 30106-30111, 30114, 30118-30123, 30128-30132, 30136-30146, 30149-30150, 30155, 30157-30159, 30161-30172, 30175, 30177, 30180, 30186-30193, 30196-30197, 30201-30203, 30205-30207, 30210, 30212-30217, 30220-30224, 30226, 30228, 30230, 30232-30234, 30239, 30241-30245, 30248, 30253-30260, 30262, 30265-30267, 30270-30272, 30274, 30278, 30284-30285, 30287-30289, 30291-30292, 30294, 30301-30309, 30311-30314, 30316, 30319, 30322, 30324-30326, 30329-30331, 30334-30335, 30337-30338, 30340-30349, 30351-30352, 30355-30358, 30361-30364, 30368-30370, 30372-30373, 30376-30377, 30379-30380, 30383-30384, 30386-30387, 30389-30391, 30396-30404, 30407, 30409, 30412, 30423-30426, 30434-30435, 30438, 30440, 30442, 30445, 30448-30449, 30451-30452, 30454-30455, 30457-30458, 30460-30466, 30469-30478, 30480, 30482-30483, 30485-30486, 30488-30490, 30493-30495, 30499, 30501-30506, 30508-30510, 30512-30513, 30515, 30520-30529, 30531-30535, 30538, 30540-30542, 30544-30547, 30550-30551, 30553-30557, 30563-30571, 30573-30576, 30581-30582, 30584-30585, 30591, 30596, 30598-30599, 30603-30607, 30609, 30612-30620, 30624-30625, 30628-30631, 30633-30635, 30640, 30642-30658, 30660, 30663, 30666-30667, 30669, 30671-30682, 30684, 30687, 30690, 30692, 30699-30700, 30702-30704, 30706-30716, 30718-30720, 30722-30724, 30726-30729, 30731-30736, 30738, 30740-30741, 30743, 30745-30746, 30749-30751, 30754, 30758, 30760-30761, 30763, 30765, 30767, 30769, 30773, 30775, 30780-30784, 30786-30788, 30793, 30796, 30798-30799, 30801, 30803-30804, 30806, 30809-30811, 30815, 30819-30820, 30822-30824, 30826, 30831-30832, 30837-30838, 30840-30841, 30847-30852, 30854, 30857-30861, 30863, 30866-30867, 30870, 30872-30882, 30884-30885, 30887-30888, 30892, 30894-30895, 30897, 30899-30906, 30908, 30912, 30914-30917, 30919, 30921-30927, 30929, 30934-30937, 30940, 30943, 30945-30949, 30951-30953, 30955-30956, 30960, 30965, 30973-30976, 30978-30981, 30984, 30989, 30991, 30995-31004, 31007-31008, 31010-31012, 31014-31015, 31020, 31022-31023, 31025, 31027-31029, 31031-31035, 31043, 31045-31048, 31054-31055, 31057, 31059, 31062, 31064-31067, 31072, 31074-31076, 31078, 31080, 31084-31088, 31090, 31093-31095, 31098, 31100-31101,

31103-31107, 31109, 31111-31113, 31115-31116, 31119-31123, 31126, 31130, 31132, 31135, 31137-31142, 31145-31146, 31148, 31150-31159, 31161-31168, 31170-31172, 31174-31176, 31179-31185, 31187-31190, 31192-31194, 31196, 31199-31200, 31202-31205, 31208-31218, 31220, 31222-31232, 31234-31235, 31237, 31239-31241, 31244-31251, 31253-31254, 31256-31257, 31259-31260, 31263, 31272-31273, 31276-31277, 31280, 31283, 31286-31291, 31294, 31297-31299, 31301-31303, 31305, 31307, 31309-31311, 31313-31315, 31321-31324, 31327-31331, 31334, 31336-31338, 31340, 31342-31343, 31347, 31351-31353, 31355-31360, 31362-31363, 31365-31375, 31384, 31386-31387, 31389-31390, 31393-31394, 31396-31397, 31399-31401, 31403, 31405-31406, 31409, 31411-31412, 31414, 31416, 31418-31419, 31425-31430, 31433-31441, 31443, 31445, 31447, 31449-31450, 31454, 31458-31459, 31461-31468, 31471, 31475, 31477-31484, 31487, 31489, 31492, 31494-31497, 31500, 31502-31503, 31506-31510, 31513, 31516-31519, 31521-31527, 31529-31530, 31532-31533, 31536-31537, 31539-31540, 31543-31546, 31548-31551, 31554, 31556-31562, 31564-31568, 31570, 31572-31579, 31581, 31584, 31586-31588, 31590, 31592-31594, 31596-31599, 31603-31606, 31610, 31612, 31614, 31616-31617, 31619-31620, 31622-31626, 31629-31630, 31634, 31636-31637, 31639-31640, 31643-31644, 31646-31647, 31649, 31651, 31654, 31657-31659, 31662-31663, 31665, 31670-31672, 31676-31677, 31679-31680, 31683, 31686-31692, 31695-31699, 31701, 31703-31707, 31711, 31713-31716, 31718, 31720-31724, 31726, 31729-31731, 31734, 31737, 31740-31741, 31746-31747, 31749-31751, 31753, 31755-31756, 31758, 31763, 31772-31775, 31777-31778, 31780-31784, 31789, 31791-31798, 31800-31801, 31803, 31806-31811, 31813-31814, 31816-31817, 31819, 31821-31825, 31827, 31830-31832, 31834-31836, 31838, 31841, 31844, 31846-31849, 31851-31857, 31860, 31862-31863, 31865, 31869-31870, 31872, 31874, 31876, 31879, 31882-31884, 31886, 31888, 31890, 31892, 31894-31896, 31898, 31900-31901, 31903, 31906-31907, 31909-31910, 31913-31917, 31928, 31930, 31932-31934, 31936-31937, 31942, 31944-31946, 31949, 31951, 31953, 31955-31956, 31958, 31960, 31962, 31964, 31969-31970, 31974, 31976-31978, 31980-31981, 31984-31985, 31987-31989, 31991-31995, 31999, 32004, 32010-32011, 32013, 32016-32028, 32030, 32032, 32034-32041, 32043-32044, 32046-32048, 32050-32051, 32053, 32057, 32059, 32061-32062, 32064, 32068, 32072, 32074, 32077, 32080, 32082-32083, 32087, 32089, 32091-32093, 32095-32096, 32098, 32100, 32102, 32105, 32107, 32110-32112, 32119-32120, 32122-32125, 32127-32133, 32135-32137, 32139, 32141-32145, 32149-32152, 32154-32157, 32159-32162, 32164, 32166-32170, 32172-32176, 32179-32193, 32197, 32199, 32201-32203, 32205, 32207-32210, 32213, 32215, 32220, 32222-32228, 32230, 32232-32233, 32235, 32237-32241, 32243-32245, 32247, 32250-32251, 32253, 32255-32257, 32260, 32262-32263, 32265-32268, 32270-32273, 32275, 32277, 32279-32286, 32288-32294, 32297, 32299-32301, 32305-32308, 32310, 32312, 32316-32321, 32323, 32326,

32328-32333, 32335-32337, 32339-32340, 32343-32345, 32347-32348, 32355-32356, 32358-32363, 32366, 32369-32375, 32379, 32383, 32385, 32390, 32395-32402, 32404, 32406-32407, 32410-32411, 32414, 32418-32419, 32421, 32423, 32425, 32427-32430, 32438, 32441-32442, 32445-32446, 32449-32450, 32452, 32455-32469, 32471-32473, 32475-32477, 32479-32480, 32482-32483, 32485, 32489, 32492-32493, 32495-32496, 32498-32499, 32503-32509, 32512-32514, 32520-32521, 32529-32539, 32541-32543, 32547-32551, 32554, 32558, 32560-32561, 32564, 32566-32567, 32570, 32572, 32574-32576, 32579-32584, 32586-32589, 32592-32594, 32596, 32599-32601, 32604, 32606-32609, 32611-32616, 32619-32620, 32623-32625, 32629-32633, 32636-32643, 32646-32649, 32651, 32656-32662, 32664, 32668, 32670-32671, 32674, 32678-32680, 32683-32685, 32691-32693, 32696-32697, 32699, 32704-32708, 32711-32720, 32723, 32725-32726, 32728-32729, 32731-32735, 32737-32738, 32740, 32744, 32747, 32749, 32751-32755, 32760, 32763-32766, 32768, 32770, 32773-32779, 32782, 32784, 32786-32795, 32798, 32804, 32806-32808, 32812-32818, 32822, 32824-32828, 32830-32834, 32837-32839, 32841-32844, 32846-32853, 32856-32859, 32862, 32864-32866, 32871-32875, 32880-32881, 32883-32886, 32889-32890, 32895, 32897, 32900, 32902-32904, 32908, 32910, 32912-32916, 32918, 32920-32921, 32923, 32925-32926, 32931-32933, 32942, 32944-32945, 32948-32950, 32960, 32962-32972, 32975-32977, 32979-32980, 32982-32983, 32986-32988, 32990, 32992, 32998, 33000-33001, 33004, 33006-33007, 33010, 33013, 33016-33018, 33020-33022, 33024-33028, 33031, 33034, 33040-33042, 33044, 33046-33050, 33052-33054, 33056, 33058, 33061, 33064, 33066-33067, 33069, 33071-33072, 33074-33077, 33079, 33081-33083, 33085, 33087, 33089, 33094, 33097-33098, 33100, 33104, 33106-33108, 33111, 33113-33115, 33117, 33120, 33122-33123, 33125-33134, 33136, 33140-33145, 33148-33149, 33153, 33155-33157, 33160-33165, 33167, 33171-33175, 33178-33179, 33181-33182, 33184-33185, 33187, 33190, 33194, 33201-33205, 33209-33210, 33217-33218, 33221-33233, 33235-33236, 33239-33241, 33245, 33247, 33249, 33254-33258, 33262-33263, 33265-33266, 33268-33269, 33272, 33274, 33276-33281, 33283, 33285-33286, 33288-33289, 33291, 33293, 33295-33297, 33299, 33303-33304, 33307-33309, 33312-33314, 33316-33320, 33322, 33326-33327, 33329-33335, 33337, 33339-33344, 33346, 33348-33349, 33352-33353, 33355-33359, 33363, 33368-33369, 33373, 33375-33380, 33382-33383, 33385, 33388-33392, 33394, 33397-33399, 33401-33407, 33409-33413, 33416-33417, 33419-33420, 33425, 33429, 33432-33433, 33438-33440, 33445, 33449-33452, 33457-33461, 33463-33465, 33469-33473, 33478-33481, 33483, 33485-33487, 33492-33498, 33500, 33507-33508, 33512, 33515-33516, 33518, 33520-33530, 33533-33534, 33536, 33538, 33540-33543, 33545-33550, 33552-33559, 33562-33564, 33566-33567, 33573-33575, 33577-33578, 33580, 33582, 33585, 33589-33591, 33593, 33595-33596, 33598, 33601-33604, 33606, 33611-33613, 33615-33616, 33618, 33620, 33624-33625, 33627, 33630, 33635, 33637,

33639-33641, 33644-33645, 33649-33653, 33659, 33661, 33663-33666, 33670, 33674-33676, 33678-33679, 33685-33686, 33688-33689, 33691-33695, 33697-33699, 33701-33704, 33707-33709, 33711-33716, 33719, 33722-33724, 33726-33730, 33735-33736, 33740-33743, 33748-33752, 33756-33760, 33762, 33765-33766, 33768-33770, 33773, 33777, 33782, 33784-33785, 33788-33789, 33792-33794, 33796, 33799-33803, 33807, 33809-33816, 33818, 33820-33823, 33826, 33828, 33830, 33832-33836, 33838-33840, 33843, 33845-33846, 33848-33849, 33851-33852, 33855-33858, 33862-33868, 33871-33872, 33875, 33878-33880, 33883, 33885-33888, 33892-33893, 33895-33897, 33900-33901, 33903-33905, 33912-33914, 33916, 33918-33919, 33921, 33924-33925, 33927, 33930-33932, 33935, 33937-33941, 33943-33944, 33946, 33951-33959, 33961-33963, 33966-33971, 33973-33975, 33983-33996, 34003-34010, 34015-34017, 34019, 34021, 34023, 34026-34027, 34029, 34032, 34036-34037, 34040, 34042, 34046-34047, 34051-34052, 34054-34061, 34063-34065, 34067-34071, 34073-34075, 34077, 34082-34083, 34089-34091, 34095-34099, 34101, 34103-34120, 34122, 34124, 34126-34127, 34129, 34134, 34136-34137, 34139-34143, 34145-34148, 34152, 34154-34155, 34157, 34160, 34162-34164, 34166, 34168-34171, 34173, 34177, 34179, 34183, 34185-34198, 34202-34203, 34205, 34207, 34209, 34212-34213, 34217, 34219-34220, 34223, 34225-34226, 34228, 34230-34234, 34236-34237, 34239-34254, 34256-34258, 34261, 34263-34265, 34267-34269, 34271-34276, 34279-34281, 34286, 34290-34291, 34293, 34295-34296, 34298-34301, 34304-34307, 34309, 34311-34312, 34315-34317, 34319, 34322-34323, 34328-34333, 34336, 34340, 34342, 34344, 34346-34348, 34351, 34356-34360, 34362-34368, 34370-34375, 34378, 34380, 34385-34386, 34388-34396, 34398-34402, 34404-34406, 34409-34410, 34415-34423, 34425-34429, 34432-34436, 34442, 34445-34446, 34448-34449, 34451-34452, 34454-34456, 34460-34465, 34469, 34471-34473, 34475-34483, 34485-34486, 34488, 34490, 34496-34497, 34499, 34502, 34505-34508, 34510, 34513-34516, 34518-34520, 34522-34525, 34527-34532, 34534-34535, 34538-34539, 34541-34545, 34555, 34557-34566, 34572, 34576, 34578, 34580, 34582, 34586-34590, 34592-34600, 34603-34608, 34612, 34616-34617, 34620, 34622, 34626, 34628-34634, 34638-34642, 34644-34645, 34647-34650, 34652, 34654-34656, 34659-34660, 34662-34673, 34678, 34680-34682, 34684-34685, 34687, 34691, 34695-34704, 34706-34707, 34709, 34713-34714, 34716, 34718, 34720, 34725, 34727-34728, 34730-34731, 34733, 34736-34739, 34742, 34744, 34746-34748, 34750-34754, 34756-34758, 34761, 34767-34769, 34771, 34773-34781, 34783-34786, 34788-34790, 34792, 34794-34798, 34800-34801, 34804, 34807-34808, 34812, 34817-34818, 34820-34824, 34826, 34828-34829, 34833, 34835-34836, 34839-34840, 34843-34844, 34846-34853, 34855, 34857, 34859-34860, 34863-34864, 34866, 34868-34874, 34880, 34886, 34888-34891, 34896, 34899-34902, 34904-34908, 34910-34911, 34913-34915, 34919, 34921, 34925, 34928-34934, 34936-34938,

34940-34943, 34946-34948, 34950-34952, 34954, 34957, 34961-34963, 34966-34967, 34969-34970, 34972, 34974-34976, 34979-34987, 34991-34992, 34994, 34998, 35001-35002, 35004, 35006, 35010, 35013-35014, 35017-35019, 35026, 35029-35031, 35034-35036, 35039-35040, 35047, 35049-35050, 35052, 35054, 35057, 35063, 35066-35076, 35079-35080, 35083-35084, 35089-35092, 35095, 35101, 35104, 35110-35111, 35115, 35117-35121, 35123-35124, 35127, 35130, 35132-35133, 35137-35138, 35140, 35143, 35146, 35150, 35152, 35154, 35157-35158, 35160, 35166, 35168-35173, 35176-35177, 35180, 35183-35184, 35186-35188, 35190-35196, 35201-35205, 35208, 35213-35215, 35227-35233, 35236-35237, 35239-35243, 35246-35250, 35255-35258, 35261, 35263-35264, 35266, 35268-35269, 35277-35281, 35283, 35285-35300, 35307-35308, 35310, 35315, 35318-35320, 35323, 35325, 35328-35333, 35336-35337, 35340-35341, 35343-35352, 35354-35360, 35362-35364, 35366, 35368-35372, 35374, 35376-35378, 35380-35384, 35386-35390, 35392, 35394-35395, 35397-35399, 35401, 35405, 35407, 35409-35412, 35414, 35417, 35421-35425, 35427-35433, 35435-35436, 35438-35440, 35442-35443, 35445, 35447, 35453-35455, 35458-35459, 35461-35462, 35467, 35469-35471, 35473, 35478, 35483-35484, 35486, 35488, 35490-35491, 35493-35498, 35501-35502, 35505-35506, 35508-35510, 35512, 35514-35520, 35523, 35526-35528, 35531-35534, 35536, 35538-35541, 35548-35553, 35555, 35557-35578, 35581-35583, 35585-35586, 35588-35592, 35594-35600, 35603-35605, 35607, 35609, 35611, 35614, 35619-35621, 35625-35626, 35628-35630, 35632, 35635, 35638, 35642-35645, 35647-35648, 35650-35656, 35658-35660, 35662-35664, 35667, 35669-35670, 35674, 35676-35683, 35687, 35689, 35694-35700, 35702, 35705-35710, 35713, 35716-35719, 35721-35723, 35725-35727, 35729, 35731-35739, 35741, 35743, 35745, 35750-35753, 35756-35758, 35760-35761, 35763-35764, 35766, 35768-35773, 35775-35776, 35778, 35781-35783, 35785-35786, 35788-35789, 35791-35794, 35796, 35798, 35801, 35803, 35806-35811, 35813-35814, 35816-35818, 35822, 35824, 35827-35835, 35837-35842, 35844, 35847, 35853-35857, 35859, 35861-35864, 35866-35868, 35870-35871, 35874-35875, 35879-35880, 35882-35883, 35885, 35887-35889, 35891, 35893, 35895, 35897, 35899-35900, 35902, 35906-35921, 35923-35924, 35926-35927, 35929-35931, 35933, 35936, 35939-35940, 35943-35945, 35947-35948, 35950-35951, 35953-35956, 35958-35963, 35965-35966, 35969, 35971, 35974, 35977-35980, 35983, 35985-35986, 35988-35998, 36001-36003, 36015, 36018, 36020, 36024-36025, 36028, 36030, 36035-36036, 36038, 36040-36042, 36044-36046, 36049, 36052-36053, 36056, 36063, 36065-36067, 36070-36071, 36076-36077, 36079, 36081-36083, 36098, 36100-36101, 36103, 36108, 36110-36112, 36114-36115, 36119, 36124-36126, 36128-36129, 36131-36132, 36135, 36137, 36140-36141, 36143-36145, 36147-36149, 36151-36157, 36159-36162, 36164, 36167, 36169-36170, 36173-36179, 36182, 36185, 36187-36188, 36192-36193, 36195-36200, 36202-36203, 36205, 36207-36210, 36213-36218,

36222-36234, 36237-36245, 36249, 36252-36256, 36259-36260, 36262-36267, 36269-36271, 36273-36276, 36278-36284, 36286-36291, 36293-36294, 36296-36302, 36305-36310, 36314, 36316-36317, 36320-36323, 36326, 36328, 36332, 36337-36340, 36342-36345, 36348, 36350-36363, 36366, 36368-36371, 36373-36379, 36382-36388, 36391, 36395-36398, 36401-36404, 36406-36413, 36416-36422, 36424, 36428-36433, 36436-36439, 36442, 36446-36447, 36450, 36453, 36456-36457, 36460-36462, 36464-36465, 36468, 36472, 36474, 36476-36480, 36482, 36485-36493, 36495-36496, 36512, 36515-36516, 36518-36529, 36532-36536, 36538-36540, 36544-36545, 36547-36548, 36550, 36558-36559, 36561-36563, 36565-36566, 36569, 36571-36572, 36574-36575, 36577-36579, 36581, 36583-36584, 36586-36590, 36592-36593, 36595, 36599, 36604-36605, 36608-36609, 36614-36619, 36622-36624, 36626-36627, 36630-36633, 36635, 36637, 36640-36643, 36645-36648, 36650, 36652-36653, 36655-36657, 36660-36662, 36664, 36666-36668, 36672-36674, 36677, 36679, 36681, 36683-36686, 36690, 36694, 36696, 36698-36700, 36702, 36704, 36706, 36708, 36712, 36714-36716, 36722-36724, 36727-36728, 36730-36731, 36733-36737, 36739-36742, 36744-36749, 36751-36755, 36758-36764, 36766-36767, 36769-36772, 36775, 36777-36780, 36784-36785, 36788, 36790-36796, 36799, 36801, 36807, 36809, 36811, 36813-36814, 36816-36817, 36824-36827, 36829, 36834-36836, 36838, 36843-36854, 36856-36857, 36859-36863, 36870, 36872, 36875-36878, 36880-36881, 36885-36897, 36899, 36901, 36903-36906, 36909, 36913-36915, 36918, 36920-36923, 36926, 36929-36940, 36942, 36948-36949, 36954-36956, 36962-36964, 36971-36972, 36974, 36978-36979, 36982, 36984, 36987, 36990-36993, 36995, 36998-37002, 37004, 37006, 37008, 37010, 37014-37015, 37017-37018, 37020-37023, 37025-37026, 37028-37029, 37031-37032, 37038, 37041-37042, 37044, 37046-37047, 37049-37051, 37053-37056, 37059-37060, 37063, 37065, 37069-37070, 37075, 37077, 37081-37083, 37085-37086, 37089, 37098, 37100-37102, 37104-37105, 37107-37110, 37113-37117, 37119, 37123, 37125-37127, 37130, 37133-37134, 37137-37138, 37141-37142, 37144, 37146-37147, 37149, 37152, 37154-37155, 37157-37158, 37160-37165, 37167, 37169, 37171-37174, 37178-37181, 37183, 37185-37186, 37188-37191, 37193, 37198, 37203-37207, 37213-37214, 37216, 37218-37219, 37222-37223, 37225-37227, 37229-37237, 37239, 37241-37248, 37250-37252, 37254, 37256-37263, 37265-37268, 37271-37272, 37274-37275, 37277-37278, 37280-37281, 37284-37290, 37292-37299, 37302-37304, 37306-37309, 37312, 37314, 37319, 37322, 37330, 37335, 37338-37342, 37345-37348, 37350-37356, 37359-37361, 37363, 37365-37368, 37370, 37375-37376, 37378-37382, 37385, 37387-37388, 37393-37395, 37397-37399, 37401-37406, 37408-37409, 37414, 37416, 37420-37422, 37424-37425, 37429, 37431-37436, 37438, 37440-37442, 37448, 37452-37453, 37457-37464, 37466-37467, 37471-37485, 37487, 37489-37493, 37497-37498, 37500-37502, 37507-37514, 37516-37517, 37520, 37522-37523, 37525-37528, 37531-37534, 37536, 37538-37539, 37541, 37543-37547, 37549-37550,

37552-37556, 37558, 37560-37561, 37565, 37567-37568, 37575, 37577, 37581, 37583-37584, 37590-37593, 37595, 37597, 37601-37603, 37605-37606, 37608-37609, 37611-37616, 37619-37624, 37627-37628, 37630-37632, 37634, 37639, 37641-37652, 37654, 37656-37658, 37660-37661, 37663-37664, 37666-37668, 37670-37672, 37677, 37680-37684, 37686-37687, 37689, 37692-37694, 37700, 37703-37704, 37706-37710, 37714-37715, 37718-37721, 37731-37732, 37736-37737, 37742-37744, 37746-37747, 37749-37755, 37757-37758, 37760-37763, 37768, 37770-37772, 37776, 37781-37782, 37785-37786, 37792-37793, 37796-37799, 37801-37805, 37807-37809, 37811, 37814-37818, 37820, 37823, 37825-37826, 37829, 37832, 37836-37837, 37839, 37841, 37843, 37845, 37848, 37850, 37852-37854, 37862, 37867, 37870, 37872-37874, 37876, 37878, 37880, 37882-37889, 37891-37895, 37898-37900, 37902-37904, 37908-37909, 37911-37912, 37914-37915, 37918-37919, 37921, 37924-37925, 37927, 37929-37932, 37934, 37936, 37938-37939, 37941, 37943, 37945, 37947, 37949-37951, 37958-37961, 37964-37967, 37969-37970, 37972-37973, 37975-37979, 37981-37983, 37986, 37989-37990, 37994-37996, 38000-38003, 38005-38006, 38008-38009, 38011-38015, 38017, 38021-38026, 38028-38033, 38035-38037, 38040, 38042-38045, 38048, 38055-38056, 38059, 38065-38066, 38068-38073, 38075-38079, 38081-38082, 38087, 38089, 38091-38093, 38097, 38099, 38101, 38108-38113, 38115, 38118-38120, 38123, 38125-38126, 38128-38132, 38134, 38138-38141, 38146, 38150, 38153-38154, 38156, 38158, 38160, 38162-38166, 38170, 38176-38178, 38180, 38182, 38186, 38192, 38194, 38196, 38198, 38200, 38202, 38204-38205, 38208-38209, 38213-38214, 38216, 38220, 38222-38224, 38227-38229, 38234-38235, 38238-38239, 38242, 38250, 38253-38254, 38256, 38258, 38260-38266, 38268, 38275-38276, 38279-38283, 38286-38287, 38293, 38296, 38300, 38303, 38306-38307, 38314-38315, 38318-38319, 38324-38329, 38331, 38337, 38345-38347, 38349-38350, 38352, 38355, 38360, 38362-38363, 38365-38366, 38369-38370, 38374, 38376-38377, 38379-38385, 38387, 38392-38394, 38397-38398, 38401-38405, 38407, 38410, 38412-38413, 38417-38418, 38421, 38429-38430, 38432-38434, 38436, 38439-38442, 38444, 38446, 38448, 38451-38453, 38462-38463, 38466-38468, 38470, 38473, 38477, 38479-38480, 38483, 38485-38488, 38490-38493, 38495-38498, 38500, 38503, 38505-38506, 38509, 38511-38513, 38515, 38517-38519, 38527, 38530-38531, 38534, 38536, 38539-38541, 38543, 38545-38547, 38550, 38553, 38555-38557, 38559-38561, 38563, 38565-38567, 38569-38572, 38575-38576, 38586, 38589, 38591, 38594-38596, 38599-38601, 38603-38607, 38613, 38615-38616, 38618-38619, 38630, 38634, 38636-38640, 38642, 38645-38646, 38648, 38650-38652, 38657-38658, 38660, 38662-38663, 38665, 38667-38668, 38673-38674, 38676-38677, 38679-38682, 38684-38690, 38692-38698, 38700-38704, 38706-38708, 38710-38713, 38715-38720, 38722-38723, 38726, 38728, 38737, 38741-38745, 38747-38751, 38756-38758, 38762, 38765, 38769, 38772, 38775, 38777-38779, 38782, 38785-38786, 38788-38789, 38791, 38793-38794, 38796, 38799-38801, 38803-38807, 38810-38813,

38816, 38819-38820, 38824-38827, 38829-38831, 38835-38839, 38841-38842, 38845-38850, 38853-38856, 38860-38862, 38865-38866, 38869, 38871-38875, 38877-38880, 38886, 38889, 38894-38896, 38898, 38900, 38903-38904, 38908-38911, 38913, 38917-38918, 38921-38924, 38926-38927, 38929-38930, 38933, 38940, 38942-38944, 38946, 38948, 38952-38956, 38961-38962, 38965, 38968, 38971-38972, 38974, 38976, 38982-38984, 38986, 38988, 38991-38994, 38999-39001, 39005-39007, 39009-39010, 39012-39013, 39017-39018, 39022, 39026, 39029, 39032-39036, 39038, 39040, 39042, 39045-39046, 39050, 39052-39058, 39061, 39064, 39067-39075, 39083, 39088-39089, 39091, 39093-39098, 39101-39102, 39104-39110, 39112-39119, 39121-39123, 39125, 39127, 39133, 39136-39142, 39145-39151, 39153-39163, 39165-39168, 39170, 39175-39178, 39180-39181, 39183-39184, 39186, 39188-39191, 39196, 39199-39200, 39203-39204, 39206, 39212-39219, 39221-39223, 39225, 39228-39229, 39231-39238, 39241, 39245-39247, 39250-39251, 39256-39261, 39263-39267, 39269-39271, 39273-39283, 39288-39289, 39292-39296, 39298-39299, 39301-39306, 39310, 39315-39319, 39321-39322, 39324-39328, 39330, 39332-39333, 39335-39336, 39342-39344, 39346-39350, 39353, 39355-39356, 39360, 39367, 39369-39374, 39376-39378, 39380, 39382-39383, 39385-39393, 39395-39396, 39399, 39402, 39405-39407, 39409-39410, 39412-39415, 39417, 39420-39422, 39424, 39426-39430, 39432-39435, 39437, 39439, 39441-39445, 39449-39456, 39458-39460, 39462-39466, 39468, 39470, 39475-39476, 39478, 39481, 39484-39493, 39496-39500, 39503-39504, 39506-39524, 39526-39539, 39544-39545, 39549-39553, 39555-39564, 39566-39568, 39570, 39572-39573, 39576, 39578-39579, 39582, 39588-39594, 39596-39598, 39600-39601, 39606-39609, 39611, 39613-39614, 39616, 39618-39619, 39621, 39624-39626, 39629-39632, 39634, 39636-39638, 39642, 39644-39646, 39648-39655, 39657-39658, 39660-39662, 39664-39665, 39668-39670, 39677, 39679-39683, 39686-39687, 39689-39693, 39695, 39697-39698, 39700-39702, 39704, 39707, 39709, 39711-39717, 39719-39720, 39723-39724, 39726, 39729, 39731-39736, 39738-39739, 39741-39743, 39745, 39747-39748, 39750, 39752-39753, 39756, 39758, 39761-39776, 39780-39784, 39786-39787, 39792, 39794, 39796, 39798, 39800-39801, 39803-39806, 39808-39809, 39811-39813, 39815, 39817-39826, 39828, 39830, 39833, 39835, 39837, 39839, 39841-39842, 39844-39854, 39856, 39861, 39864, 39866-39867, 39870-39871, 39874-39877, 39879-39883, 39886-39890, 39892, 39897-39900, 39902-39907, 39909, 39911-39912, 39914-39916, 39918-39926, 39928-39934, 39936-39937, 39939, 39944-39948, 39950, 39952-39960, 39963, 39966-39967, 39969-39973, 39976, 39978-39979, 39981, 39984-39987, 39990, 39992, 39994-39999, 40001, 40003-40004, 40006-40007, 40010-40015, 40021-40022, 40025-40029, 40031-40032, 40035, 40038-40039, 40041, 40043-40044, 40046, 40048-40049, 40053-40056, 40058-40059, 40061, 40063-40064, 40066-40072, 40076-40081, 40083-40086, 40088-40092, 40095-40096, 40099, 40101-40102, 40104-40105,

40108-40111, 40113-40118, 40120-40126, 40129, 40131-40132, 40134-40136, 40139-40143, 40145-40148, 40150-40151, 40153, 40155, 40158-40161, 40164, 40166-40169, 40172, 40174-40176, 40178-40183, 40192, 40196, 40199, 40201-40203, 40205, 40209, 40215, 40218, 40224, 40227, 40229, 40231-40235, 40237-40239, 40243-40246, 40249, 40252-40254, 40256-40257, 40261-40263, 40265, 40267-40273, 40275, 40278-40279, 40281-40282, 40284-40289, 40291-40294, 40296, 40301-40302, 40304, 40309, 40311-40312, 40314-40315, 40318-40319, 40322, 40325-40326, 40328, 40330-40331, 40335, 40337-40338, 40344-40345, 40349, 40354-40355, 40357-40361, 40363-40364, 40367-40369, 40371, 40373, 40375-40378, 40380-40382, 40384, 40386-40387, 40389-40390, 40392-40393, 40397-40399, 40403-40408, 40412, 40414, 40417, 40421-40425, 40427-40430, 40432, 40434, 40436, 40438-40439, 40442-40445, 40447, 40450, 40452, 40454, 40456-40457, 40461-40467, 40469-40470, 40475, 40477, 40479-40483, 40488-40489, 40492, 40494-40495, 40497-40498, 40501-40502, 40504-40507, 40509-40510, 40512-40520, 40522, 40524-40526, 40528-40529, 40531-40532, 40534, 40539-40540, 40545-40549, 40552-40554, 40556-40557, 40559-40562, 40564-40566, 40569, 40571, 40573-40576, 40578, 40580, 40583-40586, 40588-40589, 40592-40593, 40595-40600, 40602-40603, 40606, 40611-40613, 40615, 40617, 40619-40626, 40628-40630, 40633-40634, 40637-40639, 40642, 40644, 40646, 40648-40652, 40654, 40658-40660, 40667, 40669-40670, 40676-40677, 40679, 40682, 40684, 40687, 40689, 40693, 40695-40703, 40705, 40707, 40709-40710, 40712, 40715, 40718-40721, 40726-40727, 40729, 40731-40739, 40742-40744, 40747-40761, 40763-40764, 40767-40768, 40770, 40772, 40774-40777, 40779, 40781, 40783, 40785-40787, 40791-40792, 40795-40796, 40799, 40802-40803, 40805, 40807, 40809-40811, 40813-40817, 40820, 40825-40827, 40830-40837, 40840-40842, 40844-40848, 40850-40855, 40857-40870, 40872, 40874-40875, 40878, 40882, 40884-40886, 40888-40892, 40895, 40897-40899, 40901-40902, 40905, 40909-40912, 40914, 40916-40917, 40919-40920, 40924-40941, 40946-40947, 40949, 40955-40959, 40961-40968, 40970, 40973, 40975-40980, 40982-40984, 40987, 40990, 40992-40995, 40997-41001, 41008-41009, 41013-41029, 41031-41032, 41034, 41038-41039, 41043-41045, 41048, 41053-41054, 41057-41059, 41061, 41063-41066, 41068-41075, 41077, 41082-41083, 41085, 41095-41100, 41102-41104, 41106-41109, 41112, 41119-41124, 41127, 41131-41133, 41137-41143, 41146, 41148-41149, 41151-41153, 41156-41158, 41160-41161, 41165, 41168-41175, 41178-41185, 41187-41189, 41192, 41194-41197, 41199-41202, 41204-41206, 41209-41211, 41213-41214, 41216, 41218-41222, 41227, 41230, 41232-41233, 41235, 41238, 41241-41242, 41248, 41252-41253, 41255, 41258-41264, 41267, 41269, 41275-41276, 41278, 41281, 41283-41284, 41287-41291, 41293-41299, 41301-41303, 41306-41314, 41316, 41319-41323, 41325, 41327, 41329-41330, 41332, 41336-41340, 41344-41349, 41352, 41354-41359, 41361-41362, 41364-41368, 41371, 41374-41377, 41379, 41381,

41383-41384, 41386-41388, 41390-41392, 41394-41397, 41399-41404, 41406, 41408, 41415-41416, 41418-41422, 41424, 41426-41427, 41429-41432, 41434, 41436, 41438-41442, 41444, 41446, 41448-41451, 41457, 41459, 41461-41465, 41468-41472, 41474-41477, 41480, 41482-41487, 41489, 41491, 41494-41498, 41500-41501, 41503-41504, 41506, 41510-41512, 41514-41515, 41518, 41521-41522, 41527, 41529-41532, 41536-41538, 41540, 41542-41543, 41545, 41547-41549, 41552-41557, 41559-41560, 41562, 41564, 41567-41568, 41572, 41574, 41578-41586, 41591-41593, 41597, 41603, 41611, 41615, 41618, 41620, 41622, 41624-41626, 41631, 41633-41636, 41639, 41641-41644

[0252] 单链寡核苷酸（靶基因的有义链）

[0253] SeqID 范围 :41548-59739

[0254] SeqID, 没有 G 延伸 :

[0255] 41548-41559, 41564-41581, 41583-41588, 41592-41597, 41599-41603, 41609-41613, 41616-41630, 41633-41723, 41736-41763, 41769-41800, 41802-41845, 41859-41979, 41994-42042, 42052-42108, 42111-42372, 42380-42389, 42405-42446, 42448-42454, 42457-42469, 42483-42519, 42525-42677, 42691-42739, 42753-42772, 42785-42838, 42851-43007, 43022-43131, 43145-43182, 43200-43219, 43233-43538, 43554-43637, 43651-43847, 43873-43965, 43979-44020, 44035-44041, 44056-44078, 44093-44146, 44172-44194, 44208-44216, 44230-44340, 44354-44378, 44392-44423, 44437-44442, 44467-44500, 44514-44562, 44577-44622, 44636-44649, 44663-44887, 44901-44995, 45009-45161, 45175-45180, 45192-45292, 45306-45329, 45343-45440, 45454-45496, 45510-45524, 45538-45605, 45630-45649, 45669-46112, 46126-46131, 46145-46332, 46361-46399, 46413-46553, 46576-46608, 46622-46652, 46667-46971, 46985-47015, 47029-47088, 47102-47241, 47255-47328, 47342-47590, 47614-47717, 47733-47885, 47892-47913, 47928-47954, 47968-48049, 48063-48130, 48144-48160, 48174-48177, 48192-48307, 48322-48385, 48399-48466, 48484-48525, 48536-48678, 48692-48695, 48709-48712, 48726-48750, 48764-48808, 48822-48829, 48843-48951, 48965-48966, 48980-49020, 49034-49135, 49148-49214, 49228-49291, 49306-49327, 49341-49583, 49598-49757, 49771-50022, 50037-50136, 50150-50254, 50262-50528, 50542-50549, 50563-50578, 50593-50723, 50738-50740, 50754-51033, 51047-51094, 51108-51204, 51219-51759, 51773-51800, 51814-51877, 51882-51894, 51914-51991, 51997-52030, 52034-52080, 52094-52097, 52112-52177, 52191-52245, 52259-52262, 52287-52313, 52327-52353, 52367-52603, 52617-52660, 52674-52692, 52706-53020, 53034-53117, 53128-53137, 53152-53168, 53192-53193, 53204-53245, 53265-53556, 53584-53683, 53697-53770, 53789-53831, 53846-53891, 53905-53966, 53987-54019, 54037-54203, 54217-54241, 54246-54255, 54264-54432, 54446-54488, 54506-54532, 54546-54627, 54641-54666, 54681-54736, 54750-54876, 54890-54982, 54996-55012, 55026-55041, 55055-55090, 55104-55151, 55165-55217, 55231-55241, 55255-55268, 55282-55353, 55373-55553, 55575-55597, 55612-55687, 55704-55711, 55730-55778,

55792-55921, 55936-55939, 55954-56045, 56059-56143, 56158-56243, 56257-56445, 56459-56463, 56478-56519, 56534-56538, 56564-56764, 56786-56894, 56908-56945, 56961-56993, 57007-57085, 57107-57119, 57134-57266, 57280-57301, 57317-57374, 57388-57393, 57407-57464, 57489-57496, 57511-57713, 57727-57759, 57773-57962, 57977-58505, 58519-58694, 58708-58762, 58777-58890, 58904-59140, 59154-59259, 59274-59290, 59304-59364, 59378-59391, 59406-59456, 59470-59552, 59566-59647, 59662-59716, 59724-59739

[0256] SeqID, 没有 miR 种子:

[0257] 41548-41549, 41552-41557, 41559-41560, 41562, 41564, 41567-41568, 41572, 41574, 41578-41586, 41591-41593, 41597, 41603, 41611, 41615, 41618, 41620, 41622, 41624-41626, 41631, 41633-41636, 41639, 41641-41644, 41648-41649, 41651, 41653, 41656-41658, 41662-41664, 41668-41674, 41676-41677, 41681-41683, 41685-41687, 41689-41691, 41697, 41699, 41702-41703, 41705-41706, 41710, 41712-41716, 41720-41721, 41723, 41728, 41731, 41734-41739, 41741, 41743-41745, 41747-41756, 41758, 41760-41766, 41769, 41771, 41775-41780, 41782-41783, 41786-41788, 41791-41792, 41794-41795, 41797, 41799, 41801-41802, 41804, 41808, 41810, 41812-41815, 41818-41819, 41821-41826, 41832-41837, 41841, 41843, 41846-41847, 41850-41852, 41854, 41862, 41864-41866, 41868, 41870-41872, 41874-41875, 41877, 41879, 41881, 41887, 41889-41899, 41903, 41906-41909, 41911, 41914-41916, 41918-41923, 41925-41934, 41938, 41941, 41943, 41945, 41947, 41950-41952, 41957-41958, 41961, 41964-41968, 41976-41978, 41980-41981, 41983, 41986, 41989-41990, 41993-41994, 41998-42001, 42003-42008, 42010-42011, 42013-42015, 42017-42022, 42024, 42027-42029, 42034-42036, 42038-42040, 42042-42046, 42048, 42051, 42053-42054, 42057, 42059, 42061, 42066-42067, 42070-42071, 42073-42074, 42078, 42082, 42084, 42087, 42089-42094, 42097, 42099-42100, 42104-42105, 42108, 42110-42111, 42113-42115, 42117-42122, 42124-42128, 42131-42132, 42134-42140, 42143-42144, 42146-42147, 42150-42152, 42154-42156, 42159-42168, 42173-42181, 42183, 42186, 42188, 42191, 42193-42197, 42200-42214, 42217, 42219, 42221, 42223-42227, 42229, 42231-42233, 42235-42244, 42246, 42249-42255, 42257-42259, 42261-42262, 42265-42266, 42268-42272, 42274-42275, 42279-42280, 42283-42287, 42289-42292, 42295-42299, 42301-42302, 42304, 42309, 42311-42312, 42314-42315, 42317-42318, 42321-42323, 42325-42327, 42332-42336, 42338-42340, 42342, 42344, 42346, 42348-42354, 42357-42372, 42374, 42377, 42380-42384, 42386-42394, 42396, 42404-42407, 42409-42410, 42412-42415, 42419, 42421-42422, 42426-42427, 42430-42432, 42436, 42442, 42444, 42448-42450, 42453-42454, 42459, 42462, 42470, 42472, 42474-42477, 42479-42480, 42485, 42488, 42491-42492, 42494, 42497-42501, 42503-42506, 42508-42509, 42515, 42519-42520, 42522-42523, 42526, 42529, 42532, 42534-42540, 42546, 42549-42554, 42556-42568, 42570, 42574-42578, 42580-42582, 42584, 42586, 42588-42589, 42591-42593, 42597, 42600-42602, 42607, 42611,

42617-42619, 42621, 42623, 42629-42634, 42642-42645, 42647-42648, 42650-42651, 42653-42662, 42664-42671, 42674-42675, 42680-42682, 42688-42689, 42691-42693, 42695, 42697-42700, 42702-42703, 42705, 42707, 42709-42710, 42713, 42715-42716, 42718-42724, 42726-42727, 42730-42735, 42737-42742, 42744, 42746-42749, 42751-42752, 42755-42757, 42759-42760, 42763-42764, 42766, 42768-42769, 42774-42775, 42778, 42783, 42786-42790, 42792-42795, 42797-42798, 42803, 42806-42807, 42809, 42815, 42819-42820, 42822-42823, 42825-42831, 42834-42835, 42838, 42843, 42846, 42848-42851, 42853, 42855, 42858, 42860-42865, 42867-42868, 42870-42879, 42882-42884, 42889-42891, 42893-42896, 42898-42900, 42902-42908, 42910-42912, 42914-42916, 42919, 42923-42925, 42928-42929, 42932-42934, 42936, 42939-42940, 42942, 42944-42945, 42950-42951, 42954, 42956, 42958-42959, 42962, 42965-42971, 42974-42975, 42977, 42979-42985, 42987-42990, 42992-42999, 43003-43007, 43009-43015, 43020, 43022-43025, 43027-43028, 43030-43032, 43036-43039, 43041-43051, 43053, 43055-43056, 43058-43059, 43061-43071, 43073, 43075-43077, 43079-43080, 43082-43083, 43086-43088, 43090, 43092, 43094-43095, 43097-43099, 43101, 43103-43113, 43115-43117, 43119, 43121-43123, 43125, 43127-43128, 43130-43136, 43139-43141, 43144-43149, 43152-43153, 43155-43161, 43165, 43167, 43169-43170, 43174, 43176, 43178-43180, 43182, 43187-43190, 43192, 43197, 43201-43205, 43207-43209, 43211, 43213-43218, 43222-43225, 43229-43235, 43238-43250, 43252, 43254-43255, 43260-43268, 43270-43272, 43274-43278, 43280, 43283-43300, 43302-43304, 43306-43308, 43311, 43313-43315, 43317-43320, 43322, 43324-43325, 43327-43332, 43335, 43337-43339, 43343-43346, 43348-43354, 43358-43361, 43363-43370, 43372-43384, 43386-43389, 43391-43399, 43401-43409, 43412, 43414-43418, 43420-43422, 43425, 43427-43428, 43431-43434, 43436-43437, 43440, 43443-43447, 43450-43451, 43455-43456, 43458-43462, 43464, 43466-43468, 43470, 43472-43476, 43478, 43480, 43482, 43484-43485, 43487-43489, 43491-43496, 43498-43499, 43501, 43503, 43509-43517, 43519-43520, 43522, 43524, 43529-43537, 43539, 43541-43544, 43546-43547, 43554-43556, 43558, 43560, 43562-43568, 43570, 43573-43575, 43577-43580, 43582, 43586-43587, 43589-43596, 43599-43601, 43604-43611, 43618-43626, 43629-43632, 43634-43637, 43639-43640, 43642-43643, 43645-43648, 43651-43653, 43657, 43661, 43663, 43666, 43668-43670, 43672, 43674, 43677-43680, 43682-43684, 43688, 43690, 43693-43695, 43697, 43699-43700, 43702-43704, 43707, 43709-43711, 43713-43716, 43718-43726, 43729-43730, 43732, 43734-43737, 43739, 43741, 43743, 43746, 43749-43758, 43760, 43763-43769, 43772, 43775-43783, 43785-43786, 43788, 43790-43791, 43793-43796, 43798, 43801-43803, 43805-43808, 43810-43816, 43819-43821, 43826-43831, 43833-43835, 43843, 43845-43853, 43860-43865, 43867, 43869, 43873-43874, 43877-43878, 43882-43883, 43885-43886, 43888-43894, 43897-43908, 43910, 43913, 43915-43918, 43923-43925, 43927-43928, 43930-43931, 43934-43936, 43938-43939, 43941-43942, 43947-43953,

43956-43966, 43968, 43973-43975, 43977, 43979-43980, 43984, 43987, 43990-44001, 44003, 44006-44007, 44009-44010, 44018-44020, 44023-44029, 44031, 44033, 44035-44040, 44042-44043, 44045-44046, 44048-44050, 44056-44059, 44061-44067, 44069-44070, 44073, 44075, 44078, 44081-44082, 44086-44087, 44090, 44092, 44094-44097, 44099-44105, 44107, 44109-44112, 44114, 44116, 44119-44126, 44128-44129, 44131-44133, 44135-44136, 44138-44150, 44153-44155, 44157, 44159-44163, 44166, 44168, 44170-44172, 44174-44175, 44178-44182, 44184, 44186, 44190-44193, 44196, 44198-44205, 44208, 44211, 44213-44215, 44217-44224, 44226-44229, 44232-44235, 44238, 44241-44242, 44244-44245, 44248-44256, 44258-44259, 44261, 44267, 44269, 44271, 44273-44274, 44276-44283, 44286-44288, 44292-44293, 44299-44302, 44304, 44306-44308, 44312-44313, 44316, 44323, 44325-44328, 44330, 44332-44340, 44342, 44344-44347, 44350, 44352-44354, 44357-44358, 44360-44363, 44368, 44371-44375, 44377, 44379-44384, 44392, 44394, 44396, 44399, 44401, 44403-44405, 44408-44413, 44419-44420, 44423, 44426-44427, 44429, 44431-44437, 44439-44441, 44443, 44445-44448, 44450, 44453, 44455-44456, 44458-44459, 44461, 44463, 44465, 44469-44470, 44473-44475, 44477, 44479, 44482, 44486-44487, 44489, 44491-44499, 44501, 44504, 44506, 44508, 44510-44511, 44514-44515, 44517, 44519-44522, 44524, 44526, 44528-44529, 44532-44533, 44536, 44538, 44542, 44544-44545, 44548, 44550-44551, 44559, 44562-44566, 44568-44569, 44571, 44576-44581, 44584-44587, 44591-44592, 44594-44595, 44599-44604, 44606, 44608, 44611-44613, 44615-44616, 44619-44621, 44623-44638, 44640-44646, 44651, 44653-44654, 44658-44659, 44661-44663, 44667-44668, 44671, 44673, 44675, 44677-44679, 44681, 44683-44686, 44688-44689, 44691-44693, 44695, 44698-44699, 44714-44715, 44718, 44720-44724, 44728, 44732, 44736, 44739, 44741-44742, 44744-44748, 44750-44752, 44754, 44756, 44761, 44763-44765, 44767-44769, 44771-44775, 44777-44778, 44782, 44784-44785, 44787-44789, 44792, 44794, 44796-44797, 44799, 44801-44805, 44807-44812, 44815-44818, 44823-44824, 44826, 44829, 44831, 44834-44836, 44838, 44841-44846, 44853, 44855-44858, 44861-44862, 44865-44870, 44872-44873, 44877, 44880-44881, 44886-44887, 44889, 44891, 44893, 44897-44898, 44900-44903, 44906-44910, 44913-44919, 44921-44925, 44927-44928, 44931, 44936-44939, 44941, 44943-44944, 44946, 44948-44951, 44955, 44958, 44961-44965, 44967-44971, 44974-44975, 44977-44985, 44987, 44989, 44991-44992, 44994-45000, 45002-45003, 45014, 45016-45017, 45019, 45021, 45023-45024, 45028-45029, 45031-45033, 45035-45036, 45038-45045, 45049-45055, 45059-45064, 45066, 45068-45069, 45071-45074, 45076, 45079, 45081-45084, 45087-45088, 45091-45093, 45097-45098, 45101-45110, 45113-45116, 45118, 45122-45125, 45127-45131, 45133, 45137-45138, 45140, 45142-45150, 45152-45167, 45175-45176, 45178-45180, 45182-45186, 45189, 45193-45197, 45199, 45202-45207, 45209, 45211-45215, 45219-45221, 45224-45225, 45227-45230, 45235, 45238-45246,

45249-45251, 45255-45260, 45266-45269, 45272-45281, 45284, 45287-45288, 45290-45291, 45293, 45295, 45297-45301, 45303, 45311, 45316-45318, 45320, 45322-45325, 45328-45332, 45334-45338, 45340, 45343-45344, 45347-45349, 45351-45353, 45355, 45359, 45362-45364, 45366-45375, 45377-45383, 45385, 45387-45388, 45390, 45393-45398, 45400-45401, 45403, 45411-45417, 45419-45421, 45423, 45425-45426, 45430-45431, 45435, 45437-45443, 45445, 45447, 45449, 45452, 45454, 45458-45460, 45462-45465, 45468, 45470-45472, 45474-45477, 45479-45480, 45486-45489, 45493-45499, 45501, 45503-45504, 45506-45508, 45510-45511, 45513, 45515-45520, 45524, 45526-45528, 45534, 45536, 45538-45541, 45546-45547, 45549-45552, 45557-45558, 45560-45561, 45564-45565, 45567, 45569, 45571, 45573, 45577, 45579-45580, 45585-45587, 45589-45594, 45596-45597, 45599-45600, 45604-45608, 45610, 45612-45615, 45617, 45621-45626, 45629-45633, 45635, 45637-45640, 45645-45648, 45650-45656, 45659-45660, 45662-45664, 45666-45668, 45671, 45673-45675, 45678, 45680-45681, 45689-45690, 45692-45694, 45699-45706, 45708-45710, 45713-45724, 45726-45727, 45729, 45731-45732, 45734, 45736-45740, 45742-45743, 45745-45746, 45749-45758, 45760-45761, 45765, 45767-45773, 45776-45780, 45782-45790, 45794, 45797-45804, 45806-45807, 45810, 45812-45813, 45815-45819, 45821-45824, 45826, 45828, 45832-45834, 45836, 45838, 45840, 45844-45845, 45856-45857, 45859-45864, 45866, 45870-45888, 45892-45900, 45902, 45905-45912, 45916, 45920-45924, 45926-45927, 45929, 45932, 45935-45936, 45938, 45941-45945, 45948-45949, 45951, 45953, 45958, 45960, 45962-45971, 45973-45980, 45982, 45986-45988, 45990, 45992, 45995, 45998-46000, 46006-46008, 46010-46011, 46013, 46015-46017, 46020-46021, 46023-46024, 46026, 46028, 46031, 46033-46037, 46039-46042, 46044, 46048-46053, 46056-46064, 46066, 46070-46075, 46077-46078, 46080-46088, 46090, 46092-46094, 46096-46098, 46101, 46103-46104, 46106-46109, 46111, 46113-46116, 46118, 46120, 46125-46126, 46128-46134, 46137, 46139-46140, 46142-46143, 46145-46146, 46149-46160, 46165-46166, 46169, 46173-46174, 46181, 46183-46185, 46187-46189, 46193-46199, 46201-46206, 46208-46211, 46213-46220, 46222-46229, 46231, 46233-46234, 46237-46239, 46241-46242, 46245-46251, 46253-46259, 46261-46266, 46270, 46273, 46275-46276, 46278-46286, 46288-46289, 46291-46295, 46300, 46302, 46304-46305, 46307, 46309-46312, 46314, 46319-46322, 46324-46326, 46329, 46331-46337, 46339-46341, 46351, 46355, 46357-46358, 46362-46363, 46365-46370, 46373-46374, 46376-46377, 46379-46383, 46385, 46390-46394, 46398-46402, 46406, 46408-46410, 46413, 46415-46418, 46420-46421, 46423, 46425, 46427-46429, 46431-46432, 46435, 46439-46443, 46446, 46449-46451, 46453-46456, 46458-46459, 46461, 46463-46468, 46471-46472, 46474-46478, 46480, 46482, 46484, 46486-46489, 46491-46495, 46498, 46500-46502, 46504, 46506-46508, 46510-46516, 46518-46521, 46523, 46527-46538, 46541-46542, 46549, 46551, 46555-46557, 46559, 46562-46564, 46572, 46579-46581, 46583, 46586-46590,

46594-46595, 46598, 46601, 46604-46609, 46611, 46614-46615, 46617-46621, 46624-46625, 46627-46634, 46637-46638, 46640, 46642, 46644-46646, 46649, 46651-46652, 46654-46655, 46657-46660, 46664, 46666, 46670, 46672-46673, 46675-46677, 46680-46683, 46685-46687, 46690, 46693-46695, 46698-46700, 46702, 46704, 46706-46713, 46715, 46719-46722, 46724, 46727-46729, 46731-46740, 46742-46743, 46746, 46749-46756, 46758-46762, 46765-46768, 46770, 46773-46779, 46781-46784, 46786-46787, 46789, 46791-46792, 46794-46795, 46797-46798, 46800, 46802, 46807-46808, 46810-46814, 46816-46819, 46822, 46828, 46830, 46832-46834, 46836, 46838-46845, 46847, 46849-46850, 46853-46854, 46857-46863, 46867, 46871-46874, 46876, 46879-46884, 46887, 46891, 46893-46894, 46896-46901, 46903-46906, 46910, 46913, 46918-46920, 46922-46923, 46927, 46929-46931, 46934, 46939-46940, 46942, 46944-46947, 46949-46952, 46954-46956, 46958-46961, 46967-46969, 46972-46974, 46976-46978, 46980-46981, 46983-46985, 46987, 46989, 46991-46995, 46997, 47000-47007, 47009-47011, 47013, 47015-47016, 47018-47022, 47024, 47029, 47031-47034, 47037-47040, 47042-47054, 47057-47058, 47061-47062, 47064-47065, 47067, 47069, 47071-47079, 47081, 47083, 47085-47091, 47093-47095, 47098-47103, 47105-47109, 47112, 47119-47121, 47123, 47128-47132, 47134, 47136, 47139-47140, 47142, 47144, 47146, 47152-47153, 47156, 47158-47159, 47162, 47164-47165, 47167, 47172-47175, 47177-47179, 47182-47185, 47188-47190, 47193-47200, 47202-47203, 47205, 47211-47219, 47221-47224, 47226, 47230-47232, 47234-47238, 47240-47242, 47246, 47248-47252, 47255-47256, 47259-47264, 47269-47270, 47274-47277, 47280, 47283, 47287, 47290-47291, 47294, 47296-47297, 47299, 47301, 47303, 47306, 47312-47331, 47333-47335, 47338, 47341-47345, 47348-47350, 47352-47353, 47355-47358, 47362, 47364, 47369, 47371, 47373-47374, 47380-47381, 47383-47390, 47393, 47397-47399, 47401, 47403, 47405-47407, 47409-47414, 47418-47425, 47427-47428, 47430-47434, 47436, 47438-47439, 47443, 47446, 47448-47449, 47451, 47453-47457, 47459-47464, 47467, 47469, 47471, 47473-47474, 47478-47483, 47485-47487, 47490-47493, 47495, 47499-47505, 47507, 47510-47512, 47515-47518, 47520-47522, 47524-47529, 47531-47533, 47535, 47537-47538, 47540, 47542-47543, 47545-47552, 47558-47559, 47561, 47563-47564, 47566, 47568, 47570-47578, 47581-47584, 47586-47588, 47590, 47592, 47595-47597, 47604-47609, 47614-47616, 47623-47627, 47630-47632, 47635-47637, 47639, 47646-47649, 47651, 47653-47654, 47656, 47658-47659, 47661, 47663-47664, 47666, 47668, 47670, 47672-47685, 47688, 47691-47698, 47700-47702, 47705-47708, 47710-47711, 47713-47714, 47718-47720, 47723-47725, 47733, 47735, 47738-47741, 47744-47747, 47749-47752, 47755-47756, 47758-47760, 47762-47764, 47766-47768, 47770-47776, 47779, 47783-47786, 47788-47791, 47793-47804, 47806-47807, 47809-47812, 47814-47823, 47827, 47830-47834, 47836-47837, 47839-47842, 47845, 47848, 47850-47851, 47856-47858, 47860, 47862-47867, 47869-47872, 47877-47887,

47889-47892, 47894, 47899-47903, 47905-47906, 47908-47920, 47922, 47924, 47927-47928, 47930, 47932-47935, 47939, 47941-47943, 47946, 47948-47950, 47952, 47954-47958, 47965, 47967, 47969-47970, 47972-47973, 47975-47982, 47984-47986, 47988-47993, 47998, 48002-48017, 48020-48025, 48027-48035, 48037-48039, 48041, 48048, 48054-48055, 48058, 48061, 48063-48069, 48071, 48073, 48075-48078, 48080, 48082-48085, 48088-48089, 48091-48092, 48094-48097, 48100, 48103, 48106-48107, 48110-48115, 48118, 48122-48125, 48129-48134, 48138-48139, 48144-48145, 48147-48152, 48156, 48158, 48160-48164, 48166-48167, 48169-48170, 48173-48174, 48177-48178, 48182, 48186, 48190, 48193-48194, 48196-48198, 48200, 48203-48204, 48207, 48212, 48219, 48221-48222, 48225, 48227, 48230-48231, 48233-48234, 48237, 48239-48240, 48242-48243, 48245, 48249, 48254-48255, 48258-48266, 48272, 48274, 48276-48278, 48280-48282, 48284-48286, 48290-48292, 48295-48298, 48300-48301, 48304, 48306-48307, 48311-48313, 48315, 48317, 48323, 48325, 48328-48331, 48336-48338, 48340, 48342-48345, 48347-48348, 48350, 48352-48353, 48355, 48357, 48360-48362, 48366, 48369, 48372-48378, 48380, 48383, 48387-48388, 48391, 48395-48396, 48398-48399, 48401-48403, 48405-48407, 48411-48412, 48414, 48416-48418, 48420, 48422, 48426-48427, 48429, 48432-48434, 48437-48439, 48442, 48446-48449, 48451, 48454, 48459, 48462, 48464, 48466-48468, 48470-48471, 48473, 48476, 48478, 48480-48482, 48487, 48489, 48491-48492, 48494, 48497, 48499-48506, 48508-48510, 48512, 48516, 48518, 48521, 48525, 48527-48530, 48533-48534, 48536, 48538, 48543-48552, 48554, 48556-48559, 48562-48564, 48566, 48569-48570, 48572, 48575, 48577-48585, 48587, 48591-48594, 48596-48597, 48600-48605, 48607-48611, 48617-48618, 48621, 48624, 48627-48628, 48630-48634, 48636, 48641, 48645, 48647, 48650, 48652-48654, 48656-48657, 48659-48661, 48664, 48668, 48670-48673, 48677, 48681-48684, 48688-48691, 48693-48705, 48707-48708, 48712-48714, 48716-48717, 48720, 48724, 48726, 48731-48734, 48736-48739, 48742-48747, 48750-48755, 48757, 48760-48761, 48763-48766, 48769, 48772, 48774-48775, 48777, 48779, 48781-48785, 48793, 48797-48802, 48804-48806, 48808, 48813, 48826, 48828, 48836-48837, 48840, 48842-48847, 48849-48851, 48853, 48855-48856, 48859, 48863, 48865-48867, 48870-48871, 48874, 48877, 48880, 48884-48885, 48887, 48890-48896, 48904-48905, 48907, 48910-48911, 48915-48916, 48918-48920, 48925, 48939, 48941, 48943-48948, 48950-48952, 48954-48955, 48959-48969, 48971-48974, 48976-48978, 48982-48983, 48989, 48991-48993, 48995-48998, 49000-49001, 49003, 49006, 49009-49019, 49021, 49023-49024, 49026, 49028, 49030, 49035, 49037-49040, 49043-49044, 49047-49050, 49052-49056, 49058-49065, 49067-49069, 49073-49076, 49080, 49083-49090, 49092-49093, 49095-49097, 49102-49104, 49108, 49110-49111, 49113, 49115-49120, 49122-49123, 49127, 49130, 49133, 49136-49138, 49141, 49143-49145, 49148-49156, 49158-49162, 49164-49165, 49168-49173, 49175-49180, 49182, 49186, 49188-49189, 49191-49193, 49197, 49202, 49204, 49207, 49213, 49215-49217, 49219-49220,

49231-49232, 49236-49241, 49243-49244, 49246, 49250-49252, 49255, 49259-49261, 49263, 49266-49272, 49274, 49276, 49279-49281, 49283-49284, 49286-49288, 49291, 49293-49295, 49299, 49304, 49306-49308, 49310-49312, 49314, 49316-49327, 49329, 49332, 49336, 49341, 49343-49345, 49349-49353, 49355, 49359, 49361-49362, 49364-49374, 49376, 49378, 49383-49384, 49386-49388, 49390-49393, 49395-49398, 49400-49401, 49405-49410, 49412-49415, 49417-49422, 49424-49427, 49429-49430, 49432-49433, 49436-49441, 49443-49444, 49447-49448, 49450, 49453, 49458, 49462-49463, 49465-49471, 49473, 49475, 49478-49484, 49486-49487, 49490, 49494-49496, 49499-49500, 49503-49511, 49513-49514, 49518, 49520-49523, 49525-49530, 49532-49533, 49535-49539, 49544-49546, 49549, 49551, 49553-49557, 49559, 49561, 49564, 49567-49570, 49573-49575, 49577, 49587-49588, 49594-49595, 49597-49606, 49610, 49612-49619, 49624-49629, 49631, 49634-49640, 49642, 49644-49653, 49656, 49658-49666, 49668-49669, 49671-49672, 49674-49680, 49682-49683, 49686-49689, 49691-49692, 49694, 49696, 49699, 49701-49702, 49705-49708, 49710, 49712-49717, 49719-49727, 49729-49730, 49733, 49735, 49741, 49745-49747, 49749-49760, 49762-49765, 49767-49768, 49770-49773, 49775, 49791-49793, 49796-49799, 49801-49804, 49806, 49808-49810, 49813-49818, 49820, 49822, 49824-49833, 49835-49840, 49845, 49847-49848, 49850-49859, 49861, 49863-49864, 49869-49870, 49874-49875, 49877-49883, 49885-49886, 49888, 49890, 49892, 49894-49899, 49901-49902, 49904-49905, 49907-49908, 49910-49917, 49919-49922, 49925-49927, 49929-49931, 49934-49939, 49941-49942, 49947-49962, 49964, 49966, 49969-49970, 49972-49976, 49978, 49983-49986, 49990, 49992, 49994, 49997-50002, 50004, 50006, 50009-50010, 50012-50014, 50016, 50020, 50022-50024, 50026, 50028, 50030, 50034, 50037-50039, 50043, 50045-50046, 50048-50049, 50051-50056, 50059-50068, 50070, 50074, 50076, 50078, 50080-50083, 50086, 50088, 50090, 50093-50095, 50097, 50099-50101, 50105, 50107-50108, 50111-50117, 50119-50122, 50124, 50129-50133, 50135, 50137-50142, 50144, 50146-50147, 50150, 50154-50155, 50158, 50160, 50162-50165, 50168-50169, 50171, 50176, 50180-50181, 50185, 50188, 50190-50191, 50196, 50198, 50200, 50202-50203, 50205, 50212, 50214-50216, 50221-50222, 50224, 50228-50229, 50236-50238, 50240, 50242-50249, 50253, 50255-50256, 50258-50260, 50262, 50271-50272, 50274-50275, 50277-50279, 50282, 50284, 50286-50288, 50290, 50294, 50298-50308, 50310-50311, 50314-50317, 50319, 50322, 50324, 50326-50327, 50330-50331, 50335-50337, 50340, 50342, 50344, 50347-50350, 50352-50353, 50356-50359, 50361-50364, 50366, 50369, 50371-50378, 50380, 50382-50383, 50385-50394, 50396-50398, 50400-50403, 50405-50410, 50413, 50415, 50418-50422, 50424, 50426-50429, 50433, 50435-50439, 50441-50444, 50446-50453, 50455-50458, 50460, 50462-50463, 50466-50467, 50469-50470, 50473, 50476-50479, 50481, 50483-50485, 50487-50494, 50496-50498, 50500, 50504-50507, 50511-50514, 50516, 50518-50522, 50524-50525, 50529, 50531, 50534, 50536,

50538-50539, 50541-50543, 50545, 50547-50554, 50557-50559, 50562-50564, 50566, 50568, 50570-50575, 50578-50579, 50582, 50584-50587, 50590, 50593-50601, 50606-50615, 50619-50620, 50623, 50625-50630, 50633, 50635, 50637, 50641, 50643-50644, 50646, 50650, 50652-50654, 50656-50657, 50660-50662, 50664-50669, 50671, 50673, 50676-50681, 50684-50688, 50690-50691, 50693, 50696, 50698-50701, 50703-50704, 50706-50709, 50711-50713, 50715-50717, 50719, 50721-50722, 50725, 50727, 50729, 50731, 50734, 50736-50745, 50747-50748, 50752, 50758, 50760, 50764-50767, 50769-50775, 50777-50782, 50784-50785, 50788-50800, 50803, 50805-50808, 50810, 50813-50814, 50816-50819, 50821-50824, 50828-50833, 50838, 50840-50841, 50843-50844, 50846, 50849-50851, 50853, 50857-50859, 50861-50864, 50866-50869, 50871, 50875, 50877-50878, 50881-50884, 50886-50893, 50895-50896, 50898-50909, 50911-50913, 50918-50923, 50926-50930, 50932-50937, 50940-50949, 50951-50953, 50956, 50958-50964, 50966-50968, 50970-50974, 50979, 50982-50986, 50988-50989, 50992, 50995, 50997-50998, 51002, 51006, 51008, 51010-51013, 51015-51017, 51019-51020, 51022, 51024-51026, 51028-51029, 51032-51033, 51037-51038, 51043, 51045-51047, 51049, 51051-51054, 51056-51063, 51065-51066, 51068-51070, 51072, 51075-51084, 51086-51090, 51093, 51097-51100, 51102, 51104-51106, 51108-51109, 51114, 51118-51119, 51121, 51123-51125, 51127-51128, 51131-51133, 51135-51140, 51142-51144, 51146, 51149-51150, 51152, 51154, 51156-51158, 51160-51163, 51167-51170, 51172-51174, 51177, 51181-51182, 51184-51188, 51193, 51195-51196, 51199-51202, 51205-51209, 51213, 51216, 51218, 51223, 51225-51226, 51229, 51232-51235, 51237-51240, 51253, 51255-51258, 51260, 51262, 51264-51265, 51267, 51270-51271, 51276-51277, 51282, 51284-51285, 51289-51290, 51292-51293, 51298, 51301, 51305-51312, 51314-51317, 51319-51322, 51325-51336, 51339-51346, 51348-51351, 51353, 51356-51357, 51359-51364, 51366-51367, 51369, 51371-51378, 51381, 51383-51387, 51391-51393, 51396-51397, 51400-51402, 51404-51405, 51407, 51411, 51414-51415, 51417-51419, 51423-51427, 51429-51430, 51432, 51435, 51437-51449, 51452, 51461-51463, 51466-51468, 51470-51472, 51474-51475, 51478-51484, 51486, 51490-51491, 51493-51496, 51498-51501, 51503-51506, 51508, 51510-51513, 51515, 51521-51525, 51529, 51534-51541, 51546-51556, 51558-51559, 51561, 51565, 51567, 51570, 51572-51573, 51575-51585, 51587, 51590-51592, 51594-51595, 51597-51598, 51600, 51603-51621, 51624-51629, 51632-51635, 51637, 51639-51648, 51650, 51654-51660, 51662-51665, 51667, 51670-51671, 51675-51678, 51680-51681, 51684-51685, 51687-51693, 51696, 51698-51699, 51701-51704, 51706-51711, 51713, 51715-51716, 51718, 51722, 51724, 51728, 51730-51731, 51736-51737, 51739-51743, 51745, 51749-51750, 51753-51755, 51757-51758, 51760-51761, 51763-51764, 51767, 51775-51780, 51782-51783, 51785, 51787-51788, 51790-51793, 51796, 51798, 51802-51804, 51806-51811, 51813-51815, 51820, 51822-51837, 51839-51841, 51843, 51845, 51852-51855, 51862-51867, 51869,

51873,51877-51878,51883-51887,51893-51896,51898-51900,51907,51912,51915,51917-51918,51926-51927,51929,51931-51935,51937-51939,51942,51946-51951,51953-51954,51956,51958-51959,51963-51964,51967-51970,51974,51978,51981,51983,51985-51986,51989,51992,51998,52001,52003,52005-52008,52011-52012,52014,52017,52019-52026,52028-52032,52034,52036-52037,52039-52044,52046-52053,52055-52059,52062,52064,52067-52070,52072,52075-52076,52078-52080,52083-52087,52089,52091,52094-52097,52102-52103,52105-52106,52108,52110-52113,52117,52122-52126,52130-52131,52133-52141,52143,52145-52148,52150-52159,52162-52166,52171-52176,52178-52179,52182,52184-52186,52188,52191-52192,52194,52197-52200,52202-52213,52215-52216,52218,52220,52222,52224,52226-52229,52231,52233-52234,52237-52241,52243-52245,52247,52249-52250,52252-52253,52255-52261,52264-52267,52270-52271,52275-52276,52280,52282-52283,52285-52289,52291-52293,52298-52314,52316-52318,52320-52322,52324,52328,52331-52332,52335-52342,52344-52348,52351,52353,52355,52357,52360,52362-52365,52367-52374,52377,52379-52382,52384,52386-52387,52389-52392,52394-52401,52405,52407,52411,52413-52414,52416-52421,52423-52428,52430,52432-52436,52438,52440,52443-52444,52446-52447,52449-52450,52452-52453,52455-52456,52458-52466,52468-52471,52473-52481,52483,52485-52486,52488-52490,52492,52494,52496-52497,52499-52504,52506-52515,52517,52521-52522,52524-52525,52528,52530-52531,52533,52537-52540,52542,52544-52550,52552-52554,52558-52563,52566,52570,52572-52574,52576-52580,52583-52586,52588-52590,52593,52595-52596,52598-52605,52607-52610,52612-52614,52616-52621,52627-52635,52637,52645-52647,52649-52652,52654-52655,52658,52660,52662,52664-52667,52676-52678,52680-52682,52685-52692,52694,52697-52699,52702,52705,52708,52712,52716,52720-52722,52727-52732,52734,52736-52742,52745,52749-52756,52758,52761-52764,52766-52772,52774-52783,52785,52787-52788,52790-52791,52801-52802,52805,52807,52809-52816,52818-52822,52825,52827-52828,52830-52834,52838-52839,52841,52843-52845,52847,52850-52859,52861-52862,52864-52867,52872,52874-52875,52877-52878,52880-52883,52885,52887-52888,52890-52892,52895-52897,52899,52901-52905,52908-52911,52913-52915,52919-52924,52926,52931-52940,52943-52944,52946-52950,52952-52955,52957,52959-52962,52964-52967,52971-52975,52977-52978,52980,52982-52983,52985-52987,52989,52991-52995,52997,53002-53003,53005-53006,53008-53009,53016-53018,53021-53023,53025-53027,53029-53030,53032,53036-53041,53043,53049,53052-53054,53059-53060,53063-53065,53067,53069,53071-53074,53076-53079,53083-53085,53087-53090,53092-53099,53103,53105-53107,53113-53121,53123,53128-53130,53136-53137,53139,53143,53150-53157,53160-53161,53163-53164,53167,53169,53172,53174-53176,53181-53183,

53185-53186, 53194-53199, 53201-53202, 53205-53206, 53209, 53219-53220, 53223, 53225-53226, 53228-53231, 53235, 53237-53239, 53242, 53247-53249, 53255, 53258-53259, 53261-53262, 53264-53265, 53268-53270, 53272, 53274-53277, 53279, 53281, 53283, 53287-53288, 53290, 53292, 53294-53296, 53298, 53300, 53302-53304, 53306, 53308-53316, 53318-53319, 53321, 53323, 53326-53330, 53338-53339, 53341-53342, 53349, 53351, 53353, 53355-53356, 53359, 53362-53364, 53366-53369, 53371, 53373-53376, 53378-53390, 53393, 53396-53398, 53400, 53402-53404, 53406-53409, 53411-53412, 53414-53415, 53417, 53419-53420, 53422, 53426-53430, 53432-53433, 53435-53441, 53443-53447, 53450, 53452-53458, 53461-53462, 53464-53467, 53469-53474, 53476, 53479, 53481-53494, 53496, 53498, 53504, 53507-53508, 53510, 53512, 53514-53516, 53520, 53522-53523, 53525-53532, 53535-53536, 53538, 53540, 53542-53545, 53550, 53552, 53555-53560, 53562, 53565, 53571-53573, 53575, 53577-53578, 53580-53581, 53583-53589, 53595-53597, 53599-53601, 53603-53604, 53606-53607, 53609-53615, 53617, 53619-53621, 53627-53629, 53632, 53635, 53637-53638, 53640-53642, 53644-53648, 53650-53656, 53659, 53665-53666, 53669-53677, 53679, 53681, 53685, 53687-53689, 53691, 53693, 53699, 53701-53705, 53707, 53709-53716, 53719-53721, 53724, 53728, 53730-53735, 53738, 53741, 53744, 53746, 53748-53751, 53755-53758, 53760, 53762-53763, 53765, 53768-53774, 53779, 53783, 53786-53793, 53795, 53798, 53800-53805, 53807, 53809, 53813-53816, 53818-53821, 53823, 53825, 53827-53841, 53845, 53848-53850, 53852-53853, 53855-53860, 53863-53864, 53866, 53868, 53872, 53874, 53876-53878, 53880, 53883-53895, 53897-53898, 53901-53906, 53909, 53912-53915, 53919-53924, 53926-53929, 53931-53932, 53938-53939, 53941, 53947-53949, 53951, 53953-53957, 53959, 53963, 53966, 53969-53970, 53973-53975, 53977, 53979, 53982, 53984-53985, 53988, 53991-53993, 53995-53996, 53999-54004, 54008-54009, 54014-54015, 54018-54019, 54021-54022, 54027-54028, 54030, 54032-54033, 54035, 54037-54038, 54041, 54047, 54049, 54051-54055, 54057, 54060-54061, 54064-54065, 54067-54068, 54071, 54073-54079, 54084-54086, 54088-54090, 54094-54098, 54100-54101, 54103-54107, 54110-54112, 54114, 54117, 54119-54121, 54125, 54127-54129, 54134-54136, 54138-54142, 54144, 54146, 54148-54151, 54154-54158, 54161-54181, 54183-54185, 54190, 54192-54195, 54197, 54199-54204, 54208-54212, 54214, 54219, 54221-54230, 54234-54239, 54241-54242, 54245-54246, 54248-54256, 54258-54261, 54263, 54265, 54267-54268, 54270-54275, 54277, 54279, 54282, 54286-54291, 54293, 54296-54303, 54305-54306, 54308, 54310-54312, 54315, 54317, 54324-54325, 54328-54334, 54338-54339, 54341, 54343, 54347-54348, 54350, 54354-54355, 54357-54358, 54361-54364, 54366-54370, 54372-54378, 54383, 54385-54386, 54388, 54390-54391, 54393, 54395, 54398, 54400-54411, 54413-54419, 54421-54422, 54424-54425, 54427-54428, 54430-54432, 54436, 54439-54442, 54445-54454, 54456-54458, 54461-54466, 54468, 54472-54478, 54482-54490, 54492, 54497, 54500,

54504, 54506-54508, 54511-54513, 54515, 54517, 54519-54521, 54523-54524, 54529-54534, 54536, 54539, 54541-54542, 54546-54547, 54550-54553, 54555-54556, 54558-54562, 54565-54567, 54569-54570, 54574, 54578-54583, 54586, 54588, 54593, 54601, 54603-54604, 54606-54607, 54609-54610, 54612, 54614-54618, 54620, 54622-54623, 54625-54628, 54631, 54637-54643, 54645, 54647-54648, 54650-54651, 54654-54658, 54661, 54669, 54673-54675, 54680-54684, 54686, 54691-54694, 54699, 54702, 54705-54706, 54708-54712, 54714-54717, 54719-54723, 54725, 54727-54730, 54732-54734, 54736-54740, 54743-54744, 54747, 54749-54751, 54753, 54755-54760, 54762-54766, 54768-54776, 54779, 54781-54783, 54785-54789, 54791-54796, 54798, 54801-54804, 54806-54814, 54816, 54819, 54822-54823, 54826-54828, 54830-54831, 54834, 54837-54843, 54847-54849, 54852-54853, 54855-54857, 54859-54861, 54863-54869, 54871-54872, 54874-54884, 54886-54887, 54889-54890, 54894-54895, 54899, 54902, 54904-54906, 54909, 54911-54912, 54914, 54916, 54918-54924, 54926-54927, 54931-54938, 54941-54945, 54948-54953, 54955, 54958, 54960-54965, 54968, 54970-54973, 54975-54976, 54979-54980, 54985-54986, 54988-54989, 54992, 54997-54999, 55001, 55003-55005, 55007-55008, 55010, 55012-55017, 55019-55020, 55022, 55025-55026, 55032-55033, 55035-55036, 55040-55043, 55045, 55048-55050, 55052-55056, 55059-55074, 55076, 55079-55080, 55083-55086, 55088-55090, 55093, 55095-55098, 55102, 55104-55108, 55110-55112, 55114-55121, 55123-55124, 55126-55127, 55129-55130, 55133, 55137-55139, 55142, 55145-55149, 55151-55156, 55161, 55163-55166, 55168-55169, 55173, 55178, 55180, 55182-55186, 55188, 55190, 55193-55194, 55196, 55199, 55203-55207, 55210, 55212, 55214, 55216-55217, 55219-55220, 55222-55224, 55227, 55233-55234, 55237-55240, 55242-55243, 55245-55246, 55248, 55250, 55252, 55254-55255, 55257, 55260, 55262-55264, 55266, 55270-55273, 55281-55282, 55284-55289, 55294, 55296, 55298, 55300-55303, 55305-55308, 55313, 55315-55317, 55320-55323, 55325, 55329, 55334, 55336-55337, 55339-55342, 55344-55346, 55350-55355, 55357, 55360, 55362-55363, 55367-55369, 55372-55374, 55376, 55378-55381, 55383-55385, 55387-55393, 55395, 55397, 55399, 55401-55408, 55414, 55417, 55419, 55421, 55425-55426, 55428, 55430, 55435-55437, 55439-55440, 55442-55445, 55447, 55449-55450, 55453-55454, 55457-55459, 55461, 55463, 55465, 55468-55469, 55471, 55476-55477, 55479, 55481, 55483, 55485-55487, 55489-55491, 55493, 55495, 55497-55503, 55505-55513, 55518-55519, 55521-55522, 55527-55528, 55530, 55535-55537, 55539, 55542-55549, 55556-55560, 55562-55563, 55565-55567, 55570-55571, 55574-55578, 55581, 55583-55590, 55592-55596, 55599-55601, 55603, 55606, 55610, 55613-55616, 55618-55625, 55631-55634, 55636, 55638-55639, 55642, 55645-55646, 55649-55650, 55652-55654, 55656-55657, 55661-55663, 55665, 55667-55675, 55682, 55685, 55688-55691, 55694-55696, 55703-55705, 55707-55712, 55715, 55730-55732, 55734-55735, 55744-55745, 55747-55748, 55750-55755, 55759, 55761, 55766-55768, 55771-55773, 55775-55776,

55780-55781, 55783-55784, 55786, 55793-55798, 55800, 55802, 55804-55805, 55807-55815, 55818-55821, 55823, 55831-55838, 55840-55844, 55847-55849, 55851, 55853-55855, 55857-55861, 55865-55868, 55871, 55873, 55876, 55879-55880, 55882-55883, 55885, 55891, 55893-55894, 55897, 55899, 55901-55902, 55904-55906, 55908-55909, 55912, 55914, 55917, 55919-55922, 55924, 55927-55928, 55932, 55934, 55943, 55945, 55948, 55950, 55953, 55956-55957, 55959, 55961-55964, 55966, 55971, 55973, 55975, 55980, 55982-55986, 55990, 55992, 55994, 55996, 55998, 56004, 56007, 56009-56011, 56014, 56019, 56022, 56025-56026, 56029-56030, 56032, 56034-56035, 56040, 56042-56043, 56045, 56047-56050, 56052, 56055, 56059-56065, 56069, 56071-56075, 56080-56084, 56089, 56091-56092, 56095-56097, 56101, 56103-56104, 56108-56109, 56113, 56115-56117, 56119-56120, 56124-56126, 56128-56129, 56131, 56134-56140, 56142-56147, 56149, 56151, 56158, 56161-56162, 56164, 56167-56170, 56172-56177, 56179, 56181-56185, 56189-56190, 56195, 56197, 56199, 56203-56204, 56206, 56210, 56212, 56217-56222, 56224, 56226-56227, 56229-56230, 56233-56238, 56240-56245, 56247-56250, 56252-56253, 56255, 56257-56259, 56261-56262, 56265-56268, 56272, 56274-56275, 56277-56280, 56283-56288, 56290-56295, 56297, 56300, 56303-56304, 56306-56310, 56314, 56318-56320, 56323, 56325-56336, 56339-56341, 56343-56344, 56346, 56348-56349, 56353, 56357-56359, 56361, 56363, 56366, 56368-56370, 56372-56376, 56378-56380, 56383, 56385-56386, 56388-56396, 56400, 56403, 56405-56406, 56410-56411, 56414, 56416-56417, 56419-56423, 56425, 56427-56436, 56438, 56440-56442, 56445-56446, 56449-56450, 56452, 56458, 56462-56466, 56469-56472, 56475, 56477, 56479-56480, 56482, 56484-56487, 56492, 56495-56496, 56499-56500, 56502-56503, 56509, 56511-56512, 56515, 56517, 56519-56527, 56532, 56534-56536, 56544-56545, 56549, 56552-56553, 56555-56559, 56563-56577, 56579, 56581, 56583-56586, 56588-56590, 56596, 56599-56601, 56604, 56607, 56610-56613, 56615, 56619, 56621-56623, 56625, 56627-56633, 56638-56640, 56642-56643, 56645-56647, 56650-56661, 56663-56673, 56675-56678, 56681-56686, 56688-56689, 56692-56694, 56696, 56698-56700, 56702-56705, 56707-56715, 56717, 56720-56722, 56725, 56727, 56729-56730, 56734, 56736-56738, 56741-56743, 56745, 56747, 56750, 56753, 56755-56765, 56769, 56776, 56778-56779, 56781, 56785, 56787-56788, 56791-56802, 56804-56807, 56813-56815, 56817, 56821, 56823, 56828-56829, 56832, 56834-56836, 56838-56840, 56842-56843, 56845, 56847, 56851-56852, 56855-56863, 56865-56871, 56873-56874, 56876, 56878, 56880, 56882-56888, 56890-56891, 56893, 56897, 56903, 56906, 56911-56915, 56920-56928, 56934-56935, 56937-56941, 56943-56945, 56947-56949, 56952, 56954, 56958, 56961-56962, 56965, 56967-56969, 56971-56974, 56976-56977, 56979-56981, 56988, 56990, 56996-57002, 57008, 57010-57011, 57013-57014, 57016, 57018-57021, 57023, 57025-57028, 57030-57032, 57035, 57038-57040, 57042-57043, 57046, 57048-57049, 57051-57052, 57054-57057, 57059-57061, 57066, 57070, 57072-57074, 57077-57078,

57080, 57082-57085, 57087, 57089-57090, 57093, 57097-57102, 57104, 57106-57117, 57119, 57121-57125, 57127-57128, 57136-57137, 57139, 57141, 57143-57144, 57146-57147, 57150-57160, 57162-57163, 57166, 57168-57170, 57173-57175, 57178-57180, 57184-57185, 57187-57188, 57192, 57194-57200, 57208-57212, 57214, 57216, 57221-57230, 57233-57236, 57239-57241, 57243-57244, 57246-57250, 57252-57255, 57257-57258, 57260, 57265-57267, 57269-57272, 57274-57276, 57279, 57281, 57283-57285, 57293, 57295, 57297-57300, 57302, 57305, 57307, 57313, 57315, 57317-57321, 57327, 57329, 57331, 57333, 57336-57337, 57340-57341, 57345, 57347, 57350-57354, 57358-57360, 57362-57363, 57366-57367, 57374-57377, 57379-57380, 57386, 57390-57393, 57395, 57397-57400, 57402, 57406-57407, 57409-57411, 57414, 57418-57420, 57423-57425, 57427, 57430, 57432-57435, 57438-57439, 57441-57454, 57456, 57459, 57462, 57465-57468, 57471, 57474, 57482-57483, 57489, 57491, 57494-57495, 57497, 57499-57500, 57502, 57504, 57506-57507, 57515, 57520-57522, 57524, 57526-57532, 57537, 57539, 57542-57548, 57550, 57552-57553, 57557, 57559-57560, 57563-57568, 57571-57577, 57579, 57583, 57585-57586, 57588-57591, 57593, 57595, 57597-57598, 57600, 57602, 57604, 57607-57621, 57626, 57629-57631, 57633-57635, 57637-57640, 57642, 57648-57650, 57652, 57654-57656, 57660-57662, 57665, 57667-57670, 57672, 57676, 57678-57679, 57682-57683, 57689-57693, 57697-57698, 57701-57705, 57707-57708, 57710, 57713-57714, 57717-57723, 57725, 57727-57729, 57734-57737, 57739, 57741, 57743-57745, 57748-57752, 57755-57756, 57760, 57762-57766, 57769-57770, 57774-57777, 57779-57782, 57784, 57787, 57789-57799, 57801-57803, 57805-57807, 57809-57810, 57813-57814, 57819, 57821, 57823-57826, 57828-57830, 57832, 57834, 57839, 57841-57853, 57855-57857, 57860-57866, 57868-57873, 57876-57877, 57879-57881, 57883, 57885, 57887-57889, 57894, 57897, 57899, 57902, 57905-57909, 57911-57914, 57921-57924, 57931-57934, 57936-57938, 57942, 57944-57950, 57952-57955, 57957-57960, 57964-57965, 57971, 57975, 57978-57992, 57994, 57997-58005, 58008, 58010-58015, 58018-58021, 58023-58024, 58029-58030, 58033-58034, 58037-58038, 58040-58043, 58045-58046, 58048-58056, 58058-58059, 58061, 58063-58070, 58072-58076, 58078, 58080, 58085, 58087-58092, 58095-58099, 58103, 58107, 58110-58113, 58115, 58117-58124, 58129, 58132-58134, 58136-58139, 58143-58151, 58153, 58157-58158, 58160-58164, 58166, 58169, 58171-58176, 58178, 58181, 58184-58191, 58194-58195, 58197, 58199-58201, 58203-58211, 58213, 58218-58221, 58223, 58226, 58228, 58230, 58233-58236, 58238-58241, 58243-58247, 58250-58251, 58254, 58256-58258, 58262-58267, 58269-58278, 58280-58283, 58285, 58288-58292, 58294, 58299, 58301-58303, 58305-58306, 58308-58309, 58311, 58313, 58317-58318, 58320-58322, 58324-58325, 58329-58331, 58333, 58336-58337, 58339-58341, 58343-58345, 58347-58349, 58351-58353, 58355-58356, 58359-58365, 58368-58370, 58373-58375, 58378, 58380, 58382, 58384, 58388-58394, 58396-58397, 58399-58410, 58414, 58416-58419, 58421,

58423, 58425, 58427-58430, 58433-58438, 58440-58446, 58448, 58450, 58452-58462, 58465-58466, 58472-58477, 58479-58480, 58482-58483, 58487-58488, 58490-58491, 58493, 58495, 58497-58498, 58503-58504, 58506-58515, 58519-58525, 58527, 58530, 58532, 58534-58541, 58543-58544, 58546-58559, 58561-58574, 58576-58578, 58580-58582, 58584-58586, 58588-58590, 58592-58593, 58596-58598, 58600, 58602, 58604-58606, 58608, 58611, 58616, 58618-58619, 58621-58622, 58624-58636, 58638, 58640, 58642-58644, 58646-58652, 58654-58655, 58657-58658, 58663-58664, 58666, 58668-58672, 58676, 58678, 58680-58681, 58683-58684, 58686, 58688-58693, 58695-58701, 58708, 58710-58713, 58715-58728, 58730-58731, 58735, 58739-58744, 58747, 58749-58757, 58759-58762, 58764, 58766, 58768-58769, 58773, 58778, 58781-58783, 58786, 58791, 58794-58798, 58800, 58803-58807, 58809-58813, 58815-58816, 58818, 58820-58828, 58830, 58835-58838, 58840-58845, 58847-58849, 58851-58853, 58855, 58857-58863, 58865-58873, 58877, 58880-58881, 58883, 58885-58888, 58890, 58894, 58896-58900, 58902, 58904, 58908-58909, 58913-58914, 58916, 58918, 58920-58921, 58923, 58925-58928, 58930-58935, 58937-58939, 58942-58944, 58946-58947, 58949, 58952-58958, 58961-58964, 58968, 58970, 58973-58975, 58977-58980, 58982-58994, 58998-59001, 59003-59029, 59032-59033, 59035, 59037-59046, 59048-59050, 59053-59054, 59058-59060, 59063, 59066-59071, 59073, 59075-59077, 59079, 59081, 59083-59089, 59091-59094, 59096-59100, 59103, 59105-59107, 59110, 59113-59127, 59130-59136, 59138-59143, 59145-59146, 59152, 59154, 59156, 59159-59169, 59172, 59175-59176, 59180, 59183-59186, 59189, 59191-59193, 59195-59198, 59203-59205, 59207-59208, 59210-59220, 59222, 59224-59225, 59228-59229, 59231-59233, 59235-59236, 59238-59239, 59241-59242, 59245-59247, 59251, 59253-59255, 59261-59263, 59266-59267, 59269-59270, 59272-59273, 59279, 59281-59282, 59290, 59294, 59296-59299, 59304-59305, 59308, 59310, 59312, 59314, 59320, 59324, 59328-59329, 59332-59334, 59336-59337, 59339-59346, 59351-59353, 59355-59356, 59359-59362, 59364-59368, 59373, 59378-59382, 59384-59385, 59387-59395, 59397, 59400, 59404, 59406-59409, 59411, 59413-59414, 59417, 59421-59423, 59425-59427, 59429, 59433-59435, 59442-59443, 59445, 59450-59453, 59455-59456, 59458-59460, 59463-59464, 59466, 59469-59473, 59477, 59483, 59486-59489, 59491-59493, 59496, 59498, 59500-59501, 59503, 59505-59512, 59514-59518, 59520-59524, 59527, 59532-59533, 59535, 59537, 59539, 59541, 59543-59545, 59548-59551, 59554-59555, 59562, 59565-59579, 59581, 59583-59584, 59586, 59590, 59592-59595, 59600, 59602-59604, 59608-59609, 59611-59613, 59617-59618, 59620-59621, 59623-59624, 59626, 59630, 59633-59641, 59644-59645, 59647-59650, 59652-59653, 59657-59658, 59662-59663, 59665-59666, 59669-59671, 59673, 59675-59680, 59682-59685, 59687-59688, 59691-59692, 59694-59697, 59699-59700, 59702, 59707, 59710, 59712, 59714-59721, 59724-59739

[0258] 前述书面说明书被认为足以使本领域的技术人员能够实践本发明。本发明不限于

所提供的实例的范围,因为实例意图作为本发明的一个方面的单一说明,并且其他功能上等效的实施例也属于本发明的范围。根据前述说明,除了那些在此显示并且描述的内容之外的本发明的不同修改对于本领域的技术人员将变得很清楚,并且属于随附权利要求书的范围。本发明的每个实施例不必涵盖本发明的优点和目的。