REPUBLICA DE COLOMBIA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 16-113531- -00000-0000

Fecha: 2016-05-03 09:56:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

# PATENTE INVENCION

**EXPEDIENTE No. _____**

**Contiene los documentos relativos a la solicitud de Patente de invención de:**

**Título:** COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA EXPRESIÓN DEL GEN ALAS1

**Solicitante:** 1. ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC
2. ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI

**De:** CAMBRIDGE, ESTADOS UNIDOS

**Apoderado:** MAURICIO JARAMILLO C.

**Bogotá, D.C., Mayo de 2016**

WF- 10196

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 16-113531- -00000-0000
Fecha: 2016-05-03 09:56:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

# DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
## SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1 | TIPO DE SOLICITUD | X Patente de invención<br>X Capítulo I | ☐ Patente de Modelo de Utilidad<br>☐ Capitulo II |

**2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Solicitud Internacional No.** | PCT/US2014/059160 | **Fecha** | 03.10.2014 |
| **Publicación Internacional No.** | WO/2015/051318 | **Fecha** | 09.04.2015 |

**3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN** (200 caracteres o espacios máximos)

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA EXPRESIÓN DEL GEN ALAS1

**4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)**

**C12N 15/113 (2010.01), A61K 31/7088 (2006.01), A61K 31/713 (2006.01), A61P 3/00 (2006.01)**

**5 SOLICITANTE (S)** ☐ Esta persona también es inventor. X Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

| APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL | NOMBRE | IDENTIFICACIÓN | TIPO |
|---|---|---|---|
| 1. ALNYLAM PHARMACEUTICALS , INC<br>2. ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI | | | |

**6 DATOS DEL SOLICITANTE**

| | | | |
|---|---|---|---|
| DIRECCIÓN | 300 Third Street | No. TELÉFONO | |
| CIUDAD | Cambridge | CORREO ELECTRÓNICO | |
| DEPARTAMENTO/ESTADO | Massachusetts, 02142 | NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN | |
| PAÍS DE RESIDENCIA | Estados Unidos | | |

**7 INVENTOR (ES)** ☐ Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

| APELLIDOS | NOMBRES | NACIONALIDAD |
|---|---|---|
| 1. BETTENCOURT | Brian | Estados Unidos |
| 2. FITZGERALD | Kevin | Estados Unidos |
| 3. QUERBES | William | Estados Unidos |
| 4. DESNICK | Robert, J. | Estados Unidos |
| 5. YASUDA | Makiko | Estados Unidos |

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

**8 DATOS INVENTOR (ES)**

| PAÍS RESIDENCIA | DEPARTAMENTO/ESTADO | CIUDAD | DIRECCIÓN |
|---|---|---|---|
| 1. Estados Unidos | Massachusetts, 02142, | Cambridge | 300 Third Street |
| 2. Estados Unidos | Massachusetts, 02142, | Cambridge | 300 Third Street |
| 3. Estados Unidos | Massachusetts, 02142, | Cambridge | 300 Third Street |
| 4. Estados Unidos | New York, 10128 | New York | 170 East 93rd Street |
| 5. Estados Unidos | New York, 10040 | New York | 100 Overlook Terrace, Apartment 612 |

**OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)**

X Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en hoja de información complementaria.

**9** ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** X **APODERADO**

| APELLIDOS | NOMBRES | IDENTIFICACIÓN |
|---|---|---|
| JARAMILLO CAMPUZANO | MAURICIO | C.C . 80.421.942 T.P . 74.555 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| DIRECCIÓN | Calle 67 NO. 7 – 35, oficina 1204 | No. TELÉFONO | 3192900 Ext. 214 |
| CIUDAD | Bogotá D.C. | CORREO ELECTRÓNICO | dbotero@gpzlegal.com |
| PAÍS | Colombia | No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL | |

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

# DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
# SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1 | TIPO DE SOLICITUD | X Patente de invención<br>X Capítulo I | ☐ Patente de Modelo de Utilidad<br>☐ Capitulo II |

**2 DATOS SOLICITÚD INTERNACIONAL PCT**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Solicitud Internacional No.** | PCT/US2014/059160 | **Fecha** | 03.10.2014 |
| **Publicación Internacional No.** | WO/2015/051318 | **Fecha** | 09.04.2015 |

**3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN** (200 caracteres o espacios máximos)

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA EXPRESIÓN DEL GEN ALAS1

**4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)**

**C12N 15/113 (2010.01), A61K 31/7088 (2006.01), A61K 31/713 (2006.01), A61P 3/00 (2006.01)**

**5 SOLICITANTE (S)** ☐ Esta persona también es inventor. ☐ Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

| APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL | NOMBRE | IDENTIFICACIÓN | TIPO |
|---|---|---|---|
| 1. ALNYLAM PHARMACEUTICALS , INC<br>2. ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI | | | |

**6 DATOS DEL SOLICITANTE**

| | | | |
|---|---|---|---|
| DIRECCIÓN | 300 Third Street | No. TELÉFONO | |
| CIUDAD | Cambridge | CORREO ELECTRÓNICO | |
| DEPARTAMENTO/ESTADO | Massachusetts, 02142 | NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN | |
| PAÍS DE RESIDENCIA | Estados Unidos | | |

**7 INVENTOR (ES)** X Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

| APELLIDOS | NOMBRES | NACIONALIDAD |
|---|---|---|
| 1. BETTENCOURT | Brian | Estados Unidos |
| 2. FITZGERALD | Kevin | Estados Unidos |
| 3. QUERBES | William | Estados Unidos |
| 4. DESNICK | Robert, J. | Estados Unidos |
| 5. YASUDA | Makiko | Estados Unidos |

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

**8 DATOS INVENTOR (ES)**

| PAÍS RESIDENCIA | DEPARTAMENTO/ESTADO | CIUDAD | DIRECCIÓN |
|---|---|---|---|
| 1. Estados Unidos | Massachusetts, 02142, | Cambridge | 300 Third Street |
| 2. Estados Unidos | Massachusetts, 02142, | Cambridge | 300 Third Street |
| 3. Estados Unidos | Massachusetts, 02142, | Cambridge | 300 Third Street |
| 4. Estados Unidos | New York, 10128 | New York | 170 East 93rd Street |
| 5. Estados Unidos | New York, 10040 | New York | 100 Overlook Terrace, Apartment 612 |

**OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)**

X Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en hoja de información complementaria.

**9 ☐ REPRESENTANTE LEGAL X APODERADO**

| APELLIDOS | NOMBRES | IDENTIFICACIÓN |
|---|---|---|
| JARAMILLO CAMPUZANO | MAURICIO | C.C . 80.421.942 T.P . 74.555 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| DIRECCIÓN | Calle 67 NO. 7 – 35, oficina 1204 | No. TELÉFONO | 3192900 Ext. 214 |
| CIUDAD | Bogotá D.C. | CORREO ELECTRÓNICO | dbotero@gpzlegal.com |
| PAÍS | Colombia | No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL | |

**10 DECLARACIÓN(ES) DE PRIORIDAD** X SI ☐ NO

| (33) PAÍS DE ORIGEN | CÓDIGO PAÍS | (31) NÚMERO | (32) FECHA (AAAA/MM/DD) |
|---|---|---|---|
| 1. Estados Unidos | US | 61/887, 288 | 2013.10.04 |
| 1. Estados Unidos | US | 61/983, 720 | 2014.04.24 |

**11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS**

*Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.*

☐ SI X NO

**Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.**

**12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES**

*Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.*

☐ SI X NO

**Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.**

**13 REDUCCIÓN DE TASAS**

*Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.*

☐ SI X NO

**Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.**

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

**plica, debe aportar los soportes de acuerdo a lo que se indica en el numeral 18 - Documentos que acompañan la solicitud**

**14 RESUMEN**

La invención se refiere a composiciones de ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) dirigidas al gen ALAS1 y métodos de uso de tales composiciones de dsARN para alterar (por ejemplo, inhibir) la expresión de ALAS1.

| 15 | FIGURA CARACTERISTICA |
|---|---|

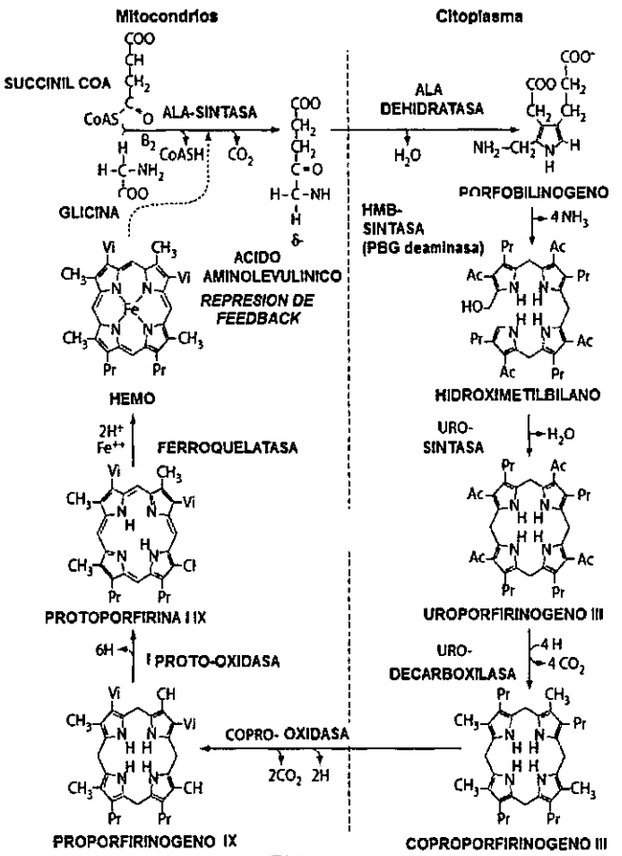



FIG.1

| 16 | COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO | N° | Fecha |
|---|---|---|---|

| 17 | FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL<br>*Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)* |
|---|---|

| 18 | DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD |
|---|---|

**Documentación Técnica**
**Solicitud Internacional en castellano**

1. X Descripción — N° de folios: 586
2. X Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 59
3. X Dibujos y/o figuras — N° folios: 59
4. X Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. X Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. X Anexo formato digital.

**Documentación Jurídica**

9. ☐ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

**Micro, pequeñas o medianas empresas**
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

**Universidades públicas o privadas**
☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

**Entidades sin ánimo de lucro**
☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. X Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

# HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

| 1 | (12) TIPO DE SOLICITUD | NUMERO DE RADICACIÓN |
|---|---|---|
| X Patente de invención<br>☐ Patente de Modelo de Utilidad | | FECHA DE PRESENTACIÓN |

**4 (71) SOLICITANTE (S)**

| | APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL | NOMBRE | IDENTIFICACIÓN | TIPO |
|---|---|---|---|---|
| 2. | ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI | | | |
| 3. | | | | |
| 4. | | | | |

**5 DATOS DEL SOLICITANTE**

| | PAÍS DE RESIDENCIA | DEPARTAMENTO/ESTADO | CIUDAD | DIRECCIÓN |
|---|---|---|---|---|
| 2. | Estados Unidos | New York | New York, 10029 | One Gustave L. Levy Place |
| 3. | | | | |
| 4. | | | | |

| | TELÉFONO | FAX | E-MAIL | NACIONALIDAD |
|---|---|---|---|---|
| 2. | | | | |
| 3. | | | | |
| 4. | | | | |

**6 (72) INVENTOR (ES)**

| | APELLIDOS | NOMBRE | NACIONALIDAD |
|---|---|---|---|
| 6. | | | |
| 7. | | | |
| 8. | | | |
| 9. | | | |
| 10. | | | |
| 11. | | | |
| 12. | | | |

**7 DATOS INVENTOR (ES)**

| | DIRECCIÓN | CIUDAD | DEPARTAMENTO/ESTADO | PAÍS RESIDENCIA |
|---|---|---|---|---|
| 6. | | | | |
| 7. | | | | |
| 8. | | | | |
| 9. | | | | |
| 10. | | | | |
| 11. | | | | |
| 12. | | | | |

**9 (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD**

| | PAÍS DE ORIGEN | CÓDIGO PAÍS | NÚMERO | FECHA (AAAA/MM/DD) |
|---|---|---|---|---|
| 5. | | | | |
| 6. | | | | |
| 7. | | | | |
| 8. | | | | |
| 9. | | | | |
| 10. | | | | |

| Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA | **TESTIGO DOCUMENTAL** | Folio: 6 |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| Dependencia Jerárquica: DEL PROPIEDAD INDUSTRIAL | **Código** | 2000 |
| Dependencia Productora: GRUPO DE NUEVAS CREACIONES | **Código** | 2020 |
| Tipo de Radicación: Entrada: **X** Salida: □ Traslado: □ Convenio: □ | | |
| Radicador: | | |

**DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA**

| | |
|---|---|
| Nombre de la Serie / Subserie: | Código: |
| Expediente: 16 - 113531 - 0 - | Solicitante / ***Quejoso / Demandante / otros.*** |
| Prueba excluida: CD | |
| N°. de Pruebas excluidas: 1 | |
| Fecha de emisión de la Prueba: | |

**UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO**

| | | |
|---|---|---|
| N°. de bloque: | | Otras especificaciones: |
| N°. de rodante: | | |
| N°. de estante: | | |
| N°. de archivador: | | |
| N°. de entrepaño: | | |
| N°. de gaveta: | | |
| N°. de caja: | | |

**IMPORTANTE:**

- El material gráfico ***o especial*** que se encuentra ***dentro o anexo a*** las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos.
- Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códices, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.

**Observaciones:**

El cd contiene 5 archivos Pdf Procesados y cargados al sistema.

***Unidad de Conservación***

- o Bolsa
- o Caja
- o Libro
- o Sobre
- o Tomo
- o Otro

***Soporte Documental***

- X CD
- o Disquete
- o DVD
- o Folleto
- o Periódico
- o Plano
- o Publicación Periódica
- o USB
- o Otro

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
**NIT : 800.176.089-2**
**- / -**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**RECIBO DE CAJA**

**No. 16 - 0037651**

Bogotá D.C., Abril 20 de 2016 - 09:49:53

RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCAS S.A. NI 830.121.797

*** Soporte del Pago ***

| TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PAGO | VR.PAGO |
|---|---|---|---|---|---|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 777274260 | 19/04/2016 | 3.287.000.00 |

*** Conceptos Pagados ***

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION | 80.000.00 | 80.000.00 |
| | | | | $80.000.00 |

**SON: **OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*****

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
**No. 16-113531- -00000-0000**
Fecha: 2016-05-03 09:56:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
**NIT : 800.176.089-2**
**- / -**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**RECIBO DE CAJA**

**No. 16 - 0037652**

Bogotá D.C., Abril 20 de 2016 - 09:49:53

RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCAS S.A. NI 830.121.797

*** Soporte del Pago ***

| TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PAGO | VR.PAGO |
|---|---|---|---|---|---|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 777274260 | 19/04/2016 | 3.287.000.00 |

*** Conceptos Pagados ***

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO |
|---|---|---|---|---|
| 49 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES | 40.000.00 | 1.960.000.00 |
| | | | | $1.960.000.00 |

**SON: **UN MILLON NOVECIENTOS SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*****

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 16-113531- -00000-0000**

Fecha: 2016-05-03 09:56:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

# LISTA DE CHEQUEO
## ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN [X] MODELO DE UTILIDAD [ ] Art 33 Decisión 486/00

- [X] Indicación que se solicita una patente.
- [X] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [X] Descripción de la invención
- [X] Dibujos de ser estos pertinentes
- [X] Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa [X] Incompleta [ ]

PATENTE DE INVENCIÓN PCT [ ] MODELO DE UTILIDAD PCT [ ] Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- [ ] Indicación que se solicita una PCT
- [ ] Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa [ ] Incompleta [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ] (Art. 119 Decisión 486/00)

- [ ] Indicación que se solicita Diseño industrial
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa [ ] Incompleta [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ] (Art. 92 Decisión 486/00)

- [ ] Indicación que se solicita un esquema de trazado
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Representación gráfica de un esquema de trazado.
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa [ ] Incompleta [ ]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 16-113531- -00000-0000

Fecha: 2016-05-03 09:56:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

RESUMEN

La invención se refiere a composiciones de ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) dirigidas al gen ALAS1 y métodos de uso de tales composiciones de dsARN para alterar (por ejemplo, inhibir) la expresión de ALAS1.

REIVINDICACIONES

1. Un ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) para inhibir la expresión de ALAS1, en donde dicho dsARN comprende una cadena con sentido y una cadena antisentido, donde la cadena antisentido comprende una región de complementariedad con un transcripto de ARN de ALAS1 (por ejemplo, SEQ ID NO:1), cuya cadena antisentido comprende al menos 20 nucleótidos contiguos de la secuencia antisentido de UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO: 4153) o UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU (SEQ ID NO: 4154).

2. Un ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) para inhibir la expresión de ALAS1, en donde dicho dsARN comprende una cadena con sentido y una cadena antisentido, donde la cadena antisentido comprende una región de complementariedad con un transcripto de ARN de ALAS1 (por ejemplo, SEQ ID NO:1), cuya cadena antisentido comprende al menos 20 nucleótidos contiguos de (i) una secuencia antisentido enumerados en cualquiera de las tablas 21 a 40, o (ii) una versión no modificada de una secuencia antisentido enumerados en cualquiera de las tablas 21 a 40 (SEQ ID NOs: 4172 a 5237).

3. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho dsARN comprende al menos un nucleótido modificado.

4. El dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la región de dúplex tiene 17–23 pares de nucleótidos de longitud.

5. El dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde al menos una cadena comprende una saliente 3’ de al menos 2 nucleótidos.

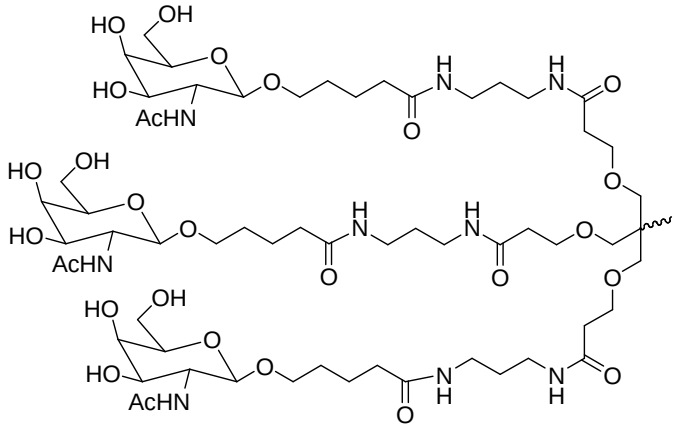
6. El dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde cada cadena tiene no más de 26 nucleótidos de longitud.

7. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 3, en donde al menos un nucleótido modificado se selecciona de un 2’–O–metilo, 2’–fluoro o nucleótido modificado, y opcionalmente uno o varios grupos 5’–fosforotioato, o cualquiera de sus combinaciones.

8. El dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que también comprende un ligando, opcionalmente en donde el ligando se conjuga con el extremo 3’ de la cadena con sentido del dsARN.

9. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el ligando comprende un carbohidrato opcionalmente en donde el ligando es un ligando de GalNAc.

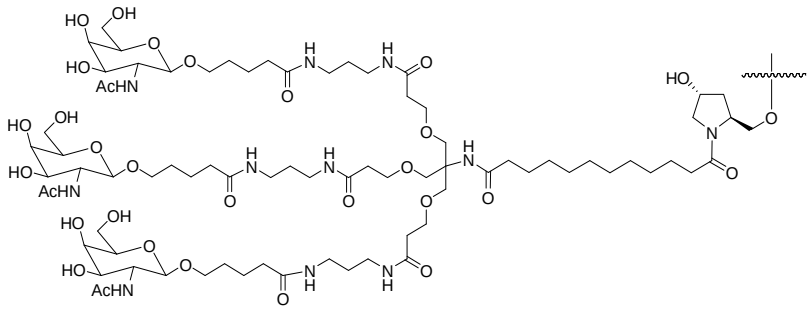
10. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el ligando es



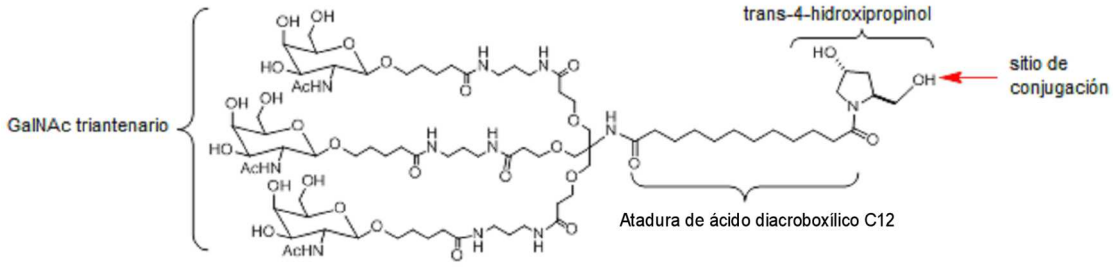
.

11. El dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8–10, en donde el ligando se une por medio de un ligador ramificado bivalente o trivalente.

12. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el ligando y el ligador son como se muestra en la fórmula XXIV:



13. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el dsARN se conjuga con el ligando L96 a través de un ligador como se muestra abajo



14. El dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en donde el ligando se dirige al dsARN de hepatocitos.

15. El dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el dsARN comprende una cadena con sentido que consiste en una secuencia con sentido seleccionada de las secuencias con sentido enumeradas en las tablas 21 a 40 y una cadena antisentido que consiste en una secuencia antisentido seleccionada de las secuencias antisentido enumeradas en las tablas 21 a 40.

16. El dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el dsARN tiene una $IC_{50}$ de menos de 1 nM, menos de 0,05 nM, menos de 0,02 nM o menos de 0,01 nM.

17. El dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el dsARN tiene una ED50 de dosis simple de menos de aproximadamente 10 mg/kg o menos de aproximadamente 5 mg/kg.

18. El dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el dsARN muestra mayor actividad en comparación con AD–58632 o AD–60489, opcionalmente en donde el dsARN se selecciona de los dsARNs enumerados en las tablas 21 a 40.

19. El dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cadena con

sentido comprende o consiste en la secuencia de CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID NO: 4155).

20. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde:

(i) la cadena antisentido comprende la secuencia antisentido de AD–60519, en donde la secuencia antisentido comprende todos los nucleótidos modificados de AD–60519,

(ii) la cadena antisentido consiste en la secuencia antisentido de AD–60519, en donde la secuencia antisentido comprende todos los nucleótidos modificados de AD–60519,

(iii) la cadena con sentido comprende la secuencia con sentido de AD–60519, en donde la secuencia con sentido comprende todos los nucleótidos modificados de AD–60519,

(iv) la cadena con sentido consiste en la secuencia con sentido de AD–60519, en donde la secuencia con sentido comprende todos los nucleótidos modificados de AD–60519,

(v) la cadena con sentido comprende la secuencia con sentido de AD–60519 y la cadena antisentido comprende la secuencia antisentido de AD–60519, en donde la secuencia con sentido y la secuencia antisentido comprenden todos los nucleótidos modificados de AD–60519, o

(vi) la cadena con sentido consiste en la secuencia con sentido de AD–60519 y la cadena antisentido consiste en la secuencia antisentido de AD–60519, en donde la secuencia con sentido y la secuencia antisentido comprenden todos los nucleótidos modificados de AD–60519.

21. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde:

(i) la cadena antisentido comprende la secuencia antisentido de AD–60489 y/o la cadena con sentido comprende la secuencia con sentido de AD–60489, en donde la secuencia antisentido y/o la secuencia con sentido comprenden todos los nucleótidos modificados de AD–60489, o

(ii) la cadena antisentido consiste en la secuencia antisentido de AD–60489, y/o la cadena con sentido consiste en la secuencia con sentido de AD–60489, en donde la secuencia antisentido y/o la secuencia con sentido comprenden todos los nucleótidos modificados de AD–60489.

22. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde:

(i) la cadena antisentido comprende la secuencia antisentido de AD–61193 y/o la cadena con sentido comprende la secuencia con sentido de AD–61193, en donde la secuencia antisentido y/o la secuencia con sentido comprenden todos los nucleótidos modificados de AD–61193, o

(ii) la cadena antisentido consiste en la secuencia antisentido de AD–61193, y/o la cadena con sentido consiste en la secuencia con sentido de AD–61193, en donde la secuencia antisentido y/o la secuencia con sentido comprenden todos los nucleótidos modificados de AD–61193.

23. El dsARN de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde:

(i) la cadena antisentido comprende la secuencia antisentido de AD–60819 y/o la cadena con sentido comprende la secuencia con sentido de AD–60819, en donde la secuencia antisentido y/o la secuencia con sentido comprenden todos los nucleótidos modificados de AD–60819, o

(ii) la cadena antisentido consiste en la secuencia antisentido de AD–60819, y/o la cadena con sentido consiste en la secuencia con sentido de AD–60819, en donde la secuencia antisentido y/o la secuencia con sentido comprenden todos los nucleótidos modificados de AD–60819.

24. Un vector que codifica al menos una cadena de un dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.

25. Una célula que comprende el ARNds de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o el vector de acuerdo con la reivindicación 24.

26. Una composición farmacéutica para inhibir la expresión de un gen ALAS1, que comprende el dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.

27. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el dsARN se administra en una solución salina no tamponada o solución acuosa.

28. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26 ó 27, en donde dicha composición es apropiada para administración subcutánea.

29. Un método de inhibición de la expresión de ALAS1 en una célula que comprende:

(a) introducir en la célula el dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 y

(b) mantener la célula de la etapa (a) durante un tiempo suficiente para obtener una degradación del transcripto de mARN de un gen ALAS1, inhibiendo así la expresión del gen ALAS1 en la célula, opcionalmente en donde en donde la expresión de ALAS1 se inhibe en al menos el 20% o al menos el 30%.

30. Un método de reducción de un nivel de una porfirina o un precursor de porfirina (por ejemplo, ALA o PBG) en una célula (por ejemplo, un hepatocito), que comprende poner en contacto la célula con el dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en una cantidad efectiva para reducir el nivel de porfirina o el precursor de porfirina en la célula.

31. Un método de tratamiento de porfiria, que comprende la administración a un sujeto que necesita de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de

(i) el dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o

(ii) la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28,

tratando así la porfiria.

32. El método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el sujeto está en riesgo de desarrollar o tiene diagnóstico de porfiria.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 31 ó 32, en donde la porfiria se una porfiria intermitente aguda o porfiria con deficiencia de ALA–deshidratasa.

34. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 33, en donde

(i) el dsARN o la composición que comprende dsARN se administra después de un ataque agudo de porfiria,

(ii) el dsARN o composición que comprende dsARN se administra durante un ataque agudo de porfiria o

(iii) el dsARN o composición que comprende dsARN se administra profilácticamente para evitar un ataque agudo de porfiria.

35. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 34, en donde el dsARN se administra en una dosis de 0,05 a 50 mg/kg de peso corporal del sujeto, por ejemplo, de 0,01 mg/kg a 5 mg/kg de peso corporal del sujeto.

36. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 35, en donde el método

(i) reduce un nivel de porfirina o un precursor de porfirina (por ejemplo, ácido δ–aminolevulínico (ALA) o porfopiligógeno (PGB) en el sujeto, opcionalmente en donde el nivel se reduce en al menos el 30% y/o

(ii) inhibe la expresión de ALAS1 en el sujeto.

37. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 36, en donde dicho método

(i) mejora un síntoma asociado con un trastorno asociado con ALAS1 (por ejemplo, una porfiria),

(ii) reduce la frecuencia de ataques agudos de síntomas asociados con una porfiria en el sujeto y/o

(iii) reduce la incidencia de ataques agudos de síntomas asociados con una porfiria en el sujeto cuando el sujeto se expone a un factor de precipitación, por ejemplo, la fase premenstrual.

38. El método de acuerdo con la reivindicación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 37, en donde el dsARN o la composición que comprende el dsARN se administra de acuerdo con un régimen posológico, por ejemplo, semanal, bisemanal o mensual.

39. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 38, en donde el dsARN se administra antes de un ataque agudo de porfiria, por ejemplo, durante un prodromo.

40. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 39, en donde el sujeto tiene un nivel elevado (por ejemplo, nivel en plasma u orina) de ALA y/o PBG y opcionalmente en donde el sujeto padece de dolor crónico.

41. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 40, en donde el método reduce el nivel elevado de ALA y/o PBG.

42. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 45, en donde el método reduce o previene el dolor, la neuropatía y/o daño nervioso.

43. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 42, en donde el método previene ataques agudos de porfiria.

44. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 43, en donde el dsARN o composición que comprende el dsARN se administra de forma repetida.

45. Un método de tratamiento de un sujeto con un nivel elevado de ALA y/o PBG, que comprende la administración a un sujeto que necesita de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de

(i) el dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o

(ii) la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, opcionalmente en donde el método es efectivo para reducir el nivel de ALA y/o PBG.

46. Un método de tratamiento de un sujeto que tiene un mayor nivel de ALA y/o PBG, que comprende la administración del dsARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 a 1 mg/kg, 2,5 mg/kg, o 5 mg/kg una vez por semana durante al menos diez semanas, rediciendo así el nivel de ALA y/o PBG en dicho sujeto.

47. Un método de tratamiento de un paciente humano con AIP que sufrió de múltiples ataques recurrentes, que comprende la administración del dsARN de acuerdo con

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en una dosis de 2,5 mg/kg durante al menos 6 meses, tratando así a dicho paciente, opcionalmente en donde dicho método

(i) reduce la frecuencia de los ataques,

(ii) reduce el uso de hematina,

(iii) reduce la hospitalización y/o

(iv) mejora la calidad de vida.

48. Un método de ensayo del nivel de mARN de ALAS1 extracelular circulante en un sujeto, que comprende:

detectar (*por ejemplo*, medir) el nivel de mARN de ALAS1 en una muestra de fluido biológico (por ejemplo, una muestra de sangre, una muestra de plasma, una muestra de suero, o una muestra de orina) del sujeto, donde dicha muestra de fluido biológico comprende el mARN de ALAS1,

ensayando así el nivel de mARN de ALAS1 extracelular circulante en el sujeto.

49. Un método de ensayo del nivel de mARN de ALAS1 extracelular circulante en un sujeto, que comprende

(i) proporcionar un ARN (*por ejemplo*, ARN extracelular) de una muestra de fluido biológico (por ejemplo, una muestra de sangre, una muestra de plasma, una muestra de suero, o una muestra de orina) del sujeto, donde dicha muestra de fluido biológico comprende el mARN de ALAS1;

(ii) obtener un cADN de ALAS1 del mARN de ALAS1;

(iii) poner en contacto el cADN de ALAS1 con un ácido nucleico complementario (por ejemplo, sonda y/o cebador)

con el cADN de ALAS1 o una de sus partes, produciendo así una mezcla de reacción; y

(iv) detectar (por ejemplo, medir) el nivel de cADN de ALAS1 en la mezcla de reacción, en donde el nivel de cADN de ALAS1 es indicativo del nivel de mARN de ALAS1,

ensayando así el nivel de mARN de ALAS1 extracelular circulante en el sujeto, opcionalmente en donde

(a) el método comprende PCR, qPCR o 5'–RACE,

(b) el ácido nucleico es una sonda o un cebador y/o

(c) el ácido nucleico comprende un resto detectable y el nivel de mARN de ALAS1 se determina por detección de la cantidad del resto detectable.

50. El método de acuerdo con la reivindicación 49, en donde la eficacia de un tratamiento de porfiria se evalúa en base a una composición del nivel de mARN de ALAS1 extracelular circulante en el sujeto con un valor de referencia.

51. El método de acuerdo con la reivindicación 49, en donde una reducción en el nivel de mARN de ALAS1 extracelular circulante en el sujeto en respuesta al tratamiento de porfiria, respecto al valor de referencia, indica que el tratamiento de porfiria es eficaz.

52. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 49 a 51, que también comprende la adquisición de la muestra de fluido biológico de un sujeto, opcionalmente en donde la muestra de fluido biológico se

separa del tejido y en donde la muestra de fluido biológico contiene exosomas.

53. Una composición que comprende el ARNAds de acuerdo con la reivindicación 20 y agua para inyección.

54. La composición de acuerdo con la reivindicación 53, que comprende aproximadamente 200 mg/mL del ARNds de acuerdo con la reivindicación 20.

55. La composición de acuerdo con la reivindicación 53 ó 54, en donde la composición tiene un pH de 6,0–7,5, por ejemplo, de aproximadamente 7,0.

56. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 53 a 55, en donde la composición se formula para inyección subcutánea.

57. Un método de tratamiento de un sujeto que tiene una porfiria (por ejemplo, AIP) o un nivel elevado de ALA y/o PBG, que comprende la administración subcutánea de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 53 a 56 al sujeto.

58. El método de acuerdo con la reivindicación 57, en donde la composición se administración a una dosis de 0 a 5 mg/kg, por ejemplo, a una dosis de 2,5 mg/kg o menos o a una dosis de 1 a 2,5 mg/kg.

59. El método de acuerdo con la reivindicación 58, en donde la composición se administra semanalmente.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.
FACULTAD DE MEDICINA ICAHN EN MONTE SINAÍ

<120> COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA EXPRESIÓN DEL GEN ALAS1

<130> A2038-7202WO

<140>
<141>

<150> 61/983,720
<151> 2014-04-24

<150> 61/887,288
<151> 2013-10-04

<160> 5239

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 2407
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 1
ctgtatatta aggcgccggc gatcgcggcc tgaggctgct cccggacaag ggcaacgagc 60

gtttcgtttg gacttctcga cttgagtgcc cgcctccttc gccgccgcct ctgcagtcct 120

cagcgcagtt atgcccagtt cttcccgctg tggggacacg accacggagg aatccttgct 180

tcagggactc gggaccctgc tggacccctt cctcgggttt aggggatgtg gggaccagga 240

gaaagtcagg atccctaaga gtcttccctg cctggatgga tgagtggctt cttctccacc 300

tagattcttt ccacaggagc cagcatactt cctgaacatg gagagtgttg ttcgccgctg 360

cccattctta tcccgagtcc cccaggcctt tctgcagaaa gcaggcaaat ctctgttgtt 420

ctatgcccaa aactgcccca agatgatgga agttggggcc aagccagccc ctcgggcatt 480

gtccactgca gcagtacact accaacagat caaagaaacc cctccggcca gtgagaaaga 540

caaaactgct aaggccaagg tccaacagac tcctgatgga tcccagcaga gtccagatgg 600

cacacagctt ccgtctggac acccccttgcc tgccacaagc cagggcactg caagcaaatg 660

ccctttcctg gcagcacaga tgaatcagag aggcagcagt gtcttctgca aagccagtct 720

tgagcttcag gaggatgtgc aggaaatgaa tgccgtgagg aaagaggttg ctgaaacctc 780

agcaggcccc agtgtggtta gtgtgaaaac cgatggaggg gatcccagtg gactgctgaa 840

gaacttccag gacatcatgc aaaagcaaag accagaaaga gtgtctcatc ttcttcaaga 900

taacttgcca aaatctgttt ccacttttca gtatgatcgt ttctttgaga aaaaaattga 960

tgagaaaaag aatgaccaca cctatcgagt ttttaaaact gtgaaccggc gagcacacat 1020

cttccccatg gcagatgact attcagactc cctcatcacc aaaaagcaag tgtcagtctg 1080

gtgcagtaat gactacctag gaatgagtcg ccacccacgg gtgtgtgggg cagttatgga 1140

cactttgaaa caacatggtg ctggggcagg tggtactaga aatatttctg gaactagtaa 1200

attccatgtg gacttagagc gggagctggc agacctccat gggaaagatg ccgcactctt 1260

gttttcctcg tgctttgtgg ccaatgactc aaccctcttc accctggcta agatgatgcc 1320

aggctgtgag atttactctg attctgggaa ccatgcctcc atgatccaag ggattcgaaa 1380

cagccgagtg ccaaagtaca tcttccgcca caatgatgtc agccacctca gagaactgct 1440

gcaaagatct gacccctcag tccccaagat tgtggcattt gaaactgtcc attcaatgga 1500

tggggcggtg tgcccactgg aagagctgtg tgatgtggcc catgagtttg gagcaatcac 1560

cttcgtggat gaggtccacg cagtggggct ttatggggct cgaggcggag ggattgggga 1620

tcgggatgga gtcatgccaa aaatggacat catttctgga acacttggca aagcctttgg 1680

ttgtgttgga gggtacatcg ccagcacgag ttctctgatt gacaccgtac ggtcctatgc 1740

tgctggcttc atcttcacca cctctctgcc acccatgctg ctggctggag ccctggagtc 1800

tgtgcggatc ctgaagagcg ctgagggacg ggtgcttcgc cgccagcacc agcgcaacgt 1860

caaactcatg agacagatgc taatggatgc cggcctccct gttgtccact gccccagcca 1920

catcatccct gtgcgggttg cagatgctgc taaaaacaca gaagtctgtg atgaactaat 1980

gagcagacat aacatctacg tgcaagcaat caattaccct acggtgcccc ggggagaaga 2040

gctcctacgg attgccccca cccctcacca cacaccccag atgatgaact acttccttga 2100

gaatctgcta gtcacatgga agcaagtggg gctggaactg aagcctcatt cctcagctga 2160

gtgcaacttc tgcaggaggc cactgcattt tgaagtgatg agtgaaagag agaagtccta 2220

tttctcaggc ttgagcaagt tggtatctgc tcaggcctga gcatgacctc aattatttca 2280

cttaacccca ggccattatc atatccagat ggtcttcaga gttgtcttta tatgtgaatt 2340

aagttatatt aaattttaat ctatagtaaa aacatagtcc tggaaataaa ttcttgctta 2400

aatggtg 2407

<210> 2
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 2
cuccggccag ugagaaagat t 21

<210> 3
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 3
ucuuucucac uggccggagt t 21

<210> 4
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4
uggcagcaca gaugaaucat t 21

<210> 5
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5
ugauucaucu gugcugccat t 21

<210> 6
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 6
caguguggguu agugugaaat t 21

<210> 7
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 7
uuucacacua accacacugt t 21

<210> 8
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 8
caucaugcaa aagcaaagat t 21

<210> 9
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 9
ucuuugcuuu ugcaugaugt t 21

<210> 10
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 10
aaagaguguc ucaucuucut t 21

<210> 11
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 11
agaagaugag acacucuuut t 21

<210> 12
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 12
aagagugucu caucuucuut t 21

<210> 13
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 13
aagaagauga gacacucuut t 21

<210> 14
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 14
ucuguuucca cuuuucagut t 21

<210> 15
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 15
acugaaaagu ggaaacagat t 21

<210> 16
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 16
acuuuucagu augaucguut t 21

<210> 17
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 17
aacgaucaua cugaaaagut t 21

<210> 18
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 18

uuucaguaug aucguuucut t 21

<210> 19
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 19
agaaacgauc auacugaaat t 21

<210> 20
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 20
uucaguauga ucguuucuut t 21

<210> 21
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 21
aagaaacgau cauacugaat t 21

<210> 22
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 22
ucaguaugau cguuucuuut t 21

<210> 23
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 23
aaagaaacga ucauacugat t 21

<210> 24
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 24
uaugaucguu ucuuugagat t 21

<210> 25
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 25
ucucaaagaa acgaucauat t 21

<210> 26
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 26
ugaccacacc uaucgaguut t 21

<210> 27
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 27
aacucgauag gugguggucat t 21

<210> 28
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 28
accacaccua ucgaguuuut t 21

<210> 29
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 29
aaaacucgau aggugguggut t 21

<210> 30
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 30
uggcagauga cuauucagat t 21

<210> 31
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 31
ucugaauagu caucugccat t 21

<210> 32
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 32
ucuggugcag uaaugacuat t 21

<210> 33
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 33
uagucauuac ugcaccagat t 21

<210> 34
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 34
ugugggcag uuauggacat t 21

<210> 35
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 35
uguccauaac ugccccacat t 21

<210> 36
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 36
uggacacuuu gaaacaacat t 21

<210> 37
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 37
uguuguuuca aaguguccat t 21

<210> 38
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 38
auauuucugg aacuaguaat t 21

<210> 39

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 39
uuacuaguuc cagaaauaut t 21

<210> 40
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 40
auuucuggaa cuaguaaaut t 21

<210> 41
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 41
auuuacuagu uccagaaaut t 21

<210> 42
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 42
uuucuggaac uaguaaauut t 21

<210> 43
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 43
aauuuacuag uuccagaaat t 21

<210> 44
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 44
cuggaacuag uaaauuccat t 21

<210> 45
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 45
uggaauuuac uaguuccagt t 21

<210> 46
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 46
ugugagauuu acucugauut t 21

<210> 47
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 47
aaucagagua aaucucacat t 21

<210> 48
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 48
auccaaggga uucgaaacat t 21

<210> 49
<211> 21
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 49
uguuucgaau cccuuggaut t 21

<210> 50
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 50
agccgagugc caaaguacat t 21

<210> 51
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 51
uguacuuugg cacucggcut t 21

<210> 52
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 52
uuugaaacug uccauucaat t 21

<210> 53
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 53
uugaauggac aguuucaaat t 21

<210> 54
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 54
ugauguggcc caugaguuut t 21

<210> 55
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 55
aaacucaugg gccacaucat t 21

<210> 56
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 56
gucaugccaa aaauggacat t 21

<210> 57
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 57
uguccauuuu uggcaugact t 21

<210> 58
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 58
ccaaaaaugg acaucauuut t 21

<210> 59
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 59
aaaugauguc cauuuuuggt t 21

<210> 60
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 60
acgaguucuc ugauugacat t 21

<210> 61
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 61
ugucaaucag agaacucgut t 21

<210> 62
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 62
aagucuguga ugaacuaaut t 21

<210> 63
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 63
auuaguucau cacagacuut t 21

<210> 64
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 64
ugugaugaac uaaugagcat t 21

<210> 65
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 65
ugcucauuag uucaucacat t 21

<210> 66
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 66

uaaugagcag acauaacaut t 21

<210> 67
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 67
auguuauguc ugcucauuat t 21

<210> 68
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 68
uuugaaguga ugagugaaat t 21

<210> 69
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 69
uuucacucau cacuucaaat t 21

<210> 70
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 70
aggcuugagc aaguugguat t 21

<210> 71
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 71
uaccaacuug cucaagccut t 21

<210> 72
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 72
ucuucagagu ugucuuuaut t 21

<210> 73
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 73
auaaagacaa cucugaagat t 21

<210> 74
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 74
cagaguuguc uuuauaugut t 21

<210> 75
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 75
acauauaaag acaacucugt t 21

<210> 76
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 76
gaguugucuu uauaugugat t 21

<210> 77
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 77
ucacauauaa agacaacuct t 21

<210> 78
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 78
aguugucuuu auaugugaat t 21

<210> 79
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 79
uucacauaua aagacaacut t 21

<210> 80
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 80
uuauauuaaa uuuuaaucut t 21

<210> 81
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 81
agauuaaaau uuaauauaat t 21

<210> 82
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 82
aauuuuaauc uauaguaaat t 21

<210> 83
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 83
uuuacuauag auuaaaauut t 21

<210> 84
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 84
auuuuaaucu auaguaaaat t 21

<210> 85
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 85
uuuuacuaua gauuaaaaut t 21

<210> 86
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 86
aguccuggaa auaaauucut t 21

<210> 87

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 87
agaauuuauu uccaggacut t 21

<210> 88
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 88
cugcccauuc uuaucccgat t 21

<210> 89
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 89
ucgggauaag aaugggcagt t 21

<210> 90
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 90
ccaguguggu uagugugaat t 21

<210> 91
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 91
uucacacuaa ccacacuggt t 21

<210> 92
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 92
gucuggugca guaaugacut t 21

<210> 93
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 93
agucauuacu gcaccagact t 21

<210> 94
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 94
gcacucuugu uuuccucgut t 21

<210> 95
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 95
acgaggaaaa caagagugct t 21

<210> 96
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 96
gaguuuggag caaucaccut t 21

<210> 97
<211> 21
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 97
aggugauugc uccaaacuct t 21

<210> 98
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 98
ggcuugagca aguugguaut t 21

<210> 99
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 99
auaccaacuu gcucaagcct t 21

<210> 100
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 100
ggcaaaucuc uguuguucut t 21

<210> 101
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 101
agaacaacag agauuugcct t 21

<210> 102
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 102
ggcaaaucuc uguuguucut t 21

<210> 103
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 103
agaacaacag agauuugcct t 21

<210> 104
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 104
caaagaccag aaagagugut t 21

<210> 105
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 105
acacucuuuc uggucuuugt t 21

<210> 106
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 106
ggugcaguaa ugacuaccut t 21

<210> 107
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 107
agguagucau uacugcacct t 21

<210> 108
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 108
cuuguuuucc ucgugcuuut t 21

<210> 109
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 109
aaagcacgag gaaaacaagt t 21

<210> 110
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 110
ggggaucggg auggagucat t 21

<210> 111
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 111
ugacuccauc ccgauccccct t 21

<210> 112
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 112
cuugagcaag uugguaucut t 21

<210> 113
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 113
agauaccaac uugcucaagt t 21

<210> 114
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 114

ccccaagaug auggaaguut t 21

<210> 115
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 115
aacuuccauc aucuuggggt t 21

<210> 116
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 116
ccccaagaug auggaaguut t 21

<210> 117
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 117
aacuuccauc aucuuggggt t 21

<210> 118
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 118
cucaucuucu ucaagauaat t 21

<210> 119
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 119
uuaucuugaa gaagaugagt t 21

<210> 120
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 120
ggggcaguua uggacacuut t 21

<210> 121
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 121
aaguguccau aacugcccct t 21

<210> 122
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 122
gaugccaggc ugugagauut t 21

<210> 123
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 123
aaucucacag ccuggcauct t 21

<210> 124
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 124
gagacagaug cuaauggaut t 21

<210> 125
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 125
auccauuagc aucugucuct t 21

<210> 126
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 126
ccccaggcca uuaucauaut t 21

<210> 127
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 127
auaugauaau ggccuggggt t 21

<210> 128
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 128
cagcaguaca cuaccaacat t 21

<210> 129
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 129
uguugguagu guacugcugt t 21

<210> 130
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 130
cagcaguaca cuaccaacat t 21

<210> 131
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 131
uguugguagu guacugcugt t 21

<210> 132
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 132
cuguuuccac uuuucaguat t 21

<210> 133
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 133
uacugaaaag uggaaacagt t 21

<210> 134
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 134
ggacacuuug aaacaacaut t 21

<210> 135

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 135
auguuguuuc aaagugucct t 21

<210> 136
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 136
cugugagauu uacucugaut t 21

<210> 137
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 137
aucagaguaa aucucacagt t 21

<210> 138
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 138
cccugugcgg guugcagaut t 21

<210> 139
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 139
aucugcaacc cgcacagggt t 21

<210> 140
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 140
gucuucagag uugucuuuat t 21

<210> 141
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 141
uaaagacaac ucugaagact t 21

<210> 142
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 142
cacugcaagc aaaugcccut t 21

<210> 143
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 143
agggcauuug cuugcagugt t 21

<210> 144
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 144
cacuuuucag uaugaucgut t 21

<210> 145
<211> 21
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 145
acgaucauac ugaaaagugt t 21

<210> 146
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 146
ggggcaggug guacuagaat t 21

<210> 147
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 147
uucuaguacc accugcccct t 21

<210> 148
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 148
ggaaccaugc cuccaugaut t 21

<210> 149
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 149
aucauggagg caugguucct t 21

<210> 150
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 150
gucugugaug aacuaaugat t 21

<210> 151
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 151
ucauuaguuc aucacagact t 21

<210> 152
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 152
guugucuuua uaugugaaut t 21

<210> 153
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 153
auucacauau aaagacaact t 21

<210> 154
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 154
gcagcacaga ugaaucagat t 21

<210> 155
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 155
ucugauucau cugugcugct t 21

<210> 156
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 156
cuuuucagua ugaucguuut t 21

<210> 157
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 157
aaacgaucau acugaaaagt t 21

<210> 158
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 158
gggcaggugg uacuagaaat t 21

<210> 159
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 159
uuucuaguac caccugccct t 21

<210> 160
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 160
gucccc aaga uuguggcaut t 21

<210> 161
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 161
augccacaau cuuggggact t 21

<210> 162
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 162

cuaaugagca gacauaacat t 21

<210> 163
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 163
uguuaugucu gcucauuagt t 21

<210> 164
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 164
gccccagugu gguuagugut t 21

<210> 165
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 165
acacuaacca cacuggggct t 21

<210> 166
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 166
gaucguuucu uugagaaaat t 21

<210> 167
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 167
uuuucucaaa gaaacgauct t 21

<210> 168
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 168
ggcagguggu acuagaaaut t 21

<210> 169
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 169
auuucuagua ccaccugcct t 21

<210> 170
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 170
gugauguggc ccaugaguut t 21

<210> 171
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 171
aacucauggg ccacaucact t 21

<210> 172
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 172
caagcaauca auuacccuat t 21

<210> 173
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 173
uaggguaauu gauugcuugt t 21

<210> 174
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 174
cccagugugg uuagugugat t 21

<210> 175
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 175
ucacacuaac cacacugggt t 21

<210> 176
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 176
gaccacaccu aucgaguuut t 21

<210> 177
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 177
aaacucgaua gguguggguct t 21

<210> 178
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 178
gaacuaguaa auuccaugut t 21

<210> 179
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 179
acauggaauu uacuaguuct t 21

<210> 180
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 180
caugaguuug gagcaaucat t 21

<210> 181
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 181
ugauugcucc aaacucaugt t 21

<210> 182
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 182
ccccagauga ugaacuacut t 21

<210> 183

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 183
aguaguucau caucuggggt t 21

<210> 184
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 184
gcccauucuu aucccgagut t 21

<210> 185
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 185
acucgggaua agaaugggct t 21

<210> 186
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 186
ccuccaugau ccaagggaut t 21

<210> 187
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 187
aucccuugga ucauggaggt t 21

<210> 188
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 188
gucaugccaa aaauggacat t 21

<210> 189
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 189
uguccauuuu uggcaugact t 21

<210> 190
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 190
augccaaaaa uggacaucat t 21

<210> 191
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 191
ugauguccau uuuuggcaut t 21

<210> 192
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 192
cuccggccag ugagaaaga 19

<210> 193
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 193
ucuuucucac uggccggag 19

<210> 194
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 194
uggcagcaca gaugaauca 19

<210> 195
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 195
ugauucaucu gugcugcca 19

<210> 196
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 196
caguguggguu agugugaaa 19

<210> 197
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 197
uuucacacua accacacug 19

<210> 198
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 198
caucaugcaa aagcaaaga 19

<210> 199
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 199
ucuuugcuuu ugcaugaug 19

<210> 200
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 200
aaagaguguc ucaucuucu 19

<210> 201
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 201
agaagaugag acacucuuu 19

<210> 202
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 202
aagagugucu caucuucuu 19

<210> 203
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 203
aagaagauga gacacucuu 19

<210> 204
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 204
ucuguuucca cuuuucagu 19

<210> 205

<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 205
acugaaaagu ggaaacaga 19

<210> 206
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 206
acuuuucagu augaucguu 19

<210> 207
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 207
aacgaucaua cugaaaagu 19

<210> 208
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 208
uuucaguaug aucguuucu 19

<210> 209
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 209
agaaacgauc auacugaaa 19

<210> 210
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 210
uucaguauga ucguuucuu 19

<210> 211
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 211
aagaaacgau cauacugaa 19

<210> 212
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 212
ucaguaugau cguuucuuu 19

<210> 213
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 213
aaagaaacga ucauacuga 19

<210> 214
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 214
uaugaucguu ucuuugaga 19

<210> 215
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 215
ucucaaagaa acgaucaua 19

<210> 216
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 216
ugaccacacc uaucgaguu 19

<210> 217
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 217
aacucgauag gugugguca 19

<210> 218
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 218
accacaccua ucgaguuuu 19

<210> 219
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 219
aaaacucgau aggugguggu 19

<210> 220
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 220
uggcagauga cuauucaga 19

<210> 221

<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 221
ucugaauagu caucugcca 19

<210> 222
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 222
ucuggugcag uaaugacua 19

<210> 223
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 223
uagucauuac ugcaccaga 19

<210> 224
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 224
ugugggcag uuauggaca 19

<210> 225
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 225
uguccauaac ugccccaca 19

<210> 226
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 226
uggacacuuu gaaacaaca 19

<210> 227
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 227
uguuguuuca aagugucca 19

<210> 228
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 228
auauuucugg aacuaguaa 19

<210> 229
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 229
uuacuaguuc cagaaauau 19

<210> 230
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 230
auuucuggaa cuaguaaau 19

<210> 231
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 231
auuuacuagu uccagaaau 19

<210> 232
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 232
uuucuggaac uaguaaauu 19

<210> 233
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 233
aauuuacuag uuccagaaa 19

<210> 234
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 234
cuggaacuag uaaauucca 19

<210> 235
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 235
uggaauuuac uaguuccag 19

<210> 236
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 236
ugugagauuu acucugauu 19

<210> 237

<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 237
aaucagagua aaucucaca 19

<210> 238
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 238
auccaaggga uucgaaaca 19

<210> 239
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 239
uguuucgaau cccuuggau 19

<210> 240
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 240
agccgagugc caaaguaca 19

<210> 241
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 241
uguacuuugg cacucggcu 19

<210> 242
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 242
uuugaaacug uccauucaa 19

<210> 243
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 243
uugaauggac aguuucaaa 19

<210> 244
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 244
ugauguggcc caugaguuu 19

<210> 245
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 245
aaacucaugg gccacauca 19

<210> 246
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 246
gucaugccaa aaauggaca 19

<210> 247
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 247
uguccauuuu uggcaugac 19

<210> 248
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 248
ccaaaaaugg acaucauuu 19

<210> 249
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 249
aaaugauguc cauuuuugg 19

<210> 250
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 250
acgaguucuc ugauugaca 19

<210> 251
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 251
ugucaaucag agaacucgu 19

<210> 252
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 252
aagucuguga ugaacuaau 19

<210> 253

<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 253
auuaguucau cacagacuu 19

<210> 254
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 254
ugugaugaac uaaugagca 19

<210> 255
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 255
ugcucauuag uucaucaca 19

<210> 256
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 256
uaaugagcag acauaacau 19

<210> 257
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 257
auguuauguc ugcucauua 19

<210> 258
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 258
uuugaaguga ugagugaaa 19

<210> 259
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 259
uuucacucau cacuucaaa 19

<210> 260
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 260
aggcuugagc aaguuggua 19

<210> 261
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 261
uaccaacuug cucaagccu 19

<210> 262
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 262
ucuucagagu ugucuuuau 19

<210> 263
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 263
auaaagacaa cucugaaga 19

<210> 264
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 264
cagaguuguc uuuauaugu 19

<210> 265
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 265
acauauaaag acaacucug 19

<210> 266
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 266
gaguugucuu uauauguga 19

<210> 267
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 267
ucacauauaa agacaacuc 19

<210> 268
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 268
aguugucuuu auaugugaa 19

<210> 269

<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 269
uucacauaua aagacaacu 19

<210> 270
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 270
uuauauuaaa uuuuaaucu 19

<210> 271
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 271
agauuaaaau uuaauauaa 19

<210> 272
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 272
aauuuuaauc uauaguaaa 19

<210> 273
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 273
uuuacuauag auuaaaauu 19

<210> 274
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 274
auuuuaaucu auaguaaaa 19

<210> 275
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 275
uuuuacuaua gauuaaaau 19

<210> 276
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 276
aguccuggaa auaaauucu 19

<210> 277
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 277
agaauuuauu uccaggacu 19

<210> 278
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 278
cugcccauuc uuaucccga 19

<210> 279
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 279
ucgggauaag aaugggcag 19

<210> 280
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 280
ccaguguggu uagugugaa 19

<210> 281
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 281
uucacacuaa ccacacugg 19

<210> 282
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 282
gucuggugca guaaugacu 19

<210> 283
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 283
agucauuacu gcaccagac 19

<210> 284
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 284
gcacucuugu uuuccucgu 19

<210> 285

<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 285
acgaggaaaa caagagugc 19

<210> 286
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 286
gaguuuggag caaucaccu 19

<210> 287
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 287
aggugauugc uccaaacuc 19

<210> 288
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 288
ggcuugagca aguugguau 19

<210> 289
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 289
auaccaacuu gcucaagcc 19

<210> 290
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 290
ggcaaaucuc uguuguucu 19

<210> 291
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 291
agaacaacag agauuugcc 19

<210> 292
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 292
ggcaaaucuc uguuguucu 19

<210> 293
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 293
agaacaacag agauuugcc 19

<210> 294
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 294
caaagaccag aaagagugu 19

<210> 295
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 295
acacucuuuc uggucuuug 19

<210> 296
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 296
ggugcaguaa ugacuaccu 19

<210> 297
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 297
agguagucau uacugcacc 19

<210> 298
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 298
cuuguuuucc ucgugcuuu 19

<210> 299
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 299
aaagcacgag gaaaacaag 19

<210> 300
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 300
ggggaucggg auggaguca 19

<210> 301

<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 301
ugacuccauc ccgaucccc 19

<210> 302
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 302
cuugagcaag uugguaucu 19

<210> 303
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 303
agauaccaac uugcucaag 19

<210> 304
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 304
ccccaagaug auggaaguu 19

<210> 305
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 305
aacuuccauc aucuugggg 19

<210> 306
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 306
ccccaagaug auggaaguu 19

<210> 307
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 307
aacuuccauc aucuugggg 19

<210> 308
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 308
cucaucuucu ucaagauaa 19

<210> 309
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 309
uuaucuugaa gaagaugag 19

<210> 310
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 310
ggggcaguua uggacacuu 19

<210> 311
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 311
aaguguccau aacugcccc 19

<210> 312
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 312
gaugccaggc ugugagauu 19

<210> 313
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 313
aaucucacag ccuggcauc 19

<210> 314
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 314
gagacagaug cuaauggau 19

<210> 315
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 315
auccauuagc aucugucuc 19

<210> 316
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 316
ccccaggcca uuaucauau 19

<210> 317

<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 317
auaugauaau ggccugggg 19

<210> 318
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 318
cagcaguaca cuaccaaca 19

<210> 319
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 319
uguugguagu guacugcug 19

<210> 320
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 320
cagcaguaca cuaccaaca 19

<210> 321
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 321
uguugguagu guacugcug 19

<210> 322
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 322
cuguuuccac uuuucagua 19

<210> 323
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 323
uacugaaaag uggaaacag 19

<210> 324
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 324
ggacacuuug aaacaacau 19

<210> 325
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 325
auguuguuuc aaagugucc 19

<210> 326
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 326
cugugagauu uacucugau 19

<210> 327
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 327
aucagaguaa aucucacag 19

<210> 328
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 328
cccugugcgg guugcagau 19

<210> 329
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 329
aucugcaacc cgcacaggg 19

<210> 330
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 330
gucuucagag uugucuuua 19

<210> 331
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 331
uaaagacaac ucugaagac 19

<210> 332
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 332
cacugcaagc aaaugcccu 19

<210> 333

<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 333
agggcauuug cuugcagug 19

<210> 334
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 334
cacuuuucag uaugaucgu 19

<210> 335
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 335
acgaucauac ugaaaagug 19

<210> 336
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 336
ggggcaggug guacuagaa 19

<210> 337
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 337
uucuaguacc accugcccc 19

<210> 338
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 338
ggaaccaugc cuccaugau 19

<210> 339
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 339
aucauggagg caugguucc 19

<210> 340
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 340
gucugugaug aacuaauga 19

<210> 341
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 341
ucauuaguuc aucacagac 19

<210> 342
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 342
guugucuuua uaugugaau 19

<210> 343
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 343
auucacauau aaagacaac 19

<210> 344
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 344
gcagcacaga ugaaucaga 19

<210> 345
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 345
ucugauucau cugugcugc 19

<210> 346
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 346
cuuuucagua ugaucguuu 19

<210> 347
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 347
aaacgaucau acugaaaag 19

<210> 348
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 348
gggcaggugg uacuagaaa 19

<210> 349

<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 349
uuucuaguac caccugccc 19

<210> 350
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 350
gucccaaga uuguggcau 19

<210> 351
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 351
augccacaau cuuggggac 19

<210> 352
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 352
cuaaugagca gacauaaca 19

<210> 353
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 353
uguuaugucu gcucauuag 19

<210> 354
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 354
gccccagugu gguuagugu 19

<210> 355
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 355
acacuaacca cacuggggc 19

<210> 356
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 356
gaucguuucu uugagaaaa 19

<210> 357
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 357
uuuucucaaa gaaacgauc 19

<210> 358
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 358
ggcagguggu acuagaaau 19

<210> 359
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 359
auuucuagua ccaccugcc 19

<210> 360
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 360
gugauguggc ccaugaguu 19

<210> 361
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 361
aacucauggg ccacaucac 19

<210> 362
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 362
caagcaauca auuacccua 19

<210> 363
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 363
uaggguaauu gauugcuug 19

<210> 364
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 364
cccagugugg uuaguguga 19

<210> 365

<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 365
ucacacuaac cacacuggg 19

<210> 366
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 366
gaccacaccu aucgaguuu 19

<210> 367
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 367
aaacucgaua gguguggguc 19

<210> 368
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 368
gaacuaguaa auuccaugu 19

<210> 369
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 369
acauggaauu uacuaguuc 19

<210> 370
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 370
caugaguuug gagcaauca 19

<210> 371
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 371
ugauugcucc aaacucaug 19

<210> 372
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 372
ccccagauga ugaacuacu 19

<210> 373
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 373
aguaguucau caucugggg 19

<210> 374
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 374
gcccauucuu aucccgagu 19

<210> 375
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 375
acucgggaua agaaugggc 19

<210> 376
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 376
ccuccaugau ccaagggau 19

<210> 377
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 377
aucccuugga ucauggagg 19

<210> 378
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 378
gucaugccaa aaauggaca 19

<210> 379
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 379
uguccauuuu uggcaugac 19

<210> 380
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 380
augccaaaaa uggacauca 19

<210> 381

<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 381
ugauguccau uuuuggcau 19

<210> 382
<211> 2458
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 382
cagaagaagg cagcgcccaa ggcgcatgcg cagcggtcac tcccgctgta tattaaggcg 60

ccggcgatcg cggcctgagg ctgctcccgg acaagggcaa cgagcgtttc gtttggactt 120

ctcgacttga gtgcccgcct ccttcgccgc cgcctctgca gtcctcagcg cagttatgcc 180

cagttcttcc cgctgtgggg acacgaccac ggaggaatcc ttgcttcagg gactcgggac 240

cctgctggac cccttcctcg ggtttagggg atgtggggac caggagaaag tcaggatccc 300

taagagtctt ccctgcctgg atggatgagt ggcttcttct ccacctagat tctttccaca 360

ggagccagca tacttcctga acatggagag tgttgttcgc cgctgcccat tcttatcccg 420

agtcccccag gcctttctgc agaaagcagg caaatctctg ttgttctatg cccaaaactg 480

ccccaagatg atggaagttg gggccaagcc agcccctcgg gcattgtcca ctgcagcagt 540

acactaccaa cagatcaaag aaacccctcc ggccagtgag aaagacaaaa ctgctaaggc 600

caaggtccaa cagactcctg atggatccca gcagagtcca gatggcacac agcttccgtc 660

tggacacccc ttgcctgcca caagccaggg cactgcaagc aaatgccctt tcctggcagc 720

acagatgaat cagagaggca gcagtgtctt ctgcaaagcc agtcttgagc ttcaggagga 780

tgtgcaggaa atgaatgccg tgaggaaaga ggttgctgaa acctcagcag gccccagtgt 840

ggttagtgtg aaaaccgatg gaggggatcc cagtggactg ctgaagaact tccaggacat 900

catgcaaaag caaagaccag aaagagtgtc tcatcttctt caagataact tgccaaaatc 960

tgtttccact tttcagtatg atcgtttctt tgagaaaaaa attgatgaga aaaagaatga 1020

ccacacctat cgagttttta aaactgtgaa ccggcgagca cacatcttcc ccatggcaga 1080

tgactattca gactccctca tcaccaaaaa gcaagtgtca gtctggtgca gtaatgacta 1140

cctaggaatg agtcgccacc cacgggtgtg tggggcagtt atggacactt tgaaacaaca 1200

tggtgctggg gcaggtggta ctagaaatat ttctggaact agtaaattcc atgtggactt 1260

agagcgggag ctggcagacc tccatgggaa agatgccgca ctcttgtttt cctcgtgctt 1320

tgtggccaat gactcaaccc tcttcaccct ggctaagatg atgccaggct gtgagattta 1380

ctctgattct gggaaccatg cctccatgat ccaagggatt cgaaacagcc gagtgccaaa 1440

gtacatcttc cgccacaatg atgtcagcca cctcagagaa ctgctgcaaa gatctgaccc 1500

ctcagtcccc aagattgtgg catttgaaac tgtccattca atggatgggg cggtgtgccc 1560

actggaagag ctgtgtgatg tggcccatga gtttggagca atcaccttcg tggatgaggt 1620

ccacgcagtg gggctttatg gggctcgagg cggagggatt ggggatcggg atggagtcat 1680

gccaaaaatg gacatcattt ctggaacact tggcaaagcc tttggttgtg ttggagggta 1740

catcgccagc acgagttctc tgattgacac cgtacggtcc tatgctgctg gcttcatctt 1800

caccacctct ctgccaccca tgctgctggc tggagccctg gagtctgtgc ggatcctgaa 1860

gagcgctgag ggacgggtgc ttcgccgcca gcaccagcgc aacgtcaaac tcatgagaca 1920

gatgctaatg gatgccggcc tccctgttgt ccactgcccc agccacatca tccctgtgcg 1980

ggttgcagat gctgctaaaa acacagaagt ctgtgatgaa ctaatgagca gacataacat 2040

ctacgtgcaa gcaatcaatt accctacggt gccccgggga gaagagctcc tacggattgc 2100

ccccacccct caccacacac cccagatgat gaactacttc cttgagaatc tgctagtcac 2160

atggaagcaa gtggggctgg aactgaagcc tcattcctca gctgagtgca acttctgcag 2220

gaggccactg cattttgaag tgatgagtga aagagagaag tcctatttct caggcttgag 2280

caagttggta tctgctcagg cctgagcatg acctcaatta tttcacttaa ccccaggcca 2340

ttatcatatc cagatggtct tcagagttgt ctttatatgt gaattaagtt atattaaatt 2400

ttaatctata gtaaaaacat agtcctggaa ataaattctt gcttaaatgg tgaaaaaa 2458

<210> 383
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 383
cugugaaauu uacucugaut t 21

<210> 384
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 384
aucagaguaa auuucacagt t 21

<210> 385
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 385
aagucuguuu ccacuuuuca a 21

<210> 386
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 386
uugaaaagug gaaacagacu uug 23

<210> 387
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 387
acauaguagc cagaauuguc u 21

<210> 388
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 388
agacaauucu ggcuacuaug ugg 23

<210> 389

<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 389
aagucuguuu ccacuuuuca a 21

<210> 390
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 390
uugaaaagug gaaacagacu uug 23

<210> 391
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 391
caugccaaaa auggacauca u 21

<210> 392
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 392
augaugucca uuuuuggcau gac 23

<210> 393
<211> 21
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 393
uaaauuuuaa ucuauaguaa a 21

<210> 394
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 394
uuuacuauag auuaaaauuu aau 23

<210> 395
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 395
ggcugugaga uuuacucuga u 21

<210> 396
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 396
aucagaguaa aucucacagc cug 23

<210> 397
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 397
ugccaaaaau ggacaucauu u 21

<210> 398
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 398

aaaugauguc cauuuuuggc aug 23

<210> 399
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 399
augauccaag ggauucgaaa c 21

<210> 400
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 400
guuucgaauc ccuuggauca ugg 23

<210> 401
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 401
acuuuucagu augaucguuu c 21

<210> 402
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 402
gaaacgauca uacugaaaag ugg 23

<210> 403
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 403
cccagugugg uuagugugaa a 21

<210> 404
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 404
uuucacacua accacacugg ggc 23

<210> 405
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 405
ugugaugugg cccaugaguu u 21

<210> 406
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 406
aaacucaugg gccacaucac aca 23

<210> 407
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 407
auuuugaagu gaugagugaa a 21

<210> 408
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 408
uuucacucau cacuucaaaa ugc 23

<210> 409
<211> 21
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 409
uucaguauga ucguuucuuu g 21

<210> 410
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 410
caaagaaacg aucauacuga aaa 23

<210> 411
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 411
gaccagaaag agugucucau c 21

<210> 412
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 412
gaugagacac ucuuucuggu cuu 23

<210> 413
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 413
uucugcaaag ccagucuuga g 21

<210> 414
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 414

cucaagacug gcuuugcaga aga 23

<210> 415
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 415
caugauccaa gggauucgaa a 21

<210> 416
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 416
uuucgaaucc cuuggaucau gga 23

<210> 417
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 417
ucaugccaaa aauggacauc a 21

<210> 418
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 418
ugauguccau uuuuggcaug acu 23

<210> 419
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 419
gcugugagau uuacucugau u 21

<210> 420
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 420
aaucagagua aaucucacag ccu 23

<210> 421
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 421
aagagagaag uccuauuucu c 21

<210> 422
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 422
gagaaauagg acuucucucu uuc 23

<210> 423
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 423
aguuauauua aauuuuaauc u 21

<210> 424
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 424
agauuaaaau uuaauauaac uua 23

<210> 425
<211> 21
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 425
cacuuuucag uaugaucguu u 21

<210> 426
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 426
aaacgaucau acugaaaagu gga 23

<210> 427
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 427
accagaaaga gugucucauc u 21

<210> 428
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 428
agaugagaca cucuuucugg ucu 23

<210> 429
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 429
gaggaaagag guugcugaaa c 21

<210> 430
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 430

guuucagcaa ccucuuuccu cac 23

<210> 431
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 431
agaccagaaa gagugucuca u 21

<210> 432
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 432
augagacacu cuuucugguc uuu 23

<210> 433
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 433
aauauuucug gaacuaguaa a 21

<210> 434
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 434
uuuacuaguu ccagaaauau uuc 23

<210> 435
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 435
aggcuugagc aaguugguau c 21

<210> 436
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 436
gauaccaacu ugcucaagcc uga 23

<210> 437
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 437
uggcagcaca gaugaaucag a 21

<210> 438
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 438
ucugauucau cugugcugcc agg 23

<210> 439
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 439
gcauuuugaa gugaugagug a 21

<210> 440
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 440
ucacucauca cuucaaaaug cag 23

<210> 441
<211> 21
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 441
aaaucuguuu ccacuuuuca g 21

<210> 442
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 442
cugaaaagug gaaacagauu uug 23

<210> 443
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 443
acuaaugagc agacauaaca u 21

<210> 444
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 444
auguuauguc ugcucauuag uuc 23

<210> 445
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 445
gguacuagaa auauuucugg a 21

<210> 446
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 446

uccagaaaua uuucuaguac cac 23

<210> 447
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 447
auccugaaga gcgcugaggg a 21

<210> 448
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 448
ucccucagcg cucuucagga ucc 23

<210> 449
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 449
cuucuucaag auaacuugcc a 21

<210> 450
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 450
uggcaaguua ucuugaagaa gau 23

<210> 451
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 451
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 452
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 452
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 453
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 453
augaucguuu cuuugagaaa a 21

<210> 454
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 454
uuuucucaaa gaaacgauca uac 23

<210> 455
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 455
gaacuaauga gcagacauaa c 21

<210> 456
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 456
guuaugucug cucauuaguu cau 23

<210> 457
<211> 21
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 457
cauuugaaac uguccauuca a 21

<210> 458
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 458
uugaauggac aguuucaaau gcc 23

<210> 459
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 459
uaguaaaaac auaguccugg a 21

<210> 460
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 460
uccaggacua uguuuuuacu aua 23

<210> 461
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 461
gacaucaugc aaaagcaaag a 21

<210> 462
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 462

ucuuugcuuu ugcaugaugu ccu 23

<210> 463
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 463
gucugugaug aacuaaugag c 21

<210> 464
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 464
gcucauuagu ucaucacaga cuu 23

<210> 465
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 465
uuucaguaug aucguuucuu u 21

<210> 466
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 466
aaagaaacga ucauacugaa aag 23

<210> 467
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 467
auuucuggaa cuaguaaauu c 21

<210> 468
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 468
gaauuuacua guuccagaaa uau 23

<210> 469
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 469
ucuggaacua guaaauucca u 21

<210> 470
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 470
auggaauuua cuaguuccag aaa 23

<210> 471
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 471
aaugaccaca ccuaucgagu u 21

<210> 472
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 472
aacucgauag guguggucau ucu 23

<210> 473
<211> 21
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 473
ccuaucgagu uuuuaaaacu g 21

<210> 474
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 474
caguuuuaaa aacucgauag gug 23

<210> 475
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 475
uauuucugga acuaguaaau u 21

<210> 476
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 476
aauuuacuag uuccagaaau auu 23

<210> 477
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 477
aaauuuuaau cuauaguaaa a 21

<210> 478
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 478

uuuuacuaua gauuaaaauu uaa 23

<210> 479
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 479
cagaaagagu gucucaucuu c 21

<210> 480
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 480
gaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 481
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 481
gcccauucuu aucccgagu 19

<210> 482
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 482
acucgggaua agaaugggc 19

<210> 483
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 483
caaaacugcc ccaagauga 19

<210> 484
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 484
ucaucuuggg gcaguuuug 19

<210> 485
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 485
cagaaagagu gucucaucu 19

<210> 486
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 486
agaugagaca cucuuucug 19

<210> 487
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 487
agaaagagug ucucaucuu 19

<210> 488
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 488
aagaugagac acucuuucu 19

<210> 489
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 489
aagagugucu caucuucuu 19

<210> 490
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 490
aagaagauga gacacucuu 19

<210> 491
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 491
cucuucaccc uggcuaaga 19

<210> 492
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 492
ucuuagccag ggugaagag 19

<210> 493
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 493
ucuucacccu ggcuaagau 19

<210> 494
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 494

aucuuagcca gggugaaga 19

<210> 495
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 495
ucacccuggc uaagaugau 19

<210> 496
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 496
aucaucuuag ccaggguga 19

<210> 497
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 497
ggaaccaugc cuccaugau 19

<210> 498
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 498
aucauggagg caugguucc 19

<210> 499
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 499
gccuccauga uccaaggga 19

<210> 500
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 500
ucccuuggau cauggaggc 19

<210> 501
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 501
ccuccaugau ccaagggau 19

<210> 502
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 502
aucccuugga ucauggagg 19

<210> 503
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 503
cuccaugauc caagggauu 19

<210> 504
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 504
aaucccuugg aucauggag 19

<210> 505
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 505
gucaugccaa aaauggaca 19

<210> 506
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 506
uguccauuuu uggcaugac 19

<210> 507
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 507
augccaaaaa uggacauca 19

<210> 508
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 508
ugauguccau uuuuggcau 19

<210> 509
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 509
ugccaaaaau ggacaucau 19

<210> 510
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 510

augaugucca uuuuuggca 19

<210> 511
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 511
cccuggaguc ugugcggau 19

<210> 512
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 512
auccgcacag acuccaggg 19

<210> 513
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 513
uggagucugu gcggauccu 19

<210> 514
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 514
aggauccgca cagacucca 19

<210> 515
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 515
caucaucccu gugcggguu 19

<210> 516
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 516
aacccgcaca gggaugaug 19

<210> 517
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 517
ugcccauucu uaucccgaa 19

<210> 518
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 518
uucgggauaa gaaugggca 19

<210> 519
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 519
ccauucuuau cccgaguca 19

<210> 520
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 520
ugacucggga uaagaaugg 19

<210> 521
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 521
cauucuuauc ccgagucca 19

<210> 522
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 522
uggacucggg auaagaaug 19

<210> 523
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 523
ugccccaaga ugauggaau 19

<210> 524
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 524
auuccaucau cuuggggca 19

<210> 525
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 525
ccagaaagag ugucucaua 19

<210> 526
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 526

uaugagacac ucuuucugg 19

<210> 527
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 527
gaaagagugu cucaucuua 19

<210> 528
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 528
uaagaugaga cacucuuuc 19

<210> 529
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 529
cacccacggg ugugguggga 19

<210> 530
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 530
ucccacacac ccgugggug 19

<210> 531
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 531
acccacgggu gugugggga 19

<210> 532
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 532
uccccacaca cccgugggu 19

<210> 533
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 533
cuucacccug gcuaagaua 19

<210> 534
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 534
uaucuuagcc agggugaag 19

<210> 535
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 535
cacccuggcu aagaugaua 19

<210> 536
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 536
uaucaucuua gccagggug 19

<210> 537
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 537
acccuggcua agaugauga 19

<210> 538
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 538
ucaucaucuu agccagggu 19

<210> 539
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 539
gaaccaugcc uccaugaua 19

<210> 540
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 540
uaucauggag gcaugguuc 19

<210> 541
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 541
gaaacugucc auucaauga 19

<210> 542
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 542

ucauugaaug gacaguuuc 19

<210> 543
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 543
uggagcccug gagucugua 19

<210> 544
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 544
uacagacucc agggcucca 19

<210> 545
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 545
ggagucugug cggauccua 19

<210> 546
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 546
uaggauccgc acagacucc 19

<210> 547
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 547
cacaucaucc cugugcgga 19

<210> 548
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 548
uccgcacagg gaugaugug 19

<210> 549
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 549
aucaucccug ugcggguua 19

<210> 550
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 550
uaacccgcac agggaugau 19

<210> 551
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 551
ucaucccugu gcggguuga 19

<210> 552
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 552
ucaacccgca cagggauga 19

<210> 553
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 553
uauauuaagg cgccggcga 19

<210> 554
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 554
ucgccggcgc cuuaauaua 19

<210> 555
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 555
auauuaaggc gccggcgau 19

<210> 556
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 556
aucgccggcg ccuuaauau 19

<210> 557
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 557
uauuaaggcg ccggcgauc 19

<210> 558
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 558

gaucgccggc gccuuaaua 19

<210> 559
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 559
auuaaggcgc cggcgaucg 19

<210> 560
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 560
cgaucgccgg cgccuuaau 19

<210> 561
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 561
uuaaggcgcc ggcgaucgc 19

<210> 562
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 562
gcgaucgccg gcgccuuaa 19

<210> 563
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 563
uaaggcgccg gcgaucgcg 19

<210> 564
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 564
cgcgaucgcc ggcgccuua 19

<210> 565
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 565
aaggcgccgg cgaucgcgg 19

<210> 566
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 566
ccgcgaucgc cggcgccuu 19

<210> 567
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 567
aggcgccggc gaucgcggc 19

<210> 568
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 568
gccgcgaucg ccggcgccu 19

<210> 569
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 569
ggcgccggcg aucgcggcc 19

<210> 570
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 570
ggccgcgauc gccggcgcc 19

<210> 571
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 571
gcgccggcga ucgcggccu 19

<210> 572
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 572
aggccgcgau cgccggcgc 19

<210> 573
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 573
cgccggcgau cgcggccug 19

<210> 574
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 574

caggccgcga ucgccggcg 19

<210> 575
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 575
cuugagugcc cgccuccuu 19

<210> 576
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 576
aaggaggcgg gcacucaag 19

<210> 577
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 577
uugagugccc gccuccuuc 19

<210> 578
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 578
gaaggaggcg ggcacucaa 19

<210> 579
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 579
ugagugcccg ccuccuucg 19

<210> 580
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 580
cgaaggaggc gggcacuca 19

<210> 581
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 581
gagugcccgc cuccuucgc 19

<210> 582
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 582
gcgaaggagg cgggcacuc 19

<210> 583
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 583
agugcccgcc uccuucgcc 19

<210> 584
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 584
ggcgaaggag gcgggcacu 19

<210> 585
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 585
gugcccgccu ccuucgccg 19

<210> 586
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 586
cggcgaagga ggcgggcac 19

<210> 587
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 587
ugcccgccuc cuucgccgc 19

<210> 588
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 588
gcggcgaagg aggcgggca 19

<210> 589
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 589
gcccgccucc uucgccgcc 19

<210> 590
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 590

ggcggcgaag gaggcgggc 19

<210> 591
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 591
cccgccuccu ucgccgccg 19

<210> 592
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 592
cggcggcgaa ggaggcggg 19

<210> 593
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 593
ccgccuccuu cgccgccgc 19

<210> 594
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 594
gcggcggcga aggaggcgg 19

<210> 595
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 595
cgccuccuuc gccgccgcc 19

<210> 596
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 596
ggcggcggcg aaggaggcg 19

<210> 597
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 597
gccuccuucg ccgccgccu 19

<210> 598
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 598
aggcggcggc gaaggaggc 19

<210> 599
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 599
ccuccuucgc cgccgccuc 19

<210> 600
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 600
gaggcggcgg cgaaggagg 19

<210> 601
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 601
cgcugcccau ucuuauccc 19

<210> 602
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 602
gggauaagaa ugggcagcg 19

<210> 603
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 603
gcugcccauu cuuaucccg 19

<210> 604
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 604
cgggauaaga augggcagc 19

<210> 605
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 605
ugcccauucu uaucccgag 19

<210> 606
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 606

cucgggauaa gaaugggca 19

<210> 607
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 607
cccauucuua ucccgaguc 19

<210> 608
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 608
gacucgggau aagaauggg 19

<210> 609
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 609
ccauucuuau cccgagucc 19

<210> 610
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 610
ggacucggga uaagaaugg 19

<210> 611
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 611
cauucuuauc ccgaguccc 19

<210> 612
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 612
gggacucggg auaagaaug 19

<210> 613
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 613
auucuuaucc cgagucccc 19

<210> 614
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 614
ggggacucgg gauaagaau 19

<210> 615
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 615
uucuuauccc gagucccc 19

<210> 616
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 616
gggggacucg ggauaagaa 19

<210> 617
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 617
ucuuaucccg agucccccca 19

<210> 618
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 618
ugggggacuc gggauaaga 19

<210> 619
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 619
cuuaucccga gucccccag 19

<210> 620
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 620
cuggggacu cgggauaag 19

<210> 621
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 621
uuaucccgag ucccccagg 19

<210> 622
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 622

ccuggggggac ucgggauaa 19

<210> 623
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 623
uaucccgagu cccccaggc 19

<210> 624
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 624
gccuggggga cucgggaua 19

<210> 625
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 625
aucccgaguc ccccaggcc 19

<210> 626
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 626
ggccuggggg acucgggau 19

<210> 627
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 627
ucccgagucc cccaggccu 19

<210> 628
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 628
aggccugggg gacucggga 19

<210> 629
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 629
cccgaguccc ccaggccuu 19

<210> 630
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 630
aaggccuggg ggacucggg 19

<210> 631
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 631
ccgagucccc caggccuuu 19

<210> 632
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 632
aaaggccugg gggacucgg 19

<210> 633
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 633
cgagucccc aggccuuuc 19

<210> 634
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 634
gaaaggccug ggggacucg 19

<210> 635
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 635
gagucccca ggccuuucu 19

<210> 636
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 636
agaaaggccu gggggacuc 19

<210> 637
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 637
agucccccag gccuuucug 19

<210> 638
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 638

cagaaaggcc ugggggacu 19

<210> 639
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 639
gucccccagg ccuuucugc 19

<210> 640
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 640
gcagaaaggc cugggggac 19

<210> 641
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 641
ucccccaggc cuuucugca 19

<210> 642
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 642
ugcagaaagg ccuggggga 19

<210> 643
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 643
cccccaggcc uuucugcag 19

<210> 644
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 644
cugcagaaag gccuggggg 19

<210> 645
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 645
ccccaggccu uucugcaga 19

<210> 646
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 646
ucugcagaaa ggccugggg 19

<210> 647
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 647
cccaggccuu ucugcagaa 19

<210> 648
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 648
uucugcagaa aggccuggg 19

<210> 649
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 649
ccaggccuuu cugcagaaa 19

<210> 650
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 650
uuucugcaga aaggccugg 19

<210> 651
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 651
caggccuuuc ugcagaaag 19

<210> 652
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 652
cuuucugcag aaaggccug 19

<210> 653
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 653
aggccuuucu gcagaaagc 19

<210> 654
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 654

gcuuucugca gaaaggccu 19

<210> 655
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 655
ggccuuucug cagaaagca 19

<210> 656
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 656
ugcuuucugc agaaaggcc 19

<210> 657
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 657
gccuuucugc agaaagcag 19

<210> 658
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 658
cugcuuucug cagaaaggc 19

<210> 659
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 659
ccuuucugca gaaagcagg 19

<210> 660
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 660
ccugcuuucu gcagaaagg 19

<210> 661
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 661
cuuucugcag aaagcaggc 19

<210> 662
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 662
gccugcuuuc ugcagaaag 19

<210> 663
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 663
uuucugcaga aagcaggca 19

<210> 664
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 664
ugccugcuuu cugcagaaa 19

<210> 665
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 665
uucugcagaa agcaggcaa 19

<210> 666
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 666
uugccugcuu ucugcagaa 19

<210> 667
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 667
ucugcagaaa gcaggcaaa 19

<210> 668
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 668
uuugccugcu uucugcaga 19

<210> 669
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 669
cugcagaaag caggcaaau 19

<210> 670
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 670

auuugccugc uuucugcag 19

<210> 671
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 671
ugcagaaagc aggcaaauc 19

<210> 672
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 672
gauuugccug cuuucugca 19

<210> 673
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 673
gcagaaagca ggcaaaucu 19

<210> 674
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 674
agauuugccu gcuuucugc 19

<210> 675
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 675
cagaaagcag gcaaaucuc 19

<210> 676
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 676
gagauuugcc ugcuuucug 19

<210> 677
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 677
agaaagcagg caaaucucu 19

<210> 678
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 678
agagauuugc cugcuuucu 19

<210> 679
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 679
gaaagcaggc aaaucucug 19

<210> 680
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 680
cagagauuug ccugcuuuc 19

<210> 681
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 681
aaagcaggca aaucucugu 19

<210> 682
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 682
acagagauuu gccugcuuu 19

<210> 683
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 683
aagcaggcaa aucucuguu 19

<210> 684
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 684
aacagagauu ugccugcuu 19

<210> 685
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 685
agcaggcaaa ucucuguug 19

<210> 686
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 686

caacagagau uugccugcu 19

<210> 687
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 687
gcaggcaaau cucuguugu 19

<210> 688
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 688
acaacagaga uuugccugc 19

<210> 689
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 689
caggcaaauc ucuguuguu 19

<210> 690
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 690
aacaacagag auuugccug 19

<210> 691
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 691
aggcaaaucu cuguuguuc 19

<210> 692
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 692
gaacaacaga gauuugccu 19

<210> 693
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 693
gcaaaucucu guuguucua 19

<210> 694
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 694
uagaacaaca gagauuugc 19

<210> 695
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 695
caaaucucug uuguucuau 19

<210> 696
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 696
auagaacaac agagauuug 19

<210> 697
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 697
aaaucucugu uguucuaug 19

<210> 698
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 698
cauagaacaa cagagauuu 19

<210> 699
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 699
aaucucuguu guucuaugc 19

<210> 700
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 700
gcauagaaca acagagauu 19

<210> 701
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 701
aucucuguug uucuaugcc 19

<210> 702
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 702

ggcauagaac aacagagau 19

<210> 703
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 703
ucucuguugu ucuaugccc 19

<210> 704
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 704
gggcauagaa caacagaga 19

<210> 705
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 705
cucuguuguu cuaugccca 19

<210> 706
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 706
ugggcauaga acaacagag 19

<210> 707
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 707
ucuguuguuc uaugcccaa 19

<210> 708
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 708
uugggcauag aacaacaga 19

<210> 709
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 709
cuguuguucu augcccaaa 19

<210> 710
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 710
uuugggcaua gaacaacag 19

<210> 711
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 711
uguuguucua ugcccaaaa 19

<210> 712
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 712
uuuugggcau agaacaaca 19

<210> 713
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 713
guuguucuau gcccaaaac 19

<210> 714
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 714
guuuugggca uagaacaac 19

<210> 715
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 715
uuguucuaug cccaaaacu 19

<210> 716
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 716
aguuuugggc auagaacaa 19

<210> 717
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 717
uguucuaugc ccaaaacug 19

<210> 718
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 718

caguuuuggg cauagaaca 19

<210> 719
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 719
guucuaugcc caaaacugc 19

<210> 720
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 720
gcaguuuugg gcauagaac 19

<210> 721
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 721
uucuaugccc aaaacugcc 19

<210> 722
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 722
ggcaguuuug ggcauagaa 19

<210> 723
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 723
ucuaugccca aaacugccc 19

<210> 724
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 724
gggcaguuuu gggcauaga 19

<210> 725
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 725
cuaugcccaa aacugcccc 19

<210> 726
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 726
ggggcaguuu ugggcauag 19

<210> 727
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 727
uaugcccaaa acugcccca 19

<210> 728
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 728
uggggcaguu uugggcaua 19

<210> 729
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 729
augcccaaaa cugccccaa 19

<210> 730
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 730
uuggggcagu uuugggcau 19

<210> 731
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 731
ugcccaaaac ugccccaag 19

<210> 732
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 732
cuuggggcag uuuugggca 19

<210> 733
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 733
gcccaaaacu gccccaaga 19

<210> 734
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 734

ucuuggggca guuuugggc 19

<210> 735
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 735
cccaaaacug ccccaagau 19

<210> 736
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 736
aucuuggggc aguuuuggg 19

<210> 737
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 737
ccaaaacugc cccaagaug 19

<210> 738
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 738
caucuugggg caguuuugg 19

<210> 739
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 739
aaaacugccc caagaugau 19

<210> 740
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 740
aucaucuugg ggcaguuuu 19

<210> 741
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 741
aaacugcccc aagaugaug 19

<210> 742
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 742
caucaucuug gggcaguuu 19

<210> 743
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 743
aacugcccca agaugaugg 19

<210> 744
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 744
ccaucaucuu ggggcaguu 19

<210> 745
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 745
acugccccaa gaugaugga 19

<210> 746
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 746
uccaucaucu uggggcagu 19

<210> 747
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 747
cugccccaag augauggaa 19

<210> 748
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 748
uuccaucauc uuggggcag 19

<210> 749
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 749
ugccccaaga ugauggaag 19

<210> 750
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 750

cuuccaucau cuuggggca 19

<210> 751
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 751
gccccaagau gauggaagu 19

<210> 752
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 752
acuuccauca ucuuggggc 19

<210> 753
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 753
cccaagauga uggaaguug 19

<210> 754
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 754
caacuuccau caucuuggg 19

<210> 755
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 755
ccaagaugau ggaaguugg 19

<210> 756
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 756
ccaacuucca ucaucuugg 19

<210> 757
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 757
caagaugaug gaaguuggg 19

<210> 758
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 758
cccaacuucc aucaucuug 19

<210> 759
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 759
aagaugaugg aaguugggg 19

<210> 760
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 760
ccccaacuuc caucaucuu 19

<210> 761
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 761
agaugaugga aguuggggc 19

<210> 762
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 762
gccccaacuu ccaucaucu 19

<210> 763
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 763
gaugauggaa guuggggcc 19

<210> 764
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 764
ggccccaacu uccaucauc 19

<210> 765
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 765
augauggaag uuggggcca 19

<210> 766
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 766

uggccccaac uuccaucau 19

<210> 767
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 767
ugauggaagu uggggccaa 19

<210> 768
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 768
uuggccccaa cuuccauca 19

<210> 769
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 769
gauggaaguu ggggccaag 19

<210> 770
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 770
cuuggcccca acuuccauc 19

<210> 771
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 771
auggaaguug gggccaagc 19

<210> 772
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 772
gcuuggcccc aacuuccau 19

<210> 773
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 773
uggaaguugg ggccaagcc 19

<210> 774
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 774
ggcuuggccc caacuucca 19

<210> 775
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 775
ggaaguuggg gccaagcca 19

<210> 776
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 776
uggcuuggcc ccaacuucc 19

<210> 777
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 777
gaaguugggg ccaagccag 19

<210> 778
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 778
cuggcuuggc cccaacuuc 19

<210> 779
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 779
aaguuggggc caagccagc 19

<210> 780
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 780
gcuggcuugg ccccaacuu 19

<210> 781
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 781
aguuggggcc aagccagcc 19

<210> 782
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 782

ggcuggcuug gccccaacu 19

<210> 783
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 783
guuggggcca agccagccc 19

<210> 784
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 784
gggcuggcuu ggccccaac 19

<210> 785
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 785
uuggggccaa gccagcccc 19

<210> 786
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 786
ggggcuggcu uggccccaa 19

<210> 787
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 787
uggggccaag ccagccccu 19

<210> 788
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 788
aggggcuggc uuggcccca 19

<210> 789
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 789
ggggccaagc cagccccuc 19

<210> 790
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 790
gaggggcugg cuuggcccc 19

<210> 791
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 791
gggccaagcc agccccucg 19

<210> 792
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 792
cgaggggcug gcuuggccc 19

<210> 793
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 793
ggccaagcca gccccucgg 19

<210> 794
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 794
ccgaggggcu ggcuuggcc 19

<210> 795
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 795
gccaagccag ccccucggg 19

<210> 796
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 796
cccgaggggc uggcuuggc 19

<210> 797
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 797
ccaagccagc cccucgggc 19

<210> 798
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 798

gcccgagggg cuggcuugg 19

<210> 799
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 799
caagccagcc ccucgggca 19

<210> 800
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 800
ugcccgaggg gcuggcuug 19

<210> 801
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 801
aagccagccc cucgggcau 19

<210> 802
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 802
augcccgagg ggcuggcuu 19

<210> 803
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 803
agccagcccc ucgggcauu 19

<210> 804
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 804
aaugcccgag gggcuggcu 19

<210> 805
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 805
gccagccccu cgggcauug 19

<210> 806
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 806
caaugcccga ggggcuggc 19

<210> 807
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 807
ccagccccuc gggcauugu 19

<210> 808
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 808
acaaugcccg aggggcugg 19

<210> 809
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 809
cagccccucg ggcauuguc 19

<210> 810
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 810
gacaaugccc gaggggcug 19

<210> 811
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 811
agccccucgg gcauugucc 19

<210> 812
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 812
ggacaaugcc cgaggggcu 19

<210> 813
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 813
gccccucggg cauugucca 19

<210> 814
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 814

uggacaaugc ccgaggggc 19

<210> 815
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 815
ccccucgggc auuguccac 19

<210> 816
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 816
guggacaaug cccgagggg 19

<210> 817
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 817
cccucgggca uuguccacu 19

<210> 818
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 818
aguggacaau gcccgaggg 19

<210> 819
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 819
ccucgggcau uguccacug 19

<210> 820
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 820
caguggacaa ugcccgagg 19

<210> 821
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 821
cucgggcauu guccacugc 19

<210> 822
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 822
gcaguggaca augcccgag 19

<210> 823
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 823
ucgggcauug uccacugca 19

<210> 824
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 824
ugcaguggac aaugcccga 19

<210> 825
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 825
cgggcauugu ccacugcag 19

<210> 826
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 826
cugcagugga caaugcccg 19

<210> 827
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 827
gggcauuguc cacugcagc 19

<210> 828
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 828
gcugcagugg acaaugccc 19

<210> 829
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 829
ggcauugucc acugcagca 19

<210> 830
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 830

ugcugcagug gacaaugcc 19

<210> 831
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 831
gcauugucca cugcagcag 19

<210> 832
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 832
cugcugcagu ggacaaugc 19

<210> 833
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 833
cauuguccac ugcagcagu 19

<210> 834
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 834
acugcugcag uggacaaug 19

<210> 835
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 835
auuguccacu gcagcagua 19

<210> 836
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 836
uacugcugca guggacaau 19

<210> 837
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 837
uuguccacug cagcaguac 19

<210> 838
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 838
guacugcugc aguggacaa 19

<210> 839
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 839
uguccacugc agcaguaca 19

<210> 840
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 840
uguacugcug caguggaca 19

<210> 841
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 841
guccacugca gcaguacac 19

<210> 842
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 842
guguacugcu gcaguggac 19

<210> 843
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 843
uccacugcag caguacacu 19

<210> 844
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 844
aguguacugc ugcagugga 19

<210> 845
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 845
ccacugcagc aguacacua 19

<210> 846
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 846

uaguguacug cugcagugg 19

<210> 847
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 847
cacugcagca guacacuac 19

<210> 848
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 848
guaguguacu gcugcagug 19

<210> 849
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 849
acugcagcag uacacuacc 19

<210> 850
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 850
gguaguguac ugcugcagu 19

<210> 851
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 851
cugcagcagu acacuacca 19

<210> 852
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 852
ugguagugua cugcugcag 19

<210> 853
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 853
ugcagcagua cacuaccaa 19

<210> 854
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 854
uugguagugu acugcugca 19

<210> 855
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 855
gcagcaguac acuaccaac 19

<210> 856
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 856
guugguagug uacugcugc 19

<210> 857
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 857
agcaguacac uaccaacag 19

<210> 858
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 858
cuguugguag uguacugcu 19

<210> 859
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 859
gcaguacacu accaacaga 19

<210> 860
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 860
ucuguuggua guguacugc 19

<210> 861
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 861
caguacacua ccaacagau 19

<210> 862
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 862

aucuguuggu aguguacug 19

<210> 863
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 863
aguacacuac caacagauc 19

<210> 864
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 864
gaucuguugg uaguguacu 19

<210> 865
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 865
guacacuacc aacagauca 19

<210> 866
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 866
ugaucuguug guaguguac 19

<210> 867
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 867
uacacuacca acagaucaa 19

<210> 868
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 868
uugaucuguu gguagugua 19

<210> 869
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 869
acacuaccaa cagaucaaa 19

<210> 870
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 870
uuugaucugu ugguagugu 19

<210> 871
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 871
cacuaccaac agaucaaag 19

<210> 872
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 872
cuuugaucug uugguagug 19

<210> 873
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 873
acuaccaaca gaucaaaga 19

<210> 874
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 874
ucuuugaucu guugguagu 19

<210> 875
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 875
cuaccaacag aucaaagaa 19

<210> 876
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 876
uucuuugauc uguugguag 19

<210> 877
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 877
uaccaacaga ucaaagaaa 19

<210> 878
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 878

uuucuuugau cuguuggua 19

<210> 879
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 879
accaacagau caaagaaac 19

<210> 880
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 880
guuucuuuga ucuguuggu 19

<210> 881
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 881
ccaacagauc aaagaaacc 19

<210> 882
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 882
gguuucuuug aucuguugg 19

<210> 883
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 883
uccggccagu gagaaagac 19

<210> 884
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 884
gucuuucuca cuggccgga 19

<210> 885
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 885
ccggccagug agaaagaca 19

<210> 886
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 886
ugucuuucuc acuggccgg 19

<210> 887
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 887
cggccaguga gaaagacaa 19

<210> 888
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 888
uugucuuucu cacuggccg 19

<210> 889
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 889
ggccagugag aaagacaaa 19

<210> 890
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 890
uuugucuuuc ucacuggcc 19

<210> 891
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 891
gccagugaga aagacaaaa 19

<210> 892
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 892
uuuugucuuu cucacuggc 19

<210> 893
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 893
ccagugagaa agacaaaac 19

<210> 894
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 894

guuuugucuu ucucacugg 19

<210> 895
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 895
cagugagaaa gacaaaacu 19

<210> 896
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 896
aguuuugucu uucucacug 19

<210> 897
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 897
agugagaaag acaaaacug 19

<210> 898
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 898
caguuuuguc uuucucacu 19

<210> 899
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 899
gugagaaaga caaaacugc 19

<210> 900
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 900
gcaguuuugu cuuucucac 19

<210> 901
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 901
cuccugaugg aucccagca 19

<210> 902
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 902
ugcugggauc caucaggag 19

<210> 903
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 903
uccugaugga ucccagcag 19

<210> 904
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 904
cugcugggau ccaucagga 19

<210> 905
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 905
ccugauggau cccagcaga 19

<210> 906
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 906
ucugcuggga uccaucagg 19

<210> 907
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 907
cugauggauc ccagcagag 19

<210> 908
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 908
cucugcuggg auccaucag 19

<210> 909
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 909
ugauggaucc cagcagagu 19

<210> 910
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 910

acucugcugg gauccauca 19

<210> 911
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 911
gauggauccc agcagaguc 19

<210> 912
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 912
gacucugcug ggauccauc 19

<210> 913
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 913
auggauccca gcagagucc 19

<210> 914
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 914
ggacucugcu gggauccau 19

<210> 915
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 915
uggaucccag cagagucca 19

<210> 916
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 916
uggacucugc ugggaucca 19

<210> 917
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 917
ggaucccagc agaguccag 19

<210> 918
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 918
cuggacucug cugggaucc 19

<210> 919
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 919
gaucccagca gaguccaga 19

<210> 920
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 920
ucuggacucu gcugggauc 19

<210> 921
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 921
aucccagcag aguccagau 19

<210> 922
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 922
aucuggacuc ugcugggau 19

<210> 923
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 923
ucccagcaga guccagaug 19

<210> 924
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 924
caucuggacu cugcuggga 19

<210> 925
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 925
cccagcagag uccagaugg 19

<210> 926
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 926

ccaucuggac ucugcuggg 19

<210> 927
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 927
ccagcagagu ccagauggc 19

<210> 928
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 928
gccaucugga cucugcugg 19

<210> 929
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 929
cagcagaguc cagauggca 19

<210> 930
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 930
ugccaucugg acucugcug 19

<210> 931
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 931
agcagagucc agauggcac 19

<210> 932
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 932
gugccaucug gacucugcu 19

<210> 933
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 933
gcagagucca gauggcaca 19

<210> 934
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 934
ugugccaucu ggacucugc 19

<210> 935
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 935
cagaguccag auggcacac 19

<210> 936
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 936
gugugccauc uggacucug 19

<210> 937
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 937
agaguccaga uggcacaca 19

<210> 938
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 938
ugugugccau cuggacucu 19

<210> 939
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 939
gaguccagau ggcacacag 19

<210> 940
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 940
cugugugcca ucuggacuc 19

<210> 941
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 941
aguccagaug gcacacagc 19

<210> 942
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 942

gcugugugcc aucuggacu 19

<210> 943
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 943
guccagaugg cacacagcu 19

<210> 944
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 944
agcugugugc caucuggac 19

<210> 945
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 945
uccagauggc acacagcuu 19

<210> 946
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 946
aagcugugug ccaucugga 19

<210> 947
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 947
ccagauggca cacagcuuc 19

<210> 948
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 948
gaagcugugu gccaucugg 19

<210> 949
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 949
cagauggcac acagcuucc 19

<210> 950
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 950
ggaagcugug ugccaucug 19

<210> 951
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 951
agauggcaca cagcuuccg 19

<210> 952
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 952
cggaagcugu gugccaucu 19

<210> 953
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 953
gauggcacac agcuuccgu 19

<210> 954
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 954
acggaagcug ugugccauc 19

<210> 955
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 955
auggcacaca gcuuccguc 19

<210> 956
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 956
gacggaagcu gugugccau 19

<210> 957
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 957
uggcacacag cuuccgucu 19

<210> 958
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 958

agacggaagc ugugugcca 19

<210> 959
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 959
ggcacacagc uuccgucug 19

<210> 960
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 960
cagacggaag cugugugcc 19

<210> 961
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 961
gcacacagcu uccgucugg 19

<210> 962
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 962
ccagacggaa gcugugugc 19

<210> 963
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 963
cacacagcuu ccgucugga 19

<210> 964
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 964
uccagacgga agcugugug 19

<210> 965
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 965
acacagcuuc cgucuggac 19

<210> 966
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 966
guccagacgg aagcugugu 19

<210> 967
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 967
cacagcuucc gucuggaca 19

<210> 968
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 968
uguccagacg gaagcugug 19

<210> 969
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 969
acagcuuccg ucuggacac 19

<210> 970
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 970
guguccagac ggaagcugu 19

<210> 971
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 971
cagcuuccgu cuggacacc 19

<210> 972
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 972
gguguccaga cggaagcug 19

<210> 973
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 973
agcuuccguc uggacaccc 19

<210> 974
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 974

ggguguccag acggaagcu 19

<210> 975
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 975
gcuuccgucu ggacacccc 19

<210> 976
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 976
ggggugucca gacggaagc 19

<210> 977
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 977
cuuccgucug gacaccccu 19

<210> 978
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 978
aggggugucc agacggaag 19

<210> 979
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 979
uuccgucugg acaccccuu 19

<210> 980
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 980
aagggguguc cagacggaa 19

<210> 981
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 981
uccgucugga caccccuug 19

<210> 982
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 982
caaggggugu ccagacgga 19

<210> 983
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 983
ccgucuggac accccuugc 19

<210> 984
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 984
gcaaggggug uccagacgg 19

<210> 985
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 985
cgucuggaca ccccuugcc 19

<210> 986
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 986
ggcaaggggu guccagacg 19

<210> 987
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 987
gucuggacac cccuugccu 19

<210> 988
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 988
aggcaagggg uguccagac 19

<210> 989
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 989
ucuggacacc ccuugccug 19

<210> 990
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 990

caggcaaggg guguccaga 19

<210> 991
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 991
cuggacaccc cuugccugc 19

<210> 992
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 992
gcaggcaagg gguguccag 19

<210> 993
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 993
uggacacccc uugccugcc 19

<210> 994
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 994
ggcaggcaag gggugucca 19

<210> 995
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 995
ggacaccccu ugccugcca 19

<210> 996
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 996
uggcaggcaa gggggugucc 19

<210> 997
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 997
gacaccccuu gccugccac 19

<210> 998
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 998
guggcaggca agggguguc 19

<210> 999
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 999
acaccccuug ccugccaca 19

<210> 1000
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1000
uguggcaggc aaggggugu 19

<210> 1001
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1001
caccccuugc cugccacaa 19

<210> 1002
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1002
uuguggcagg caaggggug 19

<210> 1003
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1003
accccuugcc ugccacaag 19

<210> 1004
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1004
cuuguggcag gcaaggggu 19

<210> 1005
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1005
ccccuugccu gccacaagc 19

<210> 1006
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1006

gcuuguggca ggcaagggg 19

<210> 1007
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1007
cccuugccug ccacaagcc 19

<210> 1008
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1008
ggcuuguggc aggcaaggg 19

<210> 1009
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1009
ccuugccugc cacaagcca 19

<210> 1010
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1010
uggcuugugg caggcaagg 19

<210> 1011
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1011
cuugccugcc acaagccag 19

<210> 1012
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1012
cuggcuugug gcaggcaag 19

<210> 1013
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1013
uugccugcca caagccagg 19

<210> 1014
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1014
ccuggcuugu ggcaggcaa 19

<210> 1015
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1015
ugccugccac aagccaggg 19

<210> 1016
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1016
cccuggcuug uggcaggca 19

<210> 1017
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1017
gccugccaca agccagggc 19

<210> 1018
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1018
gcccuggcuu guggcaggc 19

<210> 1019
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1019
ccugccacaa gccagggca 19

<210> 1020
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1020
ugcccuggcu uguggcagg 19

<210> 1021
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1021
cugccacaag ccagggcac 19

<210> 1022
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1022

gugcccuggc uuguggcag 19

<210> 1023
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1023
ugccacaagc cagggcacu 19

<210> 1024
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1024
agugcccugg cuuguggca 19

<210> 1025
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1025
gccacaagcc agggcacug 19

<210> 1026
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1026
cagugcccug gcuuguggc 19

<210> 1027
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1027
ccacaagcca gggcacugc 19

<210> 1028
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1028
gcagugcccu ggcuugugg 19

<210> 1029
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1029
cacaagccag ggcacugca 19

<210> 1030
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1030
ugcagugccc uggcuugug 19

<210> 1031
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1031
acaagccagg gcacugcaa 19

<210> 1032
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1032
uugcagugcc cuggcuugu 19

<210> 1033
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1033
caagccaggg cacugcaag 19

<210> 1034
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1034
cuugcagugc ccuggcuug 19

<210> 1035
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1035
aagccagggc acugcaagc 19

<210> 1036
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1036
gcuugcagug cccuggcuu 19

<210> 1037
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1037
agccagggca cugcaagca 19

<210> 1038
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1038

ugcuugcagu gcccuggcu 19

<210> 1039
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1039
gccagggcac ugcaagcaa 19

<210> 1040
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1040
uugcuugcag ugcccuggc 19

<210> 1041
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1041
ccagggcacu gcaagcaaa 19

<210> 1042
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1042
uuugcuugca gugcccugg 19

<210> 1043
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1043
cagggcacug caagcaaau 19

<210> 1044
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1044
auuugcuugc agugcccug 19

<210> 1045
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1045
agggcacugc aagcaaaug 19

<210> 1046
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1046
cauuugcuug cagugcccu 19

<210> 1047
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1047
gggcacugca agcaaaugc 19

<210> 1048
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1048
gcauuugcuu gcagugccc 19

<210> 1049
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1049
ggcacugcaa gcaaaugcc 19

<210> 1050
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1050
ggcauuugcu ugcagugcc 19

<210> 1051
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1051
gcacugcaag caaaugccc 19

<210> 1052
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1052
gggcauuugc uugcagugc 19

<210> 1053
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1053
acugcaagca aaugcccuu 19

<210> 1054
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1054

aagggcauuu gcuugcagu 19

<210> 1055
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1055
cugcaagcaa augcccuuu 19

<210> 1056
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1056
aaagggcauu ugcuugcag 19

<210> 1057
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1057
ugcaagcaaa ugcccuuuc 19

<210> 1058
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1058
gaaagggcau uugcuugca 19

<210> 1059
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1059
gcaagcaaau gcccuuucc 19

<210> 1060
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1060
ggaaagggca uuugcuugc 19

<210> 1061
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1061
caagcaaaug cccuuuccu 19

<210> 1062
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1062
aggaaagggc auuugcuug 19

<210> 1063
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1063
aagcaaaugc ccuuuccug 19

<210> 1064
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1064
caggaaaggg cauuugcuu 19

<210> 1065
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1065
agcaaaugcc cuuuccugg 19

<210> 1066
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1066
ccaggaaagg gcauuugcu 19

<210> 1067
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1067
gcaaaugccc uuuccuggc 19

<210> 1068
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1068
gccaggaaag ggcauuugc 19

<210> 1069
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1069
caaaugcccu uuccuggca 19

<210> 1070
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1070

ugccaggaaa gggcauuug 19

<210> 1071
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1071
aaaugcccuu uccuggcag 19

<210> 1072
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1072
cugccaggaa agggcauuu 19

<210> 1073
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1073
aaugcccuuu ccuggcagc 19

<210> 1074
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1074
gcugccagga aagggcauu 19

<210> 1075
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1075
augcccuuuc cuggcagca 19

<210> 1076
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1076
ugcugccagg aaagggcau 19

<210> 1077
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1077
ugcccuuucc uggcagcac 19

<210> 1078
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1078
gugcugccag gaaagggca 19

<210> 1079
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1079
gcccuuuccu ggcagcaca 19

<210> 1080
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1080
ugugcugcca ggaaagggc 19

<210> 1081
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1081
cccuuuccug gcagcacag 19

<210> 1082
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1082
cugugcugcc aggaaaggg 19

<210> 1083
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1083
ccuuuccugg cagcacaga 19

<210> 1084
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1084
ucugugcugc caggaaagg 19

<210> 1085
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1085
cuuuccuggc agcacagau 19

<210> 1086
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1086

aucugugcug ccaggaaag 19

<210> 1087
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1087
uuuccuggca gcacagaug 19

<210> 1088
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1088
caucugugcu gccaggaaa 19

<210> 1089
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1089
uuccuggcag cacagauga 19

<210> 1090
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1090
ucaucugugc ugccaggaa 19

<210> 1091
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1091
uccuggcagc acagaugaa 19

<210> 1092
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1092
uucaucugug cugccagga 19

<210> 1093
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1093
ccuggcagca cagaugaau 19

<210> 1094
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1094
auucaucugu gcugccagg 19

<210> 1095
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1095
cuggcagcac agaugaauc 19

<210> 1096
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1096
gauucaucug ugcugccag 19

<210> 1097
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1097
ggcagcacag augaaucag 19

<210> 1098
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1098
cugauucauc ugugcugcc 19

<210> 1099
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1099
cagcacagau gaaucagag 19

<210> 1100
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1100
cucugauuca ucugugcug 19

<210> 1101
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1101
ggcagcagug ucuucugca 19

<210> 1102
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1102

ugcagaagac acugcugcc 19

<210> 1103
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1103
gcagcagugu cuucugcaa 19

<210> 1104
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1104
uugcagaaga cacugcugc 19

<210> 1105
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1105
cagcaguguc uucugcaaa 19

<210> 1106
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1106
uuugcagaag acacugcug 19

<210> 1107
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1107
agcagugucu ucugcaaag 19

<210> 1108
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1108
cuuugcagaa gacacugcu 19

<210> 1109
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1109
gcagugucuu cugcaaagc 19

<210> 1110
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1110
gcuuugcaga agacacugc 19

<210> 1111
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1111
cagugucuuc ugcaaagcc 19

<210> 1112
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1112
ggcuuugcag aagacacug 19

<210> 1113
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1113
agugucuucu gcaaagcca 19

<210> 1114
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1114
uggcuuugca gaagacacu 19

<210> 1115
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1115
gugucuucug caaagccag 19

<210> 1116
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1116
cuggcuuugc agaagacac 19

<210> 1117
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1117
ugucuucugc aaagccagu 19

<210> 1118
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1118

acuggcuuug cagaagaca 19

<210> 1119
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1119
gucuucugca aagccaguc 19

<210> 1120
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1120
gacuggcuuu gcagaagac 19

<210> 1121
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1121
ucuucugcaa agccagucu 19

<210> 1122
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1122
agacuggcuu ugcagaaga 19

<210> 1123
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1123
cuucugcaaa gccagucuu 19

<210> 1124
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1124
aagacuggcu uugcagaag 19

<210> 1125
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1125
uucugcaaag ccagucuug 19

<210> 1126
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1126
caagacuggc uuugcagaa 19

<210> 1127
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1127
ucugcaaagc cagucuuga 19

<210> 1128
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1128
ucaagacugg cuuugcaga 19

<210> 1129
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1129
cugcaaagcc agucuugag 19

<210> 1130
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1130
cucaagacug gcuuugcag 19

<210> 1131
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1131
ugcaaagcca gucuugagc 19

<210> 1132
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1132
gcucaagacu ggcuuugca 19

<210> 1133
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1133
gcaaagccag ucuugagcu 19

<210> 1134
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1134

agcucaagac uggcuuugc 19

<210> 1135
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1135
caaagccagu cuugagcuu 19

<210> 1136
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1136
aagcucaaga cuggcuuug 19

<210> 1137
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1137
aaagccaguc uugagcuuc 19

<210> 1138
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1138
gaagcucaag acuggcuuu 19

<210> 1139
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1139
aagccagucu ugagcuuca 19

<210> 1140
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1140
ugaagcucaa gacuggcuu 19

<210> 1141
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1141
agccagucuu gagcuucag 19

<210> 1142
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1142
cugaagcuca agacuggcu 19

<210> 1143
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1143
gccagucuug agcuucagg 19

<210> 1144
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1144
ccugaagcuc aagacuggc 19

<210> 1145
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1145
ccagucuuga gcuucagga 19

<210> 1146
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1146
uccugaagcu caagacugg 19

<210> 1147
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1147
cagucuugag cuucaggag 19

<210> 1148
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1148
cuccugaagc ucaagacug 19

<210> 1149
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1149
agucuugagc uucaggagg 19

<210> 1150
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1150

ccuccugaag cucaagacu 19

<210> 1151
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1151
gucuugagcu ucaggagga 19

<210> 1152
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1152
uccuccugaa gcucaagac 19

<210> 1153
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1153
ucuugagcuu caggaggau 19

<210> 1154
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1154
auccuccuga agcucaaga 19

<210> 1155
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1155
cuugagcuuc aggaggaug 19

<210> 1156
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1156
cauccuccug aagcucaag 19

<210> 1157
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1157
uugagcuuca ggaggaugu 19

<210> 1158
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1158
acauccuccu gaagcucaa 19

<210> 1159
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1159
ugagcuucag gaggaugug 19

<210> 1160
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1160
cacauccucc ugaagcuca 19

<210> 1161
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1161
gagcuucagg aggaugugc 19

<210> 1162
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1162
gcacauccuc cugaagcuc 19

<210> 1163
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1163
agcuucagga ggaugugca 19

<210> 1164
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1164
ugcacauccu ccugaagcu 19

<210> 1165
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1165
gcuucaggag gaugugcag 19

<210> 1166
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1166

cugcacaucc uccugaagc 19

<210> 1167
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1167
cuucaggagg augugcagg 19

<210> 1168
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1168
ccugcacauc cuccugaag 19

<210> 1169
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1169
uucaggagga ugugcagga 19

<210> 1170
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1170
uccugcacau ccuccugaa 19

<210> 1171
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1171
ucaggaggau gugcaggaa 19

<210> 1172
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1172
uuccugcaca uccuccuga 19

<210> 1173
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1173
caggaggaug ugcaggaaa 19

<210> 1174
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1174
uuuccugcac auccuccug 19

<210> 1175
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1175
aggaggaugu gcaggaaau 19

<210> 1176
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1176
auuuccugca cauccuccu 19

<210> 1177
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1177
ggaggaugug caggaaaug 19

<210> 1178
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1178
cauuuccugc acauccucc 19

<210> 1179
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1179
gaggaugugc aggaaauga 19

<210> 1180
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1180
ucauuuccug cacauccuc 19

<210> 1181
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1181
aggaugugca ggaaaugaa 19

<210> 1182
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1182

uucauuuccu gcacauccu 19

<210> 1183
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1183
ggaugugcag gaaaugaau 19

<210> 1184
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1184
auucauuucc ugcacaucc 19

<210> 1185
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1185
gaugugcagg aaaugaaug 19

<210> 1186
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1186
cauucauuuc cugcacauc 19

<210> 1187
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1187
augugcagga aaugaaugc 19

<210> 1188
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1188
gcauucauuu ccugcacau 19

<210> 1189
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1189
gugaggaaag agguugcug 19

<210> 1190
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1190
cagcaaccuc uuuccucac 19

<210> 1191
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1191
ugaggaaaga gguugcuga 19

<210> 1192
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1192
ucagcaaccu cuuuccuca 19

<210> 1193
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1193
gaggaaagag guugcugaa 19

<210> 1194
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1194
uucagcaacc ucuuuccuc 19

<210> 1195
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1195
aggaaagagg uugcugaaa 19

<210> 1196
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1196
uuucagcaac cucuuuccu 19

<210> 1197
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1197
ggaaagaggu ugcugaaac 19

<210> 1198
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1198

guuucagcaa ccucuuucc 19

<210> 1199
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1199
gaaagagguu gcugaaacc 19

<210> 1200
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1200
gguuucagca accucuuuc 19

<210> 1201
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1201
aaagagguug cugaaaccu 19

<210> 1202
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1202
agguuucagc aaccucuuu 19

<210> 1203
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1203
aagagguugc ugaaaccuc 19

<210> 1204
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1204
gagguuucag caaccucuu 19

<210> 1205
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1205
agagguugcu gaaaccuca 19

<210> 1206
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1206
ugagguuuca gcaaccucu 19

<210> 1207
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1207
gagguugcug aaaccucag 19

<210> 1208
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1208
cugagguuuc agcaaccuc 19

<210> 1209
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1209
agguugcuga aaccucagc 19

<210> 1210
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1210
gcugagguuu cagcaaccu 19

<210> 1211
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1211
gguugcugaa accucagca 19

<210> 1212
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1212
ugcugagguu ucagcaacc 19

<210> 1213
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1213
ccccagugug guuagugug 19

<210> 1214
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1214

cacacuaacc acacugggg 19

<210> 1215
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1215
agugugguua gugugaaaa 19

<210> 1216
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1216
uuuucacacu aaccacacu 19

<210> 1217
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1217
gugugguuag ugugaaaac 19

<210> 1218
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1218
guuuucacac uaaccacac 19

<210> 1219
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1219
gauggagggg aucccagug 19

<210> 1220
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1220
cacugggauc cccuccauc 19

<210> 1221
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1221
auggagggga ucccagugg 19

<210> 1222
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1222
ccacugggau ccccuccau 19

<210> 1223
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1223
cugcugaaga acuuccagg 19

<210> 1224
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1224
ccuggaaguu cuucagcag 19

<210> 1225
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1225
ugcugaagaa cuuccagga 19

<210> 1226
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1226
uccuggaagu ucuucagca 19

<210> 1227
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1227
gcugaagaac uuccaggac 19

<210> 1228
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1228
guccuggaag uucuucagc 19

<210> 1229
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1229
cugaagaacu uccaggaca 19

<210> 1230
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1230

uguccuggaa guucuucag 19

<210> 1231
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1231
ugaagaacuu ccaggacau 19

<210> 1232
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1232
auguccugga aguucuuca 19

<210> 1233
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1233
gaagaacuuc caggacauc 19

<210> 1234
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1234
gauguccugg aaguucuuc 19

<210> 1235
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1235
aagaacuucc aggacauca 19

<210> 1236
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1236
ugauguccug gaaguucuu 19

<210> 1237
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1237
agaacuucca ggacaucau 19

<210> 1238
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1238
augauguccu ggaaguucu 19

<210> 1239
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1239
gaacuuccag gacaucaug 19

<210> 1240
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1240
caugaugucc uggaaguuc 19

<210> 1241
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1241
aacuuccagg acaucaugc 19

<210> 1242
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1242
gcaugauguc cuggaaguu 19

<210> 1243
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1243
acuuccagga caucaugca 19

<210> 1244
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1244
ugcaugaugu ccuggaagu 19

<210> 1245
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1245
cuuccaggac aucaugcaa 19

<210> 1246
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1246

uugcaugaug uccuggaag 19

<210> 1247
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1247
uuccaggaca ucaugcaaa 19

<210> 1248
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1248
uuugcaugau guccuggaa 19

<210> 1249
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1249
uccaggacau caugcaaaa 19

<210> 1250
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1250
uuuugcauga uguccugga 19

<210> 1251
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1251
ccaggacauc augcaaaag 19

<210> 1252
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1252
cuuuugcaug auguccugg 19

<210> 1253
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1253
caggacauca ugcaaaagc 19

<210> 1254
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1254
gcuuuugcau gauguccug 19

<210> 1255
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1255
aggacaucau gcaaaagca 19

<210> 1256
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1256
ugcuuuugca ugauguccu 19

<210> 1257
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1257
ggacaucaug caaaagcaa 19

<210> 1258
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1258
uugcuuuugc augaugucc 19

<210> 1259
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1259
gacaucaugc aaaagcaaa 19

<210> 1260
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1260
uuugcuuuug caugauguc 19

<210> 1261
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1261
acaucaugca aaagcaaag 19

<210> 1262
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1262

cuuugcuuuu gcaugaugu 19

<210> 1263
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1263
aucaugcaaa agcaaagac 19

<210> 1264
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1264
gucuuugcuu uugcaugau 19

<210> 1265
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1265
ucaugcaaaa gcaaagacc 19

<210> 1266
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1266
ggucuuugcu uuugcauga 19

<210> 1267
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1267
caugcaaaag caaagacca 19

<210> 1268
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1268
uggucuuugc uuuugcaug 19

<210> 1269
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1269
augcaaaagc aaagaccag 19

<210> 1270
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1270
cuggucuuug cuuuugcau 19

<210> 1271
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1271
ugcaaaagca aagaccaga 19

<210> 1272
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1272
ucuggucuuu gcuuuugca 19

<210> 1273
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1273
gcaaaagcaa agaccagaa 19

<210> 1274
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1274
uucuggucuu ugcuuuugc 19

<210> 1275
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1275
caaaagcaaa gaccagaaa 19

<210> 1276
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1276
uuucuggucu uugcuuuug 19

<210> 1277
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1277
aaaagcaaag accagaaag 19

<210> 1278
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1278

cuuucugguc uuugcuuuu 19

<210> 1279
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1279
aaagcaaaga ccagaaaga 19

<210> 1280
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1280
ucuuucuggu cuuugcuuu 19

<210> 1281
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1281
aagcaaagac cagaaagag 19

<210> 1282
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1282
cucuuucugg ucuuugcuu 19

<210> 1283
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1283
agcaaagacc agaaagagu 19

<210> 1284
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1284
acucuuucug gucuuugcu 19

<210> 1285
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1285
gcaaagacca gaaagagug 19

<210> 1286
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1286
cacucuuucu ggucuuugc 19

<210> 1287
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1287
aaagaccaga aagaguguc 19

<210> 1288
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1288
gacacucuuu cuggucuuu 19

<210> 1289
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1289
aagaccagaa agagugucu 19

<210> 1290
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1290
agacacucuu ucuggucuu 19

<210> 1291
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1291
agaccagaaa gagugucuc 19

<210> 1292
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1292
gagacacucu uucuggucu 19

<210> 1293
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1293
gaccagaaag agugucuca 19

<210> 1294
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1294

ugagacacuc uuucugguc 19

<210> 1295
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1295
accagaaaga gugucucau 19

<210> 1296
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1296
augagacacu cuuucuggu 19

<210> 1297
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1297
ccagaaagag ugucucauc 19

<210> 1298
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1298
gaugagacac ucuuucugg 19

<210> 1299
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1299
gaaagagugu cucaucuuc 19

<210> 1300
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1300
gaagaugaga cacucuuuc 19

<210> 1301
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1301
agagugucuc aucuucuuc 19

<210> 1302
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1302
gaagaagaug agacacucu 19

<210> 1303
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1303
gagugucuca ucuucuuca 19

<210> 1304
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1304
ugaagaagau gagacacuc 19

<210> 1305
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1305
agugucucau cuucuucaa 19

<210> 1306
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1306
uugaagaaga ugagacacu 19

<210> 1307
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1307
gugucucauc uucuucaag 19

<210> 1308
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1308
cuugaagaag augagacac 19

<210> 1309
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1309
ugucucaucu ucuucaaga 19

<210> 1310
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1310

ucuugaagaa gaugagaca 19

<210> 1311
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1311
gucucaucuu cuucaagau 19

<210> 1312
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1312
aucuugaaga agaugagac 19

<210> 1313
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1313
ucucaucuuc uucaagaua 19

<210> 1314
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1314
uaucuugaag aagaugaga 19

<210> 1315
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1315
ucaucuucuu caagauaac 19

<210> 1316
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1316
guuaucuuga agaagauga 19

<210> 1317
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1317
caucuucuuc aagauaacu 19

<210> 1318
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1318
aguuaucuug aagaagaug 19

<210> 1319
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1319
aucuucuuca agauaacuu 19

<210> 1320
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1320
aaguuaucuu gaagaagau 19

<210> 1321
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1321
ucuucuucaa gauaacuug 19

<210> 1322
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1322
caaguuaucu ugaagaaga 19

<210> 1323
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1323
cuucuucaag auaacuugc 19

<210> 1324
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1324
gcaaguuauc uugaagaag 19

<210> 1325
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1325
uucuucaaga uaacuugcc 19

<210> 1326
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1326

ggcaaguuau cuugaagaa 19

<210> 1327
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1327
ucuucaagau aacuugcca 19

<210> 1328
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1328
uggcaaguua ucuugaaga 19

<210> 1329
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1329
cuucaagaua acuugccaa 19

<210> 1330
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1330
uuggcaaguu aucuugaag 19

<210> 1331
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1331
uucaagauaa cuugccaaa 19

<210> 1332
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1332
uuuggcaagu uaucuugaa 19

<210> 1333
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1333
ucaagauaac uugccaaaa 19

<210> 1334
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1334
uuuuggcaag uuaucuuga 19

<210> 1335
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1335
caagauaacu ugccaaaau 19

<210> 1336
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1336
auuuuggcaa guuaucuug 19

<210> 1337
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1337
aagauaacuu gccaaaauc 19

<210> 1338
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1338
gauuuuggca aguuaucuu 19

<210> 1339
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1339
agauaacuug ccaaaaucu 19

<210> 1340
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1340
agauuuuggc aaguuaucu 19

<210> 1341
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1341
gauaacuugc caaaaucug 19

<210> 1342
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1342

cagauuuugg caaguuauc 19

<210> 1343
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1343
auaacuugcc aaaaucugu 19

<210> 1344
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1344
acagauuuug gcaaguuau 19

<210> 1345
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1345
uaacuugcca aaaucuguu 19

<210> 1346
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1346
aacagauuuu ggcaaguua 19

<210> 1347
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1347
aacuugccaa aaucuguuu 19

<210> 1348
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1348
aaacagauuu uggcaaguu 19

<210> 1349
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1349
acuugccaaa aucuguuuc 19

<210> 1350
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1350
gaaacagauu uuggcaagu 19

<210> 1351
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1351
cuugccaaaa ucuguuucc 19

<210> 1352
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1352
ggaaacagau uuuggcaag 19

<210> 1353
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1353
uugccaaaau cuguuucca 19

<210> 1354
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1354
uggaaacaga uuuuggcaa 19

<210> 1355
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1355
ugccaaaauc uguuuccac 19

<210> 1356
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1356
guggaaacag auuuuggca 19

<210> 1357
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1357
gccaaaaucu guuuccacu 19

<210> 1358
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1358

aguggaaaca gauuuuggc 19

<210> 1359
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1359
ccaaaaucug uuuccacuu 19

<210> 1360
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1360
aaguggaaac agauuuugg 19

<210> 1361
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1361
caaaaucugu uuccacuuu 19

<210> 1362
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1362
aaaguggaaa cagauuuug 19

<210> 1363
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1363
aaaaucuguu uccacuuuu 19

<210> 1364
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1364
aaaaguggaa acagauuuu 19

<210> 1365
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1365
aaaucuguuu ccacuuuuc 19

<210> 1366
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1366
gaaaagugga aacagauuu 19

<210> 1367
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1367
aaucuguuuc cacuuuuca 19

<210> 1368
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1368
ugaaaagugg aaacagauu 19

<210> 1369
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1369
aucuguuucc acuuuucag 19

<210> 1370
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1370
cugaaaagug gaaacagau 19

<210> 1371
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1371
uguuuccacu uuucaguau 19

<210> 1372
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1372
auacugaaaa guggaaaca 19

<210> 1373
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1373
guuuccacuu uucaguaug 19

<210> 1374
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1374

cauacugaaa aguggaaac 19

<210> 1375
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1375
uuuccacuuu ucaguauga 19

<210> 1376
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1376
ucauacugaa aaguggaaa 19

<210> 1377
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1377
uuccacuuuu caguaugau 19

<210> 1378
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1378
aucauacuga aaaguggaa 19

<210> 1379
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1379
uccacuuuuc aguaugauc 19

<210> 1380
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1380
gaucauacug aaaagugga 19

<210> 1381
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1381
ccacuuuuca guaugaucg 19

<210> 1382
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1382
cgaucauacu gaaaagugg 19

<210> 1383
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1383
uuuucaguau gaucguuuc 19

<210> 1384
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1384
gaaacgauca uacugaaaa 19

<210> 1385
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1385
caguaugauc guuucuuug 19

<210> 1386
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1386
caaagaaacg aucauacug 19

<210> 1387
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1387
aguaugaucg uuucuuuga 19

<210> 1388
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1388
ucaaagaaac gaucauacu 19

<210> 1389
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1389
guaugaucgu uucuuugag 19

<210> 1390
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1390

cucaaagaaa cgaucauac 19

<210> 1391
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1391
augaucguuu cuuugagaa 19

<210> 1392
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1392
uucucaaaga aacgaucau 19

<210> 1393
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1393
ugaucguuuc uuugagaaa 19

<210> 1394
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1394
uuucucaaag aaacgauca 19

<210> 1395
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1395
aucguuucuu ugagaaaaa 19

<210> 1396
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1396
uuuuucucaa agaaacgau 19

<210> 1397
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1397
ucguuucuuu gagaaaaaa 19

<210> 1398
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1398
uuuuuucuca aagaaacga 19

<210> 1399
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1399
cguuucuuug agaaaaaaa 19

<210> 1400
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1400
uuuuuuucuc aaagaaacg 19

<210> 1401
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1401
guuucuuuga gaaaaaaau 19

<210> 1402
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1402
auuuuuuucu caaagaaac 19

<210> 1403
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1403
uuucuuugag aaaaaaauu 19

<210> 1404
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1404
aauuuuuuuc ucaaagaaa 19

<210> 1405
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1405
uucuuugaga aaaaaauug 19

<210> 1406
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1406

caauuuuuuu cucaaagaa 19

<210> 1407
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1407
ucuuugagaa aaaaauuga 19

<210> 1408
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1408
ucaauuuuuu ucucaaaga 19

<210> 1409
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1409
cuuugagaaa aaaauugau 19

<210> 1410
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1410
aucaauuuuu uucucaaag 19

<210> 1411
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1411
uuugagaaaa aaauugaug 19

<210> 1412
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1412
caucaauuuu uuucucaaa 19

<210> 1413
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1413
uugagaaaaa aauugauga 19

<210> 1414
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1414
ucaucaauuu uuuucucaa 19

<210> 1415
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1415
ugagaaaaaa auugaugag 19

<210> 1416
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1416
cucaucaauu uuuuucuca 19

<210> 1417
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1417
gagaaaaaaa uugaugaga 19

<210> 1418
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1418
ucucaucaau uuuuuucuc 19

<210> 1419
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1419
agaaaaaaau ugaugagaa 19

<210> 1420
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1420
uucucaucaa uuuuuuucu 19

<210> 1421
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1421
gaaaaaaauu gaugagaaa 19

<210> 1422
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1422

uuucucauca auuuuuuuc 19

<210> 1423
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1423
aaaaaaauug augagaaaa 19

<210> 1424
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1424
uuuucucauc aauuuuuuu 19

<210> 1425
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1425
aaaaaauuga ugagaaaaa 19

<210> 1426
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1426
uuuuucucau caauuuuuu 19

<210> 1427
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1427
aaaaauugau gagaaaaag 19

<210> 1428
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1428
cuuuuucuca ucaauuuuu 19

<210> 1429
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1429
aaaauugaug agaaaaaga 19

<210> 1430
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1430
ucuuuuucuc aucaauuuu 19

<210> 1431
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1431
aaauugauga gaaaaagaa 19

<210> 1432
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1432
uucuuuuucu caucaauuu 19

<210> 1433
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1433
aauugaugag aaaaagaau 19

<210> 1434
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1434
auucuuuuuc ucaucaauu 19

<210> 1435
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1435
auugaugaga aaaagaaug 19

<210> 1436
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1436
cauucuuuuu cucaucaau 19

<210> 1437
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1437
uugaugagaa aaagaauga 19

<210> 1438
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1438

ucauucuuuu ucucaucaa 19

<210> 1439
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1439
ugaugagaaa aagaaugac 19

<210> 1440
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1440
gucauucuuu uucucauca 19

<210> 1441
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1441
gaugagaaaa agaaugacc 19

<210> 1442
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1442
ggucauucuu uuucucauc 19

<210> 1443
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1443
augagaaaaa gaaugacca 19

<210> 1444
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1444
uggucauucu uuuucucau 19

<210> 1445
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1445
ugagaaaaag aaugaccac 19

<210> 1446
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1446
guggucauuc uuuuucuca 19

<210> 1447
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1447
gagaaaaaga augaccaca 19

<210> 1448
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1448
uguggucauu cuuuuucuc 19

<210> 1449
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1449
agaaaaagaa ugaccacac 19

<210> 1450
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1450
gugguggucau ucuuuuucu 19

<210> 1451
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1451
gaaaaagaau gaccacacc 19

<210> 1452
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1452
ggugugguca uucuuuuuc 19

<210> 1453
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1453
aaaaagaaug accacaccu 19

<210> 1454
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1454

aggugugguc auucuuuuu 19

<210> 1455
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1455
aaaagaauga ccacaccua 19

<210> 1456
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1456
uagguguggu cauucuuuu 19

<210> 1457
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1457
aaagaaugac cacaccuau 19

<210> 1458
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1458
auaggugugg ucauucuuu 19

<210> 1459
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1459
aagaaugacc acaccuauc 19

<210> 1460
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1460
gauaggugug gucauucuu 19

<210> 1461
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1461
agaaugacca caccuaucg 19

<210> 1462
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1462
cgauaggugu ggucauucu 19

<210> 1463
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1463
gaaugaccac accuaucga 19

<210> 1464
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1464
ucgauaggug uggucauuc 19

<210> 1465
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1465
aaugaccaca ccuaucgag 19

<210> 1466
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1466
cucgauaggu guggucauu 19

<210> 1467
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1467
augaccacac cuaucgagu 19

<210> 1468
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1468
acucgauagg uguggucau 19

<210> 1469
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1469
ccacaccuau cgaguuuuu 19

<210> 1470
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1470

aaaaacucga uaggugugg 19

<210> 1471
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1471
cacaccuauc gaguuuuua 19

<210> 1472
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1472
uaaaaacucg auaggugug 19

<210> 1473
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1473
acaccuaucg aguuuuuaa 19

<210> 1474
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1474
uuaaaaacuc gauaggugu 19

<210> 1475
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1475
caccuaucga guuuuuaaa 19

<210> 1476
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1476
uuuaaaaacu cgauaggug 19

<210> 1477
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1477
accuaucgag uuuuuaaaa 19

<210> 1478
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1478
uuuuaaaaac ucgauaggu 19

<210> 1479
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1479
ccuaucgagu uuuuaaaac 19

<210> 1480
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1480
guuuuaaaaa cucgauagg 19

<210> 1481
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1481
cuaucgaguu uuuaaaacu 19

<210> 1482
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1482
aguuuuaaaa acucgauag 19

<210> 1483
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1483
uaucgaguuu uuaaaacug 19

<210> 1484
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1484
caguuuuaaa aacucgaua 19

<210> 1485
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1485
aucgaguuuu uaaaacugu 19

<210> 1486
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1486

acaguuuuaa aaacucgau 19

<210> 1487
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1487
ucgaguuuuu aaaacugug 19

<210> 1488
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1488
cacaguuuua aaaacucga 19

<210> 1489
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1489
cgaguuuuua aaacuguga 19

<210> 1490
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1490
ucacaguuuu aaaaacucg 19

<210> 1491
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1491
gaguuuuuaa aacugugaa 19

<210> 1492
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1492
uucacaguuu uaaaaacuc 19

<210> 1493
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1493
aguuuuuaaa acugugaac 19

<210> 1494
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1494
guucacaguu uuaaaaacu 19

<210> 1495
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1495
guuuuuaaaa cugugaacc 19

<210> 1496
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1496
gguucacagu uuuaaaaac 19

<210> 1497
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1497
uuuuuaaaac ugugaaccg 19

<210> 1498
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1498
cgguucacag uuuuaaaaa 19

<210> 1499
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1499
uuuuaaaacu gugaaccgg 19

<210> 1500
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1500
ccgguucaca guuuuaaaa 19

<210> 1501
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1501
uuuaaaacug ugaaccggc 19

<210> 1502
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1502

gccgguucac aguuuuaaa 19

<210> 1503
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1503
uuaaaacugu gaaccggcg 19

<210> 1504
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1504
cgccgguuca caguuuuaa 19

<210> 1505
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1505
uaaaacugug aaccggcga 19

<210> 1506
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1506
ucgccgguuc acaguuuua 19

<210> 1507
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1507
aaaacuguga accggcgag 19

<210> 1508
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1508
cucgccgguu cacaguuuu 19

<210> 1509
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1509
aaacugugaa ccggcgagc 19

<210> 1510
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1510
gcucgccggu ucacaguuu 19

<210> 1511
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1511
aacugugaac cggcgagca 19

<210> 1512
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1512
ugcucgccgg uucacaguu 19

<210> 1513
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1513
acugugaacc ggcgagcac 19

<210> 1514
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1514
gugcucgccg guucacagu 19

<210> 1515
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1515
cugugaaccg gcgagcaca 19

<210> 1516
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1516
ugugcucgcc gguucacag 19

<210> 1517
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1517
ugugaaccgg cgagcacac 19

<210> 1518
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1518

gugugcucgc cgguucaca 19

<210> 1519
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1519
gugaaccggc gagcacaca 19

<210> 1520
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1520
ugugugcucg ccgguucac 19

<210> 1521
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1521
ugaaccggcg agcacacau 19

<210> 1522
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1522
augugugcuc gccgguuca 19

<210> 1523
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1523
gaaccggcga gcacacauc 19

<210> 1524
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1524
gaugugugcu cgccgguuc 19

<210> 1525
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1525
aaccggcgag cacacaucu 19

<210> 1526
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1526
agaugugugc ucgccgguu 19

<210> 1527
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1527
accggcgagc acacaucuu 19

<210> 1528
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1528
aagaugugug cucgccggu 19

<210> 1529
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1529
ccggcgagca cacaucuuc 19

<210> 1530
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1530
gaagaugugu gcucgccgg 19

<210> 1531
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1531
cggcgagcac acaucuucc 19

<210> 1532
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1532
ggaagaugug ugcucgccg 19

<210> 1533
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1533
ggcgagcaca caucuuccc 19

<210> 1534
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1534

gggaagaugu gugcucgcc 19

<210> 1535
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1535
auggcagaug acuauucag 19

<210> 1536
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1536
cugaauaguc aucugccau 19

<210> 1537
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1537
ggcagaugac uauucagac 19

<210> 1538
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1538
gucugaauag ucaucugcc 19

<210> 1539
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1539
gcagaugacu auucagacu 19

<210> 1540
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1540
agucugaaua gucaucugc 19

<210> 1541
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1541
cagaugacua uucagacuc 19

<210> 1542
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1542
gagucugaau agucaucug 19

<210> 1543
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1543
agaugacuau ucagacucc 19

<210> 1544
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1544
ggagucugaa uagucaucu 19

<210> 1545
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1545
gaugacuauu cagacuccc 19

<210> 1546
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1546
gggagucuga auagucauc 19

<210> 1547
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1547
augacuauuc agacucccu 19

<210> 1548
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1548
agggagucug aauagucau 19

<210> 1549
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1549
ugacuauuca gacucccuc 19

<210> 1550
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1550

gagggagucu gaauaguca 19

<210> 1551
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1551
gacuauucag acucccuca 19

<210> 1552
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1552
ugagggaguc ugaauaguc 19

<210> 1553
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1553
acuauucaga cucccucau 19

<210> 1554
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1554
augagggagu cugaauagu 19

<210> 1555
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1555
cuauucagac ucccucauc 19

<210> 1556
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1556
gaugagggag ucugaauag 19

<210> 1557
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1557
uauucagacu cccucauca 19

<210> 1558
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1558
ugaugaggga gucugaaua 19

<210> 1559
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1559
auucagacuc ccucaucac 19

<210> 1560
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1560
gugaugaggg agucugaau 19

<210> 1561
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1561
uucagacucc cucaucacc 19

<210> 1562
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1562
ggugaugagg gagucugaa 19

<210> 1563
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1563
ucagacuccc ucaucacca 19

<210> 1564
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1564
uggugaugag ggagucuga 19

<210> 1565
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1565
cagacucccu caucaccaa 19

<210> 1566
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1566

uuggugauga gggagucug 19

<210> 1567
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1567
agacucccuc aucaccaaa 19

<210> 1568
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1568
uuuggugaug agggagucu 19

<210> 1569
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1569
gacucccuca ucaccaaaa 19

<210> 1570
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1570
uuuuggugau gagggaguc 19

<210> 1571
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1571
acucccucau caccaaaaa 19

<210> 1572
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1572
uuuuugguga ugagggagu 19

<210> 1573
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1573
cucccucauc accaaaaag 19

<210> 1574
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1574
cuuuuuggug augagggag 19

<210> 1575
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1575
ucccucauca ccaaaaagc 19

<210> 1576
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1576
gcuuuuuggu gaugaggga 19

<210> 1577
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1577
cccucaucac caaaaagca 19

<210> 1578
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1578
ugcuuuuugg ugaugaggg 19

<210> 1579
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1579
gugucagucu ggugcagua 19

<210> 1580
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1580
uacugcacca gacugacac 19

<210> 1581
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1581
ugucagucug gugcaguaa 19

<210> 1582
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1582

uuacugcacc agacugaca 19

<210> 1583
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1583
gucagucugg ugcaguaau 19

<210> 1584
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1584
auuacugcac cagacugac 19

<210> 1585
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1585
ucagucuggu gcaguaaug 19

<210> 1586
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1586
cauuacugca ccagacuga 19

<210> 1587
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1587
cagucuggug caguaauga 19

<210> 1588
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1588
ucauuacugc accagacug 19

<210> 1589
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1589
agucuggugc aguaaugac 19

<210> 1590
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1590
gucauuacug caccagacu 19

<210> 1591
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1591
cuggugcagu aaugacuac 19

<210> 1592
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1592
guagucauua cugcaccag 19

<210> 1593
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1593
uggugcagua augacuacc 19

<210> 1594
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1594
gguagucauu acugcacca 19

<210> 1595
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1595
gugcaguaau gacuaccua 19

<210> 1596
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1596
uagguaguca uuacugcac 19

<210> 1597
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1597
ugcaguaaug acuaccuag 19

<210> 1598
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1598

cuagguaguc auuacugca 19

<210> 1599
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1599
gcaguaauga cuaccuagg 19

<210> 1600
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1600
ccuagguagu cauuacugc 19

<210> 1601
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1601
caguaaugac uaccuagga 19

<210> 1602
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1602
uccuagguag ucauuacug 19

<210> 1603
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1603
aguaaugacu accuaggaa 19

<210> 1604
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1604
uuccuaggua gucauuacu 19

<210> 1605
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1605
guaaugacua ccuaggaau 19

<210> 1606
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1606
auuccuaggu agucauuac 19

<210> 1607
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1607
uaaugacuac cuaggaaug 19

<210> 1608
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1608
cauuccuagg uagucauua 19

<210> 1609
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1609
aaugacuacc uaggaauga 19

<210> 1610
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1610
ucauuccuag guagucauu 19

<210> 1611
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1611
augacuaccu aggaaugag 19

<210> 1612
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1612
cucauuccua gguagucau 19

<210> 1613
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1613
ugacuaccua ggaaugagu 19

<210> 1614
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1614

acucauuccu agguaguca 19

<210> 1615
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1615
gacuaccuag gaaugaguc 19

<210> 1616
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1616
gacucauucc uagguaguc 19

<210> 1617
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1617
acuaccuagg aaugagucg 19

<210> 1618
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1618
cgacucauuc cuagguagu 19

<210> 1619
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1619
cuaccuagga augagucgc 19

<210> 1620
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1620
gcgacucauu ccuagguag 19

<210> 1621
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1621
uaccuaggaa ugagucgcc 19

<210> 1622
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1622
ggcgacucau uccuaggua 19

<210> 1623
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1623
accuaggaau gagucgcca 19

<210> 1624
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1624
uggcgacuca uuccuaggu 19

<210> 1625
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1625
ccuaggaaug agucgccac 19

<210> 1626
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1626
guggcgacuc auuccuagg 19

<210> 1627
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1627
cuaggaauga gucgccacc 19

<210> 1628
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1628
gguggcgacu cauuccuag 19

<210> 1629
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1629
uaggaaugag ucgccaccc 19

<210> 1630
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1630

ggguggcgac ucauuccua 19

<210> 1631
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1631
aggaaugagu cgccaccca 19

<210> 1632
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1632
uggguggcga cucauuccu 19

<210> 1633
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1633
ggaaugaguc gccacccac 19

<210> 1634
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1634
gugggguggcg acucauucc 19

<210> 1635
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1635
gaaugagucg ccacccacg 19

<210> 1636
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1636
cgugggguggc gacucauuc 19

<210> 1637
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1637
aaugagucgc cacccacgg 19

<210> 1638
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1638
ccgugggugg cgacucauu 19

<210> 1639
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1639
augagucgcc acccacggg 19

<210> 1640
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1640
cccgugggug gcgacucau 19

<210> 1641
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1641
ugagucgcca cccacgggu 19

<210> 1642
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1642
acccgugggu ggcgacuca 19

<210> 1643
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1643
gagucgccac ccacgggug 19

<210> 1644
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1644
cacccguggg uggcgacuc 19

<210> 1645
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1645
agucgccacc cacgggugu 19

<210> 1646
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1646

acacccgugg guggcgacu 19

<210> 1647
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1647
gucgccaccc acgggugug 19

<210> 1648
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1648
cacacccgug gguggcgac 19

<210> 1649
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1649
ucgccaccca cgggugugu 19

<210> 1650
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1650
acacacccgu ggguggcga 19

<210> 1651
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1651
cgccacccac gggugugug 19

<210> 1652
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1652
cacacacccg uggguggcg 19

<210> 1653
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1653
gccacccacg ggugugugg 19

<210> 1654
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1654
ccacacaccc guggguggc 19

<210> 1655
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1655
ccacccacgg guguguggg 19

<210> 1656
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1656
cccacacacc cgugggugg 19

<210> 1657
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1657
cacccacggg ugugugggg 19

<210> 1658
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1658
ccccacacac ccgugggug 19

<210> 1659
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1659
acccacgggu gugugggggc 19

<210> 1660
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1660
gccccacaca cccgugggu 19

<210> 1661
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1661
cccacgggug ugugggggca 19

<210> 1662
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1662

ugccccacac acccguggg 19

<210> 1663
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1663
ccacgggugu gugggggcag 19

<210> 1664
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1664
cugccccaca cacccgugg 19

<210> 1665
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1665
cacgggugug uggggcagu 19

<210> 1666
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1666
acugccccac acacccgug 19

<210> 1667
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1667
acgggugugu ggggcaguu 19

<210> 1668
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1668
aacugcccca cacacccgu 19

<210> 1669
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1669
cgggugugug gggcaguua 19

<210> 1670
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1670
uaacugcccc acacacccg 19

<210> 1671
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1671
gggugugugg ggcaguuau 19

<210> 1672
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1672
auaacugccc cacacaccc 19

<210> 1673
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1673
ggugugguggg gcaguuaug 19

<210> 1674
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1674
cauaacugcc ccacacacc 19

<210> 1675
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1675
gugugugggg caguuaugg 19

<210> 1676
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1676
ccauaacugc cccacacac 19

<210> 1677
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1677
uguguggggc aguuaugga 19

<210> 1678
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1678

uccauaacug ccccacaca 19

<210> 1679
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1679
gugugggca guuauggac 19

<210> 1680
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1680
guccauaacu gccccacac 19

<210> 1681
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1681
gugggcagu uauggacac 19

<210> 1682
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1682
guguccauaa cugccccac 19

<210> 1683
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1683
uggggcaguu auggacacu 19

<210> 1684
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1684
aguguccaua acugcccca 19

<210> 1685
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1685
gggcaguuau ggacacuuu 19

<210> 1686
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1686
aaagugucca uaacugccc 19

<210> 1687
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1687
ggcaguuaug gacacuuug 19

<210> 1688
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1688
caaagugucc auaacugcc 19

<210> 1689
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1689
gcaguuaugg acacuuuga 19

<210> 1690
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1690
ucaaaguguc cauaacugc 19

<210> 1691
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1691
caguuaugga cacuuugaa 19

<210> 1692
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1692
uucaaagugu ccauaacug 19

<210> 1693
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1693
aguuauggac acuuugaaa 19

<210> 1694
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1694

uuucaaagug uccauaacu 19

<210> 1695
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1695
guuauggaca cuuugaaac 19

<210> 1696
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1696
guuucaaagu guccauaac 19

<210> 1697
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1697
uuauggacac uuugaaaca 19

<210> 1698
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1698
uguuucaaag uguccauaa 19

<210> 1699
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1699
uauggacacu uugaaacaa 19

<210> 1700
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1700
uuguuucaaa guguccaua 19

<210> 1701
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1701
auggacacuu ugaaacaac 19

<210> 1702
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1702
guuguuucaa aguguccau 19

<210> 1703
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1703
gacacuuuga aacaacaug 19

<210> 1704
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1704
cauguuguuu caaaguguc 19

<210> 1705
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1705
acacuuugaa acaacaugg 19

<210> 1706
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1706
ccauguuguu ucaaagugu 19

<210> 1707
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1707
cacuuugaaa caacauggu 19

<210> 1708
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1708
accauguugu uucaaagug 19

<210> 1709
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1709
acuuugaaac aacauggug 19

<210> 1710
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1710

caccauguug uuucaaagu 19

<210> 1711
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1711
cuuugaaaca acauggugc 19

<210> 1712
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1712
gcaccauguu guuucaaag 19

<210> 1713
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1713
uuugaaacaa cauggugcu 19

<210> 1714
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1714
agcaccaugu uguuucaaa 19

<210> 1715
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1715
uugaaacaac auggugcug 19

<210> 1716
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1716
cagcaccaug uuguuucaa 19

<210> 1717
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1717
ugaaacaaca uggugcugg 19

<210> 1718
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1718
ccagcaccau guuguuuca 19

<210> 1719
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1719
gaaacaacau ggugcuggg 19

<210> 1720
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1720
cccagcacca uguuguuuc 19

<210> 1721
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1721
aaacaacaug gugcugggg 19

<210> 1722
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1722
ccccagcacc auguuguuu 19

<210> 1723
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1723
aacaacaugg ugcuggggc 19

<210> 1724
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1724
gccccagcac cauguuguu 19

<210> 1725
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1725
acaacauggu gcuggggca 19

<210> 1726
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1726

ugcccagca ccauguugu 19

<210> 1727
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1727
caacauggug cuggggcag 19

<210> 1728
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1728
cugccccagc accauguug 19

<210> 1729
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1729
aacauggugc uggggcagg 19

<210> 1730
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1730
ccugccccag caccauguu 19

<210> 1731
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1731
acauggugcu ggggcaggu 19

<210> 1732
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1732
accugcccca gcaccaugu 19

<210> 1733
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1733
cauggugcug gggcaggug 19

<210> 1734
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1734
caccugcccc agcaccaug 19

<210> 1735
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1735
auggugcugg ggcaggugg 19

<210> 1736
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1736
ccaccugccc cagcaccau 19

<210> 1737
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1737
uggugcuggg gcagguggu 19

<210> 1738
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1738
accaccugcc ccagcacca 19

<210> 1739
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1739
ggugcugggg cagguggua 19

<210> 1740
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1740
uaccaccugc cccagcacc 19

<210> 1741
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1741
gugcuggggc aggugguac 19

<210> 1742
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1742

guaccaccug ccccagcac 19

<210> 1743
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1743
ugcuggggca ggugguacu 19

<210> 1744
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1744
aguaccaccu gccccagca 19

<210> 1745
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1745
gcuggggcag gugguacua 19

<210> 1746
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1746
uaguaccacc ugccccagc 19

<210> 1747
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1747
cuggggcagg ugguacuag 19

<210> 1748
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1748
cuaguaccac cugccccag 19

<210> 1749
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1749
uggggcaggu gguacuaga 19

<210> 1750
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1750
ucuaguacca ccugcccca 19

<210> 1751
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1751
gcagguggua cuagaaaua 19

<210> 1752
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1752
uauuucuagu accaccugc 19

<210> 1753
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1753
caggugguac uagaaauau 19

<210> 1754
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1754
auauuucuag uaccaccug 19

<210> 1755
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1755
aggugguacu agaaauauu 19

<210> 1756
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1756
aauauuucua guaccaccu 19

<210> 1757
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1757
ggugguacua gaaauauuu 19

<210> 1758
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1758

aaauauuucu aguaccacc 19

<210> 1759
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1759
gugguacuag aaauauuuc 19

<210> 1760
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1760
gaaauauuuc uaguaccac 19

<210> 1761
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1761
ugguacuaga aauauuucu 19

<210> 1762
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1762
agaaauauuu cuaguacca 19

<210> 1763
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1763
gguacuagaa auauuucug 19

<210> 1764
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1764
cagaaauauu ucuaguacc 19

<210> 1765
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1765
guacuagaaa uauuucugg 19

<210> 1766
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1766
ccagaaauau uucuaguac 19

<210> 1767
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1767
uacuagaaau auuucugga 19

<210> 1768
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1768
uccagaaaua uuucuagua 19

<210> 1769
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1769
acuagaaaua uuucuggaa 19

<210> 1770
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1770
uuccagaaau auuucuagu 19

<210> 1771
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1771
cuagaaauau uucuggaac 19

<210> 1772
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1772
guuccagaaa uauuucuag 19

<210> 1773
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1773
uagaaauauu ucuggaacu 19

<210> 1774
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1774

aguuccagaa auauuucua 19

<210> 1775
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1775
agaaauauuu cuggaacua 19

<210> 1776
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1776
uaguuccaga aauauuucu 19

<210> 1777
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1777
gaaauauuuc uggaacuag 19

<210> 1778
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1778
cuaguuccag aaauauuuc 19

<210> 1779
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1779
aaauauuucu ggaacuagu 19

<210> 1780
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1780
acuaguucca gaaauauuu 19

<210> 1781
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1781
aauauuucug gaacuagua 19

<210> 1782
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1782
uacuaguucc agaaauauu 19

<210> 1783
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1783
uauuucugga acuaguaaa 19

<210> 1784
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1784
uuuacuaguu ccagaaaua 19

<210> 1785
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1785
uucuggaacu aguaaauuc 19

<210> 1786
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1786
gaauuuacua guuccagaa 19

<210> 1787
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1787
ucuggaacua guaaauucc 19

<210> 1788
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1788
ggaauuuacu aguuccaga 19

<210> 1789
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1789
uggaacuagu aaauuccau 19

<210> 1790
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1790

auggaauuua cuaguucca 19

<210> 1791
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1791
ggaacuagua aauuccaug 19

<210> 1792
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1792
cauggaauuu acuaguucc 19

<210> 1793
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1793
aacuaguaaa uuccaugug 19

<210> 1794
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1794
cacauggaau uuacuaguu 19

<210> 1795
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1795
acuaguaaau uccaugugg 19

<210> 1796
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1796
ccacauggaa uuuacuagu 19

<210> 1797
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1797
cuaguaaauu ccaugugga 19

<210> 1798
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1798
uccacaugga auuuacuag 19

<210> 1799
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1799
uaguaaauuc cauguggac 19

<210> 1800
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1800
guccacaugg aauuuacua 19

<210> 1801
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1801
aguaaauucc auguggacu 19

<210> 1802
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1802
aguccacaug gaauuuacu 19

<210> 1803
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1803
guaaauucca uguggacuu 19

<210> 1804
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1804
aaguccacau ggaauuuac 19

<210> 1805
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1805
uaaauuccau guggacuua 19

<210> 1806
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1806

uaaguccaca uggaauuua 19

<210> 1807
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1807
aaauuccaug uggacuuag 19

<210> 1808
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1808
cuaaguccac auggaauuu 19

<210> 1809
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1809
aauuccaugu ggacuuaga 19

<210> 1810
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1810
ucuaagucca cauggaauu 19

<210> 1811
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1811
auuccaugug gacuuagag 19

<210> 1812
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1812
cucuaagucc acauggaau 19

<210> 1813
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1813
uuccaugugg acuuagagc 19

<210> 1814
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1814
gcucuaaguc cacauggaa 19

<210> 1815
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1815
ggagcuggca gaccuccau 19

<210> 1816
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1816
auggaggucu gccagcucc 19

<210> 1817
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1817
gagcuggcag accuccaug 19

<210> 1818
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1818
cauggagguc ugccagcuc 19

<210> 1819
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1819
agcuggcaga ccuccaugg 19

<210> 1820
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1820
ccauggaggu cugccagcu 19

<210> 1821
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1821
gcuggcagac cuccauggg 19

<210> 1822
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1822

cccauggagg ucugccagc 19

<210> 1823
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1823
cuggcagacc uccauggga 19

<210> 1824
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1824
ucccauggag gucugccag 19

<210> 1825
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1825
uggcagaccu ccaugggaa 19

<210> 1826
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1826
uucccaugga ggucugcca 19

<210> 1827
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1827
ggcagaccuc caugggaaa 19

<210> 1828
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1828
uuucccaugg aggucugcc 19

<210> 1829
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1829
gcagaccucc augggaaag 19

<210> 1830
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1830
cuuucccaug gaggucugc 19

<210> 1831
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1831
cagaccucca ugggaaaga 19

<210> 1832
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1832
ucuuucccau ggaggucug 19

<210> 1833
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1833
agaccuccau gggaaagau 19

<210> 1834
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1834
aucuuuccca uggaggucu 19

<210> 1835
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1835
gaccuccaug ggaaagaug 19

<210> 1836
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1836
caucuuuccc auggagguc 19

<210> 1837
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1837
accuccaugg gaaagaugc 19

<210> 1838
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1838

gcaucuuucc cauggaggu 19

<210> 1839
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1839
cacucuuguu uuccucgug 19

<210> 1840
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1840
cacgaggaaa acaagagug 19

<210> 1841
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1841
acucuuguuu uccucgugc 19

<210> 1842
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1842
gcacgaggaa aacaagagu 19

<210> 1843
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1843
cucuuguuuu ccucgugcu 19

<210> 1844
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1844
agcacgagga aaacaagag 19

<210> 1845
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1845
ucuuguuuuc cucgugcuu 19

<210> 1846
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1846
aagcacgagg aaaacaaga 19

<210> 1847
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1847
uuguuuuccu cgugcuuug 19

<210> 1848
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1848
caaagcacga ggaaaacaa 19

<210> 1849
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1849
uguuuuccuc gugcuuugu 19

<210> 1850
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1850
acaaagcacg aggaaaaca 19

<210> 1851
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1851
guuuuccucg ugcuuugug 19

<210> 1852
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1852
cacaaagcac gaggaaaac 19

<210> 1853
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1853
uuuuccucgu gcuuugugg 19

<210> 1854
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1854

ccacaaagca cgaggaaaa 19

<210> 1855
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1855
uuuccucgug cuuuguggc 19

<210> 1856
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1856
gccacaaagc acgaggaaa 19

<210> 1857
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1857
uuccucgugc uuuguggcc 19

<210> 1858
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1858
ggccacaaag cacgaggaa 19

<210> 1859
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1859
uccucgugcu uuguggcca 19

<210> 1860
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1860
uggccacaaa gcacgagga 19

<210> 1861
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1861
ccucgugcuu uguggccaa 19

<210> 1862
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1862
uuggccacaa agcacgagg 19

<210> 1863
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1863
cucgugcuuu guggccaau 19

<210> 1864
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1864
auuggccaca aagcacgag 19

<210> 1865
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1865
ucgugcuuug uggccaaug 19

<210> 1866
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1866
cauuggccac aaagcacga 19

<210> 1867
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1867
cgugcuuugu ggccaauga 19

<210> 1868
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1868
ucauuggcca caaagcacg 19

<210> 1869
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1869
gugcuuugug gccaaugac 19

<210> 1870
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1870

gucauuggcc acaaagcac 19

<210> 1871
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1871
ugcuuugugg ccaaugacu 19

<210> 1872
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1872
agucauuggc cacaaagca 19

<210> 1873
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1873
gcuuuguggc caaugacuc 19

<210> 1874
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1874
gagucauugg ccacaaagc 19

<210> 1875
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1875
cuuuguggcc aaugacuca 19

<210> 1876
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1876
ugagucauug gccacaaag 19

<210> 1877
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1877
uuuguggcca augacucaa 19

<210> 1878
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1878
uugagucauu ggccacaaa 19

<210> 1879
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1879
uuguggccaa ugacucaac 19

<210> 1880
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1880
guugagucau uggccacaa 19

<210> 1881
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1881
uguggccaau gacucaacc 19

<210> 1882
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1882
gguugaguca uuggccaca 19

<210> 1883
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1883
guggccaaug acucaaccc 19

<210> 1884
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1884
ggguugaguc auuggccac 19

<210> 1885
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1885
uggccaauga cucaacccu 19

<210> 1886
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1886

aggguugagu cauuggcca 19

<210> 1887
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1887
ggccaaugac ucaacccuc 19

<210> 1888
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1888
gaggguugag ucauuggcc 19

<210> 1889
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1889
gccaaugacu caacccucu 19

<210> 1890
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1890
agaggguuga gucauuggc 19

<210> 1891
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1891
ccaaugacuc aacccucuu 19

<210> 1892
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1892
aagaggguug agucauugg 19

<210> 1893
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1893
caaugacuca acccucuuc 19

<210> 1894
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1894
gaagaggguu gagucauug 19

<210> 1895
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1895
aaugacucaa cccucuuca 19

<210> 1896
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1896
ugaagagggu ugagucauu 19

<210> 1897
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1897
augacucaac ccucuucac 19

<210> 1898
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1898
gugaagaggg uugagucau 19

<210> 1899
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1899
ugacucaacc cucuucacc 19

<210> 1900
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1900
ggugaagagg guugaguca 19

<210> 1901
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1901
gacucaaccc ucuucaccc 19

<210> 1902
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1902

gggugaagag gguugaguc 19

<210> 1903
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1903
acucaacccu cuucacccu 19

<210> 1904
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1904
agggugaaga ggguugagu 19

<210> 1905
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1905
cucaacccuc uucacccug 19

<210> 1906
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1906
cagggugaag aggguugag 19

<210> 1907
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1907
ucaacccucu ucacccugg 19

<210> 1908
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1908
ccagggugaa gaggguuga 19

<210> 1909
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1909
caacccucuu cacccuggc 19

<210> 1910
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1910
gccaggguga agaggguug 19

<210> 1911
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1911
aacccucuuc acccuggcu 19

<210> 1912
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1912
agccagggug aagaggguu 19

<210> 1913
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1913
acccucuuca cccuggcua 19

<210> 1914
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1914
uagccagggu gaagagggu 19

<210> 1915
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1915
cccucuucac ccuggcuaa 19

<210> 1916
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1916
uuagccaggg ugaagaggg 19

<210> 1917
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1917
ccucuucacc cuggcuaag 19

<210> 1918
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1918

cuuagccagg gugaagagg 19

<210> 1919
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1919
cuucacccug gcuaagaug 19

<210> 1920
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1920
caucuuagcc agggugaag 19

<210> 1921
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1921
uucacccugg cuaagauga 19

<210> 1922
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1922
ucaucuuagc cagggugaa 19

<210> 1923
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1923
cacccuggcu aagaugaug 19

<210> 1924
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1924
caucaucuua gccagggug 19

<210> 1925
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1925
acccuggcua agaugaugc 19

<210> 1926
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1926
gcaucaucuu agccagggu 19

<210> 1927
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1927
cccuggcuaa gaugaugcc 19

<210> 1928
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1928
ggcaucaucu uagccaggg 19

<210> 1929
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1929
ccuggcuaag augaugcca 19

<210> 1930
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1930
uggcaucauc uuagccagg 19

<210> 1931
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1931
cuggcuaaga ugaugccag 19

<210> 1932
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1932
cuggcaucau cuuagccag 19

<210> 1933
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1933
uggcuaagau gaugccagg 19

<210> 1934
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1934

ccuggcauca ucuuagcca 19

<210> 1935
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1935
ggcuaagaug augccaggc 19

<210> 1936
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1936
gccuggcauc aucuuagcc 19

<210> 1937
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1937
gcuaagauga ugccaggcu 19

<210> 1938
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1938
agccuggcau caucuuagc 19

<210> 1939
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1939
cuaagaugau gccaggcug 19

<210> 1940
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1940
cagccuggca ucaucuuag 19

<210> 1941
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1941
uaagaugaug ccaggcugu 19

<210> 1942
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1942
acagccuggc aucaucuua 19

<210> 1943
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1943
aagaugaugc caggcugug 19

<210> 1944
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1944
cacagccugg caucaucuu 19

<210> 1945
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1945
agaugaugcc aggcuguga 19

<210> 1946
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1946
ucacagccug gcaucaucu 19

<210> 1947
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1947
gaugaugcca ggcugugag 19

<210> 1948
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1948
cucacagccu ggcaucauc 19

<210> 1949
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1949
augaugccag gcugugaga 19

<210> 1950
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1950

ucucacagcc uggcaucau 19

<210> 1951
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1951
ugaugccagg cugugagau 19

<210> 1952
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1952
aucucacagc cuggcauca 19

<210> 1953
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1953
augccaggcu gugagauuu 19

<210> 1954
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1954
aaaucucaca gccuggcau 19

<210> 1955
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1955
ugccaggcug ugagauuua 19

<210> 1956
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1956
uaaaucucac agccuggca 19

<210> 1957
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1957
gccaggcugu gagauuuac 19

<210> 1958
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1958
guaaaucuca cagccuggc 19

<210> 1959
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1959
ccaggcugug agauuuacu 19

<210> 1960
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1960
aguaaaucuc acagccugg 19

<210> 1961
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1961
caggcuguga gauuuacuc 19

<210> 1962
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1962
gaguaaaucu cacagccug 19

<210> 1963
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1963
aggcugugag auuuacucu 19

<210> 1964
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1964
agaguaaauc ucacagccu 19

<210> 1965
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1965
ggcugugaga uuuacucug 19

<210> 1966
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1966

cagaguaaau cucacagcc 19

<210> 1967
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1967
gcugugagau uuacucuga 19

<210> 1968
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1968
ucagaguaaa ucucacagc 19

<210> 1969
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1969
gugagauuua cucugauuc 19

<210> 1970
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1970
gaaucagagu aaaucucac 19

<210> 1971
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1971
ugagauuuac ucugauucu 19

<210> 1972
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1972
agaaucagag uaaaucuca 19

<210> 1973
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1973
gagauuuacu cugauucug 19

<210> 1974
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1974
cagaaucaga guaaaucuc 19

<210> 1975
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1975
agauuuacuc ugauucugg 19

<210> 1976
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1976
ccagaaucag aguaaaucu 19

<210> 1977
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1977
gauuuacucu gauucuggg 19

<210> 1978
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1978
cccagaauca gaguaaauc 19

<210> 1979
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1979
auuuacucug auucuggga 19

<210> 1980
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1980
ucccagaauc agaguaaau 19

<210> 1981
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1981
uuuacucuga uucugggaa 19

<210> 1982
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1982

uucccagaau cagaguaaa 19

<210> 1983
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1983
uuacucugau ucugggaac 19

<210> 1984
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1984
guucccagaa ucagaguaa 19

<210> 1985
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1985
uacucugauu cugggaacc 19

<210> 1986
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1986
gguucccaga aucagagua 19

<210> 1987
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1987
acucugauuc ugggaacca 19

<210> 1988
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1988
ugguucccag aaucagagu 19

<210> 1989
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1989
cucugauucu gggaaccau 19

<210> 1990
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1990
augguuccca gaaucagag 19

<210> 1991
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1991
ucugauucug ggaaccaug 19

<210> 1992
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1992
caugguuccc agaaucaga 19

<210> 1993
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1993
cugauucugg gaaccaugc 19

<210> 1994
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1994
gcaugguucc cagaaucag 19

<210> 1995
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1995
ugauucuggg aaccaugcc 19

<210> 1996
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1996
ggcaugguuc ccagaauca 19

<210> 1997
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1997
gauucuggga accaugccu 19

<210> 1998
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1998

aggcaugguu cccagaauc 19

<210> 1999
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 1999
auucugggaa ccaugccuc 19

<210> 2000
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2000
gaggcauggu ucccagaau 19

<210> 2001
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2001
uucugggaac caugccucc 19

<210> 2002
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2002
ggaggcaugg uucccagaa 19

<210> 2003
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2003
ucugggaacc augccucca 19

<210> 2004
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2004
uggaggcaug guucccaga 19

<210> 2005
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2005
cugggaacca ugccuccau 19

<210> 2006
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2006
auggaggcau gguucccag 19

<210> 2007
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2007
ugggaaccau gccuccaug 19

<210> 2008
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2008
cauggaggca ugguuccca 19

<210> 2009
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2009
gggaaccaug ccuccauga 19

<210> 2010
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2010
ucauggaggc augguuccc 19

<210> 2011
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2011
gaaccaugcc uccaugauc 19

<210> 2012
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2012
gaucauggag gcaugguuc 19

<210> 2013
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2013
aaccaugccu ccaugaucc 19

<210> 2014
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2014

ggaucaugga ggcaugguu 19

<210> 2015
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2015
accaugccuc caugaucca 19

<210> 2016
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2016
uggaucaugg aggcauggu 19

<210> 2017
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2017
ccaugccucc augauccaa 19

<210> 2018
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2018
uuggaucaug gaggcaugg 19

<210> 2019
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2019
caugccucca ugauccaag 19

<210> 2020
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2020
cuuggaucau ggaggcaug 19

<210> 2021
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2021
augccuccau gauccaagg 19

<210> 2022
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2022
ccuuggauca uggaggcau 19

<210> 2023
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2023
ugccuccaug auccaaggg 19

<210> 2024
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2024
cccuuggauc auggaggca 19

<210> 2025
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2025
uccaugaucc aagggauuc 19

<210> 2026
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2026
gaaucccuug gaucaugga 19

<210> 2027
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2027
ccaugaucca agggauucg 19

<210> 2028
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2028
cgaaucccuu ggaucaugg 19

<210> 2029
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2029
caugauccaa gggauucga 19

<210> 2030
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2030

ucgaaucccu uggaucaug 19

<210> 2031
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2031
augauccaag ggauucgaa 19

<210> 2032
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2032
uucgaauccc uuggaucau 19

<210> 2033
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2033
ugauccaagg gauucgaaa 19

<210> 2034
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2034
uuucgaaucc cuuggauca 19

<210> 2035
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2035
gauccaaggg auucgaaac 19

<210> 2036
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2036
guuucgaauc ccuuggauc 19

<210> 2037
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2037
uccaagggau ucgaaacag 19

<210> 2038
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2038
cuguuucgaa ucccuugga 19

<210> 2039
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2039
ccaagggauu cgaaacagc 19

<210> 2040
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2040
gcuguuucga aucccuugg 19

<210> 2041
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2041
caagggauuc gaaacagcc 19

<210> 2042
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2042
ggcuguuucg aaucccuug 19

<210> 2043
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2043
aagggauucg aaacagccg 19

<210> 2044
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2044
cggcuguuuc gaaucccuu 19

<210> 2045
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2045
agggauucga aacagccga 19

<210> 2046
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2046

ucggcuguuu cgaaucccu 19

<210> 2047
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2047
gggauucgaa acagccgag 19

<210> 2048
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2048
cucggcuguu ucgaauccc 19

<210> 2049
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2049
ggauucgaaa cagccgagu 19

<210> 2050
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2050
acucggcugu uucgaaucc 19

<210> 2051
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2051
gauucgaaac agccgagug 19

<210> 2052
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2052
cacucggcug uuucgaauc 19

<210> 2053
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2053
auucgaaaca gccgagugc 19

<210> 2054
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2054
gcacucggcu guuucgaau 19

<210> 2055
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2055
uucgaaacag ccgagugcc 19

<210> 2056
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2056
ggcacucggc uguuucgaa 19

<210> 2057
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2057
ucgaaacagc cgagugcca 19

<210> 2058
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2058
uggcacucgg cuguuucga 19

<210> 2059
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2059
cgaaacagcc gagugccaa 19

<210> 2060
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2060
uuggcacucg gcuguuucg 19

<210> 2061
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2061
gaaacagccg agugccaaa 19

<210> 2062
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2062

uuuggcacuc ggcuguuuc 19

<210> 2063
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2063
aaacagccga gugccaaag 19

<210> 2064
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2064
cuuuggcacu cggcuguuu 19

<210> 2065
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2065
aacagccgag ugccaaagu 19

<210> 2066
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2066
acuuuggcac ucggcuguu 19

<210> 2067
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2067
acagccgagu gccaaagua 19

<210> 2068
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2068
uacuuuggca cucggcugu 19

<210> 2069
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2069
cagccgagug ccaaaguac 19

<210> 2070
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2070
guacuuuggc acucggcug 19

<210> 2071
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2071
gccgagugcc aaaguacau 19

<210> 2072
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2072
auguacuuug gcacucggc 19

<210> 2073
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2073
ccgagugcca aaguacauc 19

<210> 2074
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2074
gauguacuuu ggcacucgg 19

<210> 2075
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2075
cgagugccaa aguacaucu 19

<210> 2076
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2076
agauguacuu uggcacucg 19

<210> 2077
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2077
gagugccaaa guacaucuu 19

<210> 2078
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2078

aagauguacu uuggcacuc 19

<210> 2079
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2079
agugccaaag uacaucuuc 19

<210> 2080
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2080
gaagauguac uuuggcacu 19

<210> 2081
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2081
gugccaaagu acaucuucc 19

<210> 2082
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2082
ggaagaugua cuuuggcac 19

<210> 2083
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2083
ugccaaagua caucuuccg 19

<210> 2084
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2084
cggaagaugu acuuuggca 19

<210> 2085
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2085
gccaaaguac aucuuccgc 19

<210> 2086
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2086
gcggaagaug uacuuuggc 19

<210> 2087
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2087
ccaaaguaca ucuuccgcc 19

<210> 2088
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2088
ggcggaagau guacuuugg 19

<210> 2089
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2089
caaaguacau cuuccgcca 19

<210> 2090
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2090
uggcggaaga uguacuuug 19

<210> 2091
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2091
aaaguacauc uuccgccac 19

<210> 2092
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2092
guggcggaag auguacuuu 19

<210> 2093
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2093
aaguacaucu uccgccaca 19

<210> 2094
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2094

uguggcggaa gauguacuu 19

<210> 2095
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2095
aguacaucuu ccgccacaa 19

<210> 2096
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2096
uuguggcgga agauguacu 19

<210> 2097
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2097
guacaucuuc cgccacaau 19

<210> 2098
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2098
auuguggcgg aagauguac 19

<210> 2099
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2099
uacaucuucc gccacaaug 19

<210> 2100
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2100
cauuguggcg gaagaugua 19

<210> 2101
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2101
acaucuuccg ccacaauga 19

<210> 2102
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2102
ucauuguggc ggaagaugu 19

<210> 2103
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2103
caucuuccgc cacaaugau 19

<210> 2104
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2104
aucauugugg cggaagaug 19

<210> 2105
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2105
aucuuccgcc acaaugaug 19

<210> 2106
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2106
caucauugug gcggaagau 19

<210> 2107
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2107
ucuuccgcca caaugaugu 19

<210> 2108
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2108
acaucauugu ggcggaaga 19

<210> 2109
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2109
cuuccgccac aaugauguc 19

<210> 2110
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2110

gacaucauug uggcggaag 19

<210> 2111
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2111
uuccgccaca augauguca 19

<210> 2112
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2112
ugacaucauu guggcggaa 19

<210> 2113
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2113
uccgccacaa ugaugucag 19

<210> 2114
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2114
cugacaucau uguggcgga 19

<210> 2115
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2115
ccgccacaau gaugucagc 19

<210> 2116
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2116
gcugacauca uuguggcgg 19

<210> 2117
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2117
cgccacaaug augucagcc 19

<210> 2118
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2118
ggcugacauc auuguggcg 19

<210> 2119
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2119
gccacaauga ugucagcca 19

<210> 2120
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2120
uggcugacau cauuguggc 19

<210> 2121
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2121
cucagagaac ugcugcaaa 19

<210> 2122
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2122
uuugcagcag uucucugag 19

<210> 2123
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2123
ucagagaacu gcugcaaag 19

<210> 2124
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2124
cuuugcagca guucucuga 19

<210> 2125
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2125
cagagaacug cugcaaaga 19

<210> 2126
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2126

ucuuugcagc aguucucug 19

<210> 2127
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2127
agagaacugc ugcaaagau 19

<210> 2128
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2128
aucuuugcag caguucucu 19

<210> 2129
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2129
gagaacugcu gcaaagauc 19

<210> 2130
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2130
gaucuuugca gcaguucuc 19

<210> 2131
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2131
agaacugcug caaagaucu 19

<210> 2132
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2132
agaucuuugc agcaguucu 19

<210> 2133
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2133
gaacugcugc aaagaucug 19

<210> 2134
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2134
cagaucuuug cagcaguuc 19

<210> 2135
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2135
aacugcugca aagaucuga 19

<210> 2136
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2136
ucagaucuuu gcagcaguu 19

<210> 2137
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2137
acugcugcaa agaucugac 19

<210> 2138
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2138
gucagaucuu ugcagcagu 19

<210> 2139
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2139
cugcugcaaa gaucugacc 19

<210> 2140
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2140
ggucagaucu uugcagcag 19

<210> 2141
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2141
ugcugcaaag aucugaccc 19

<210> 2142
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2142

gggucagauc uuugcagca 19

<210> 2143
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2143
ucagucccca agauugugg 19

<210> 2144
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2144
ccacaaucuu ggggacuga 19

<210> 2145
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2145
caguccccaa gauuguggc 19

<210> 2146
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2146
gccacaaucu uggggacug 19

<210> 2147
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2147
agucccccaag auuguggca 19

<210> 2148
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2148
ugccacaauc uuggggacu 19

<210> 2149
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2149
uccccaagau uguggcauu 19

<210> 2150
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2150
aaugccacaa ucuugggga 19

<210> 2151
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2151
ccccaagauu guggcauuu 19

<210> 2152
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2152
aaaugccaca aucuugggg 19

<210> 2153
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2153
cccaagauug uggcauuug 19

<210> 2154
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2154
caaaugccac aaucuuggg 19

<210> 2155
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2155
ccaagauugu ggcauuuga 19

<210> 2156
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2156
ucaaaugcca caaucuugg 19

<210> 2157
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2157
caagauugug gcauuugaa 19

<210> 2158
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2158

uucaaaugcc acaaucuug 19

<210> 2159
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2159
aagauugugg cauuugaaa 19

<210> 2160
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2160
uuucaaaugc cacaaucuu 19

<210> 2161
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2161
agauuguggc auuugaaac 19

<210> 2162
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2162
guuucaaaug ccacaaucu 19

<210> 2163
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2163
gauuguggca uuugaaacu 19

<210> 2164
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2164
aguuucaaau gccacaauc 19

<210> 2165
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2165
auuguggcau uugaaacug 19

<210> 2166
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2166
caguuucaaa ugccacaau 19

<210> 2167
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2167
uuguggcauu ugaaacugu 19

<210> 2168
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2168
acaguuucaa augccacaa 19

<210> 2169
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2169
uguggcauuu gaaacuguc 19

<210> 2170
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2170
gacaguuuca aaugccaca 19

<210> 2171
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2171
guggcauuug aaacugucc 19

<210> 2172
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2172
ggacaguuuc aaaugccac 19

<210> 2173
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2173
uggcauuuga aacugucca 19

<210> 2174
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2174

uggacaguuu caaaugcca 19

<210> 2175
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2175
ggcauuugaa acuguccau 19

<210> 2176
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2176
auggacaguu ucaaaugcc 19

<210> 2177
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2177
gcauuugaaa cuguccauu 19

<210> 2178
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2178
aauggacagu uucaaaugc 19

<210> 2179
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2179
cauuugaaac uguccauuc 19

<210> 2180
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2180
gaauggacag uuucaaaug 19

<210> 2181
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2181
auuugaaacu guccauuca 19

<210> 2182
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2182
ugaauggaca guuucaaau 19

<210> 2183
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2183
uugaaacugu ccauucaau 19

<210> 2184
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2184
auugaaugga caguuucaa 19

<210> 2185
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2185
ugaaacuguc cauucaaug 19

<210> 2186
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2186
cauugaaugg acaguuuca 19

<210> 2187
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2187
gaaacugucc auucaaugg 19

<210> 2188
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2188
ccauugaaug gacaguuuc 19

<210> 2189
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2189
aaacugucca uucaaugga 19

<210> 2190
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2190

uccauugaau ggacaguuu 19

<210> 2191
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2191
aacuguccau ucaauggau 19

<210> 2192
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2192
auccauugaa uggacaguu 19

<210> 2193
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2193
acuguccauu caauggaug 19

<210> 2194
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2194
cauccauuga auggacagu 19

<210> 2195
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2195
cuguccauuc aauggaugg 19

<210> 2196
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2196
ccauccauug aauggacag 19

<210> 2197
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2197
uguccauuca auggauggg 19

<210> 2198
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2198
cccauccauu gaauggaca 19

<210> 2199
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2199
guccauucaa uggaugggg 19

<210> 2200
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2200
ccccauccau ugaauggac 19

<210> 2201
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2201
uccauucaau ggaugggc 19

<210> 2202
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2202
gccccaucca uugaaugga 19

<210> 2203
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2203
gugugcccac uggaagagc 19

<210> 2204
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2204
gcucuuccag ugggcacac 19

<210> 2205
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2205
ugugcccacu ggaagagcu 19

<210> 2206
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2206

agcucuucca gugggcaca 19

<210> 2207
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2207
gugcccacug gaagagcug 19

<210> 2208
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2208
cagcucuucc agugggcac 19

<210> 2209
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2209
ugcccacugg aagagcugu 19

<210> 2210
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2210
acagcucuuc cagugggca 19

<210> 2211
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2211
gcccacugga agagcugug 19

<210> 2212
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2212
cacagcucuu ccagugggc 19

<210> 2213
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2213
cccacuggaa gagcugugu 19

<210> 2214
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2214
acacagcucu uccaguggg 19

<210> 2215
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2215
ccacuggaag agcugugug 19

<210> 2216
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2216
cacacagcuc uuccagugg 19

<210> 2217
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2217
cacuggaaga gcuguguga 19

<210> 2218
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2218
ucacacagcu cuuccagug 19

<210> 2219
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2219
acuggaagag cugugugau 19

<210> 2220
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2220
aucacacagc ucuuccagu 19

<210> 2221
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2221
cuggaagagc ugugugaug 19

<210> 2222
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2222

caucacacag cucuuccag 19

<210> 2223
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2223
uggaagagcu gugugaugu 19

<210> 2224
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2224
acaucacaca gcucuucca 19

<210> 2225
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2225
ggaagagcug ugugaugug 19

<210> 2226
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2226
cacaucacac agcucuucc 19

<210> 2227
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2227
gaagagcugu gugaugugg 19

<210> 2228
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2228
ccacaucaca cagcucuuc 19

<210> 2229
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2229
aagagcugug ugauguggc 19

<210> 2230
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2230
gccacaucac acagcucuu 19

<210> 2231
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2231
agagcugugu gauguggcc 19

<210> 2232
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2232
ggccacauca cacagcucu 19

<210> 2233
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2233
gagcugugug auguggccc 19

<210> 2234
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2234
gggccacauc acacagcuc 19

<210> 2235
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2235
agcuguguga uguggccca 19

<210> 2236
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2236
ugggccacau cacacagcu 19

<210> 2237
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2237
gcugugugau guggcccau 19

<210> 2238
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2238

augggccaca ucacacagc 19

<210> 2239
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2239
cugugugaug uggcccaug 19

<210> 2240
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2240
caugggccac aucacacag 19

<210> 2241
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2241
ugugugaugu ggcccauga 19

<210> 2242
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2242
ucaugggcca caucacaca 19

<210> 2243
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2243
gugugaugug gcccaugag 19

<210> 2244
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2244
cucaugggcc acaucacac 19

<210> 2245
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2245
ugugaugugg cccaugagu 19

<210> 2246
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2246
acucaugggc cacaucaca 19

<210> 2247
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2247
gauguggccc augaguuug 19

<210> 2248
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2248
caaacucaug ggccacauc 19

<210> 2249
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2249
auguggccca ugaguuugg 19

<210> 2250
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2250
ccaaacucau gggccacau 19

<210> 2251
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2251
uguggcccau gaguuugga 19

<210> 2252
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2252
uccaaacuca ugggccaca 19

<210> 2253
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2253
guggcccaug aguuuggag 19

<210> 2254
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2254

cuccaaacuc augggccac 19

<210> 2255
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2255
uggcccauga guuuggagc 19

<210> 2256
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2256
gcuccaaacu caugggcca 19

<210> 2257
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2257
ggcccaugag uuuggagca 19

<210> 2258
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2258
ugcuccaaac ucaugggcc 19

<210> 2259
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2259
gcccaugagu uuggagcaa 19

<210> 2260
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2260
uugcuccaaa cucaugggc 19

<210> 2261
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2261
cccaugaguu uggagcaau 19

<210> 2262
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2262
auugcuccaa acucauggg 19

<210> 2263
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2263
ccaugaguuu ggagcaauc 19

<210> 2264
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2264
gauugcucca aacucaugg 19

<210> 2265
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2265
augaguuugg agcaaucac 19

<210> 2266
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2266
gugauugcuc caaacucau 19

<210> 2267
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2267
ugaguuugga gcaaucacc 19

<210> 2268
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2268
ggugauugcu ccaaacuca 19

<210> 2269
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2269
aguuuggagc aaucaccuu 19

<210> 2270
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2270

aaggugauug cuccaaacu 19

<210> 2271
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2271
guuuggagca aucaccuuc 19

<210> 2272
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2272
gaaggugauu gcuccaaac 19

<210> 2273
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2273
uuuggagcaa ucaccuucg 19

<210> 2274
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2274
cgaaggugau ugcuccaaa 19

<210> 2275
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2275
uuggagcaau caccuucgu 19

<210> 2276
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2276
acgaagguga uugcuccaa 19

<210> 2277
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2277
uggagcaauc accuucgug 19

<210> 2278
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2278
cacgaaggug auugcucca 19

<210> 2279
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2279
ggagcaauca ccuucgugg 19

<210> 2280
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2280
ccacgaaggu gauugcucc 19

<210> 2281
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2281
gagcaaucac cuucgugga 19

<210> 2282
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2282
uccacgaagg ugauugcuc 19

<210> 2283
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2283
agcaaucacc uucguggau 19

<210> 2284
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2284
auccacgaag gugauugcu 19

<210> 2285
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2285
gcaaucaccu ucguggaug 19

<210> 2286
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2286

cauccacgaa ggugauugc 19

<210> 2287
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2287
caaucaccuu cguggauga 19

<210> 2288
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2288
ucauccacga aggugauug 19

<210> 2289
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2289
aaucaccuuc guggaugag 19

<210> 2290
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2290
cucauccacg aaggugauu 19

<210> 2291
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2291
aucaccuucg uggaugagg 19

<210> 2292
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2292
ccucauccac gaaggugau 19

<210> 2293
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2293
ucaccuucgu ggaugaggu 19

<210> 2294
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2294
accucaucca cgaagguga 19

<210> 2295
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2295
caccuucgug gaugagguc 19

<210> 2296
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2296
gaccucaucc acgaaggug 19

<210> 2297
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2297
accuucgugg augaggucc 19

<210> 2298
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2298
ggaccucauc cacgaaggu 19

<210> 2299
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2299
ccuucgugga ugaggucca 19

<210> 2300
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2300
uggaccucau ccacgaagg 19

<210> 2301
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2301
cuucguggau gagguccac 19

<210> 2302
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2302

guggaccuca uccacgaag 19

<210> 2303
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2303
uucguggaug agguccacg 19

<210> 2304
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2304
cguggaccuc auccacgaa 19

<210> 2305
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2305
ucguggauga gguccacgc 19

<210> 2306
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2306
gcguggaccu cauccacga 19

<210> 2307
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2307
cguggaugag guccacgca 19

<210> 2308
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2308
ugcguggacc ucauccacg 19

<210> 2309
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2309
guggaugagg uccacgcag 19

<210> 2310
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2310
cugcguggac cucauccac 19

<210> 2311
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2311
uggaugaggu ccacgcagu 19

<210> 2312
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2312
acugcgugga ccucaucca 19

<210> 2313
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2313
ggaugagguc cacgcagug 19

<210> 2314
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2314
cacugcgugg accucaucc 19

<210> 2315
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2315
gaugaggucc acgcagugg 19

<210> 2316
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2316
ccacugcgug gaccucauc 19

<210> 2317
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2317
augaggucca cgcaguggg 19

<210> 2318
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2318

cccacugcgu ggaccucau 19

<210> 2319
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2319
ugagguccac gcagugggg 19

<210> 2320
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2320
ccccacugcg uggaccuca 19

<210> 2321
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2321
gagguccacg caguggggc 19

<210> 2322
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2322
gccccacugc guggaccuc 19

<210> 2323
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2323
agguccacgc aguggggcu 19

<210> 2324
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2324
agccccacug cguggaccu 19

<210> 2325
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2325
ggggcucgag gcggaggga 19

<210> 2326
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2326
ucccuccgcc ucgagcccc 19

<210> 2327
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2327
gggcucgagg cggagggau 19

<210> 2328
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2328
aucccuccgc cucgagccc 19

<210> 2329
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2329
ggcucgaggc ggagggauu 19

<210> 2330
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2330
aaucccuccg ccucgagcc 19

<210> 2331
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2331
gcucgaggcg gagggauug 19

<210> 2332
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2332
caaucccucc gccucgagc 19

<210> 2333
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2333
cucgaggcgg agggauugg 19

<210> 2334
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2334

ccaaucccuc cgccucgag 19

<210> 2335
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2335
ucgaggcgga gggauuggg 19

<210> 2336
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2336
cccaaucccu ccgccucga 19

<210> 2337
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2337
cgaggcggag ggauugggg 19

<210> 2338
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2338
ccccaauccc uccgccucg 19

<210> 2339
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2339
gaggcggagg gauugggga 19

<210> 2340
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2340
uccccaaucc cuccgccuc 19

<210> 2341
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2341
aggcggaggg auuggggau 19

<210> 2342
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2342
aucccaauc ccuccgccu 19

<210> 2343
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2343
ggcggaggga uuggggauc 19

<210> 2344
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2344
gaucccaau cccuccgcc 19

<210> 2345
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2345
gcggagggau uggggaucg 19

<210> 2346
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2346
cgaucccaa ucccuccgc 19

<210> 2347
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2347
cggagggauu ggggaucgg 19

<210> 2348
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2348
ccgaucccca aucccuccg 19

<210> 2349
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2349
ggagggauug gggaucggg 19

<210> 2350
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2350

cccgaucccc aaucccucc 19

<210> 2351
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2351
gagggauugg ggaucggga 19

<210> 2352
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2352
ucccgauccc caaucccuc 19

<210> 2353
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2353
agggauuggg gaucgggau 19

<210> 2354
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2354
aucccgaucc ccaaucccu 19

<210> 2355
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2355
gggauugggg aucgggaug 19

<210> 2356
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2356
caucccgauc cccaauccc 19

<210> 2357
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2357
ggauuugggga ucgggaugg 19

<210> 2358
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2358
ccaucccgau ccccaaucc 19

<210> 2359
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2359
gauuggggau cgggaugga 19

<210> 2360
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2360
uccaucccga uccccaauc 19

<210> 2361
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2361
auuggggauc gggauggag 19

<210> 2362
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2362
cuccaucccg aucccccaau 19

<210> 2363
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2363
uuggggaucg ggauggagu 19

<210> 2364
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2364
acuccauccc gaucccccaa 19

<210> 2365
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2365
uggggaucgg gauggaguc 19

<210> 2366
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2366

gacuccaucc cgaucccca 19

<210> 2367
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2367
gggaucggga uggagucau 19

<210> 2368
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2368
augacuccau cccgauccc 19

<210> 2369
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2369
ggaucgggau ggagucaug 19

<210> 2370
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2370
caugacucca ucccgaucc 19

<210> 2371
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2371
gaucgggaug gagucaugc 19

<210> 2372
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2372
gcaugacucc aucccgauc 19

<210> 2373
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2373
aucgggaugg agucaugcc 19

<210> 2374
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2374
ggcaugacuc caucccgau 19

<210> 2375
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2375
ucgggaugga gucaugcca 19

<210> 2376
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2376
uggcaugacu ccaucccga 19

<210> 2377
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2377
cgggauggag ucaugccaa 19

<210> 2378
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2378
uuggcaugac uccaucccg 19

<210> 2379
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2379
gggauggagu caugccaaa 19

<210> 2380
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2380
uuuggcauga cuccauccc 19

<210> 2381
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2381
ggauggaguc augccaaaa 19

<210> 2382
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2382

uuuuggcaug acuccaucc 19

<210> 2383
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2383
gauggaguca ugccaaaaa 19

<210> 2384
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2384
uuuuuggcau gacuccauc 19

<210> 2385
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2385
auggagucau gccaaaaau 19

<210> 2386
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2386
auuuuuggca ugacuccau 19

<210> 2387
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2387
uggagucaug ccaaaaaug 19

<210> 2388
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2388
cauuuuuggc augacucca 19

<210> 2389
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2389
ggagucaugc caaaaaugg 19

<210> 2390
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2390
ccauuuuugg caugacucc 19

<210> 2391
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2391
gagucaugcc aaaaaugga 19

<210> 2392
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2392
uccauuuuug gcaugacuc 19

<210> 2393
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2393
agucaugcca aaaauggac 19

<210> 2394
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2394
guccauuuuu ggcaugacu 19

<210> 2395
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2395
ucaugccaaa aauggacau 19

<210> 2396
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2396
auguccauuu uuggcauga 19

<210> 2397
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2397
caugccaaaa auggacauc 19

<210> 2398
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2398

gauguccauu uuuggcaug 19

<210> 2399
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2399
gccaaaaaug gacaucauu 19

<210> 2400
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2400
aaugaugucc auuuuuggc 19

<210> 2401
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2401
caaaaaugga caucauuuc 19

<210> 2402
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2402
gaaaugaugu ccauuuuug 19

<210> 2403
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2403
aaaaauggac aucauuucu 19

<210> 2404
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2404
agaaaugaug uccauuuuu 19

<210> 2405
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2405
aaaauggaca ucauuucug 19

<210> 2406
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2406
cagaaaugau guccauuuu 19

<210> 2407
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2407
aaauggacau cauuucugg 19

<210> 2408
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2408
ccagaaauga uguccauuu 19

<210> 2409
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2409
aauggacauc auuucugga 19

<210> 2410
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2410
uccagaaaug auguccauu 19

<210> 2411
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2411
auggacauca uuucuggaa 19

<210> 2412
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2412
uuccagaaau gauguccau 19

<210> 2413
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2413
uggacaucau uucuggaac 19

<210> 2414
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2414

guuccagaaa ugaugucca 19

<210> 2415
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2415
ggacaucauu ucuggaaca 19

<210> 2416
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2416
uguuccagaa augaugucc 19

<210> 2417
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2417
gacaucauuu cuggaacac 19

<210> 2418
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2418
guguuccaga aaugauguc 19

<210> 2419
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2419
acaucauuuc uggaacacu 19

<210> 2420
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2420
aguguuccag aaaugaugu 19

<210> 2421
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2421
caucauuucu ggaacacuu 19

<210> 2422
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2422
aaguguucca gaaaugaug 19

<210> 2423
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2423
aucauuucug gaacacuug 19

<210> 2424
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2424
caaguguucc agaaaugau 19

<210> 2425
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2425
ucauuucugg aacacuugg 19

<210> 2426
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2426
ccaaguguuc cagaaauga 19

<210> 2427
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2427
cauuucugga acacuuggc 19

<210> 2428
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2428
gccaaguguu ccagaaaug 19

<210> 2429
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2429
auuucuggaa cacuuggca 19

<210> 2430
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2430

ugccaagugu uccagaaau 19

<210> 2431
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2431
uuucuggaac acuuggcaa 19

<210> 2432
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2432
uugccaagug uuccagaaa 19

<210> 2433
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2433
uucuggaaca cuuggcaaa 19

<210> 2434
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2434
uuugccaagu guuccagaa 19

<210> 2435
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2435
ucuggaacac uuggcaaag 19

<210> 2436
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2436
cuuugccaag uguuccaga 19

<210> 2437
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2437
cuggaacacu uggcaaagc 19

<210> 2438
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2438
gcuuugccaa guguuccag 19

<210> 2439
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2439
uggaacacuu ggcaaagcc 19

<210> 2440
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2440
ggcuuugcca aguguucca 19

<210> 2441
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2441
ggaacacuug gcaaagccu 19

<210> 2442
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2442
aggcuuugcc aaguguucc 19

<210> 2443
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2443
gaacacuugg caaagccuu 19

<210> 2444
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2444
aaggcuuugc caaguguuc 19

<210> 2445
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2445
aacacuuggc aaagccuuu 19

<210> 2446
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2446

aaaggcuuug ccaaguguu 19

<210> 2447
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2447
acacuuggca aagccuuug 19

<210> 2448
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2448
caaaggcuuu gccaagugu 19

<210> 2449
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2449
cacuuggcaa agccuuugg 19

<210> 2450
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2450
ccaaaggcuu ugccaagug 19

<210> 2451
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2451
uguguuggag gguacaucg 19

<210> 2452
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2452
cgauguaccc uccaacaca 19

<210> 2453
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2453
guguuggagg guacaucgc 19

<210> 2454
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2454
gcgauguacc cuccaacac 19

<210> 2455
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2455
uguuggaggg uacaucgcc 19

<210> 2456
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2456
ggcgauguac ccuccaaca 19

<210> 2457
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2457
guuggagggu acaucgcca 19

<210> 2458
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2458
uggcgaugua cccuccaac 19

<210> 2459
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2459
uuggagggua caucgccag 19

<210> 2460
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2460
cuggcgaugu acccuccaa 19

<210> 2461
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2461
uggaggguac aucgccagc 19

<210> 2462
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2462

gcuggcgaug uacccucca 19

<210> 2463
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2463
ggaggguaca ucgccagca 19

<210> 2464
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2464
ugcuggcgau guacccucc 19

<210> 2465
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2465
gaggguacau cgccagcac 19

<210> 2466
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2466
gugcuggcga uguacccuc 19

<210> 2467
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2467
aggguacauc gccagcacg 19

<210> 2468
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2468
cgugcuggcg auguacccu 19

<210> 2469
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2469
ggguacaucg ccagcacga 19

<210> 2470
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2470
ucgugcuggc gauguaccc 19

<210> 2471
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2471
gguacaucgc cagcacgag 19

<210> 2472
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2472
cucgugcugg cgauguacc 19

<210> 2473
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2473
guacaucgcc agcacgagu 19

<210> 2474
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2474
acucgugcug gcgauguac 19

<210> 2475
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2475
uacaucgcca gcacgaguu 19

<210> 2476
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2476
aacucgugcu ggcgaugua 19

<210> 2477
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2477
acaucgccag cacgaguuc 19

<210> 2478
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2478

gaacucgugc uggcgaugu 19

<210> 2479
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2479
caucgccagc acgaguucu 19

<210> 2480
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2480
agaacucgug cuggcgaug 19

<210> 2481
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2481
aucgccagca cgaguucuc 19

<210> 2482
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2482
gagaacucgu gcuggcgau 19

<210> 2483
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2483
ucgccagcac gaguucucu 19

<210> 2484
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2484
agagaacucg ugcuggcga 19

<210> 2485
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2485
cgccagcacg aguucucug 19

<210> 2486
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2486
cagagaacuc gugcuggcg 19

<210> 2487
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2487
gccagcacga guucucuga 19

<210> 2488
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2488
ucagagaacu cgugcuggc 19

<210> 2489
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2489
ccagcacgag uucucugau 19

<210> 2490
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2490
aucagagaac ucgugcugg 19

<210> 2491
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2491
cagcacgagu ucucugauu 19

<210> 2492
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2492
aaucagagaa cucgugcug 19

<210> 2493
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2493
agcacgaguu cucugauug 19

<210> 2494
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2494

caaucagaga acucgugcu 19

<210> 2495
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2495
gcacgaguuc ucugauuga 19

<210> 2496
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2496
ucaaucagag aacucgugc 19

<210> 2497
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2497
cacgaguucu cugauugac 19

<210> 2498
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2498
gucaaucaga gaacucgug 19

<210> 2499
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2499
cgaguucucu gauugacac 19

<210> 2500
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2500
gugucaauca gagaacucg 19

<210> 2501
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2501
guacgguccu augcugcug 19

<210> 2502
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2502
cagcagcaua ggaccguac 19

<210> 2503
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2503
uacgguccua ugcugcugg 19

<210> 2504
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2504
ccagcagcau aggaccgua 19

<210> 2505
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2505
acgguccuau gcugcuggc 19

<210> 2506
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2506
gccagcagca uaggaccgu 19

<210> 2507
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2507
cgguccuaug cugcuggcu 19

<210> 2508
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2508
agccagcagc auaggaccg 19

<210> 2509
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2509
gguccuaugc ugcuggcuu 19

<210> 2510
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2510

aagccagcag cauaggacc 19

<210> 2511
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2511
guccuaugcu gcuggcuuc 19

<210> 2512
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2512
gaagccagca gcauaggac 19

<210> 2513
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2513
uccuaugcug cuggcuuca 19

<210> 2514
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2514
ugaagccagc agcauagga 19

<210> 2515
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2515
ccuaugcugc uggcuucau 19

<210> 2516
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2516
augaagccag cagcauagg 19

<210> 2517
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2517
cuaugcugcu ggcuucauc 19

<210> 2518
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2518
gaugaagcca gcagcauag 19

<210> 2519
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2519
uaugcugcug gcuucaucu 19

<210> 2520
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2520
agaugaagcc agcagcaua 19

<210> 2521
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2521
augcugcugg cuucaucuu 19

<210> 2522
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2522
aagaugaagc cagcagcau 19

<210> 2523
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2523
ugcugcuggc uucaucuuc 19

<210> 2524
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2524
gaagaugaag ccagcagca 19

<210> 2525
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2525
gcugcuggcu ucaucuuca 19

<210> 2526
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2526

ugaagaugaa gccagcagc 19

<210> 2527
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2527
cugcuggcuu caucuucac 19

<210> 2528
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2528
gugaagauga agccagcag 19

<210> 2529
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2529
ugcuggcuuc aucuucacc 19

<210> 2530
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2530
ggugaagaug aagccagca 19

<210> 2531
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2531
gcuggcuuca ucuucacca 19

<210> 2532
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2532
uggugaagau gaagccagc 19

<210> 2533
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2533
cuggcuucau cuucaccac 19

<210> 2534
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2534
guggugaaga ugaagccag 19

<210> 2535
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2535
uggcuucauc uucaccacc 19

<210> 2536
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2536
gguggugaag augaagcca 19

<210> 2537
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2537
ggcuucaucu ucaccaccu 19

<210> 2538
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2538
aggugugaa gaugaagcc 19

<210> 2539
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2539
gcuucaucuu caccaccuc 19

<210> 2540
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2540
gaggugguga agaugaagc 19

<210> 2541
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2541
cuucaucuuc accaccucu 19

<210> 2542
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2542

agagguggug aagaugaag 19

<210> 2543
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2543
uucaucuuca ccaccucuc 19

<210> 2544
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2544
gagagguggu gaagaugaa 19

<210> 2545
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2545
ucaucuucac caccucucu 19

<210> 2546
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2546
agagaggugg ugaagauga 19

<210> 2547
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2547
caucuucacc accucucug 19

<210> 2548
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2548
cagagaggug gugaagaug 19

<210> 2549
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2549
aucuucacca ccucucugc 19

<210> 2550
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2550
gcagagaggu ggugaagau 19

<210> 2551
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2551
ucuucaccac cucucugcc 19

<210> 2552
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2552
ggcagagagg uggugaaga 19

<210> 2553
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2553
cuucaccacc ucucugcca 19

<210> 2554
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2554
uggcagagag guggugaag 19

<210> 2555
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2555
uucaccaccu cucugccac 19

<210> 2556
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2556
guggcagaga gguggugaa 19

<210> 2557
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2557
ucaccaccuc ucugccacc 19

<210> 2558
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2558

gguggcagag aggugguga 19

<210> 2559
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2559
caccaccucu cugccaccc 19

<210> 2560
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2560
ggguggcaga gagguggug 19

<210> 2561
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2561
accaccucuc ugccaccca 19

<210> 2562
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2562
uggguggcag agagguggu 19

<210> 2563
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2563
ccaccucucu gccacccau 19

<210> 2564
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2564
auggguggca gagaggugg 19

<210> 2565
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2565
caccucucug ccacccaug 19

<210> 2566
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2566
caugggguggc agagaggug 19

<210> 2567
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2567
accucucugc cacccaugc 19

<210> 2568
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2568
gcaugggugg cagagaggu 19

<210> 2569
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2569
ccucucugcc acccaugcu 19

<210> 2570
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2570
agcaugggug gcagagagg 19

<210> 2571
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2571
cucucugcca cccaugcug 19

<210> 2572
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2572
cagcaugggu ggcagagag 19

<210> 2573
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2573
ucucugccac ccaugcugc 19

<210> 2574
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2574

gcagcauggg uggcagaga 19

<210> 2575
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2575
cucugccacc caugcugcu 19

<210> 2576
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2576
agcagcaugg guggcagag 19

<210> 2577
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2577
ucugccaccc augcugcug 19

<210> 2578
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2578
cagcagcaug gguggcaga 19

<210> 2579
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2579
cugccaccca ugcugcugg 19

<210> 2580
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2580
ccagcagcau ggguggcag 19

<210> 2581
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2581
ugccacccau gcugcuggc 19

<210> 2582
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2582
gccagcagca uggguggca 19

<210> 2583
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2583
gccacccaug cugcuggcu 19

<210> 2584
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2584
agccagcagc auggguggc 19

<210> 2585
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2585
ccacccaugc ugcuggcug 19

<210> 2586
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2586
cagccagcag caugggugg 19

<210> 2587
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2587
cacccaugcu gcuggcugg 19

<210> 2588
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2588
ccagccagca gcaugggug 19

<210> 2589
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2589
acccaugcug cuggcugga 19

<210> 2590
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2590

uccagccagc agcaugggu 19

<210> 2591
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2591
cccaugcugc uggcuggag 19

<210> 2592
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2592
cuccagccag cagcauggg 19

<210> 2593
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2593
ccaugcugcu ggcuggagc 19

<210> 2594
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2594
gcuccagcca gcagcaugg 19

<210> 2595
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2595
caugcugcug gcuggagcc 19

<210> 2596
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2596
ggcuccagcc agcagcaug 19

<210> 2597
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2597
augcugcugg cuggagccc 19

<210> 2598
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2598
gggcuccagc cagcagcau 19

<210> 2599
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2599
ugcugcuggc uggagcccu 19

<210> 2600
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2600
agggcuccag ccagcagca 19

<210> 2601
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2601
gcugcuggcu ggagcccug 19

<210> 2602
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2602
cagggcucca gccagcagc 19

<210> 2603
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2603
cugcuggcug gagcccugg 19

<210> 2604
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2604
ccagggcucc agccagcag 19

<210> 2605
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2605
ugcuggcugg agcccugga 19

<210> 2606
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2606

uccagggcuc cagccagca 19

<210> 2607
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2607
gcuggcugga gcccuggag 19

<210> 2608
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2608
cuccagggcu ccagccagc 19

<210> 2609
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2609
cuggcuggag cccuggagu 19

<210> 2610
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2610
acuccagggc uccagccag 19

<210> 2611
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2611
uggcuggagc ccuggaguc 19

<210> 2612
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2612
gacuccaggg cuccagcca 19

<210> 2613
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2613
ggcuggagcc cuggagucu 19

<210> 2614
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2614
agacuccagg gcuccagcc 19

<210> 2615
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2615
gcuggagccc uggagucug 19

<210> 2616
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2616
cagacuccag ggcuccagc 19

<210> 2617
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2617
cuggagcccu ggagucugu 19

<210> 2618
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2618
acagacucca gggcuccag 19

<210> 2619
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2619
uggagcccug gagucugug 19

<210> 2620
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2620
cacagacucc agggcucca 19

<210> 2621
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2621
ggagcccugg agucugugc 19

<210> 2622
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2622

gcacagacuc cagggcucc 19

<210> 2623
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2623
gagcccugga gucugugcg 19

<210> 2624
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2624
cgcacagacu ccagggcuc 19

<210> 2625
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2625
agcccuggag ucugugcgg 19

<210> 2626
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2626
ccgcacagac uccagggcu 19

<210> 2627
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2627
gcccuggagu cugugcgga 19

<210> 2628
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2628
uccgcacaga cuccagggc 19

<210> 2629
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2629
ccuggagucu gugcggauc 19

<210> 2630
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2630
gauccgcaca gacuccagg 19

<210> 2631
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2631
cuggagucug ugcggaucc 19

<210> 2632
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2632
ggauccgcac agacuccag 19

<210> 2633
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2633
ggagucugug cggauccug 19

<210> 2634
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2634
caggauccgc acagacucc 19

<210> 2635
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2635
gagucugugc ggauccuga 19

<210> 2636
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2636
ucaggauccg cacagacuc 19

<210> 2637
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2637
agucugugcg gauccugaa 19

<210> 2638
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2638

uucaggaucc gcacagacu 19

<210> 2639
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2639
gucugugcgg auccugaag 19

<210> 2640
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2640
cuucaggauc cgcacagac 19

<210> 2641
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2641
ucugugcgga uccugaaga 19

<210> 2642
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2642
ucuucaggau ccgcacaga 19

<210> 2643
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2643
cugugcggau ccugaagag 19

<210> 2644
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2644
cucuucagga uccgcacag 19

<210> 2645
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2645
ugugcggauc cugaagagc 19

<210> 2646
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2646
gcucuucagg auccgcaca 19

<210> 2647
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2647
gugcggaucc ugaagagcg 19

<210> 2648
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2648
cgcucuucag gauccgcac 19

<210> 2649
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2649
ugcggauccu gaagagcgc 19

<210> 2650
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2650
gcgcucuuca ggauccgca 19

<210> 2651
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2651
gcggauccug aagagcgcu 19

<210> 2652
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2652
agcgcucuuc aggauccgc 19

<210> 2653
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2653
cggauccuga agagcgcug 19

<210> 2654
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2654

cagcgcucuu caggauccg 19

<210> 2655
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2655
ggauccugaa gagcgcuga 19

<210> 2656
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2656
ucagcgcucu ucaggaucc 19

<210> 2657
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2657
gauccugaag agcgcugag 19

<210> 2658
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2658
cucagcgcuc uucaggauc 19

<210> 2659
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2659
auccugaaga gcgcugagg 19

<210> 2660
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2660
ccucagcgcu cuucaggau 19

<210> 2661
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2661
uccugaagag cgcugaggg 19

<210> 2662
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2662
cccucagcgc ucuucagga 19

<210> 2663
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2663
ccugaagagc gcugaggga 19

<210> 2664
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2664
ucccucagcg cucuucagg 19

<210> 2665
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2665
cugaagagcg cugagggac 19

<210> 2666
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2666
gucccucagc gcucuucag 19

<210> 2667
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2667
ugaagagcgc ugagggacg 19

<210> 2668
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2668
cgucccucag cgcucuuca 19

<210> 2669
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2669
gaagagcgcu gagggacgg 19

<210> 2670
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2670

ccgucccuca gcgcucuuc 19

<210> 2671
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2671
aagagcgcug agggacggg 19

<210> 2672
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2672
cccgucccuc agcgcucuu 19

<210> 2673
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2673
agagcgcuga gggacgggu 19

<210> 2674
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2674
acccgucccu cagcgcucu 19

<210> 2675
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2675
gagcgcugag ggacgggug 19

<210> 2676
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2676
cacccguccc ucagcgcuc 19

<210> 2677
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2677
agcgcugagg gacgggugc 19

<210> 2678
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2678
gcacccgucc cucagcgcu 19

<210> 2679
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2679
gcgcugaggg acgggugcu 19

<210> 2680
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2680
agcacccguc ccucagcgc 19

<210> 2681
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2681
cgcugaggga cgggugcuu 19

<210> 2682
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2682
aagcacccgu cccucagcg 19

<210> 2683
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2683
gcugagggac gggugcuuc 19

<210> 2684
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2684
gaagcacccg ucccucagc 19

<210> 2685
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2685
cugagggacg ggugcuucg 19

<210> 2686
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2686

cgaagcaccc gucccucag 19

<210> 2687
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2687
ugagggacgg gugcuucgc 19

<210> 2688
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2688
gcgaagcacc cgucccuca 19

<210> 2689
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2689
gagggacggg ugcuucgcc 19

<210> 2690
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2690
ggcgaagcac ccgucccuc 19

<210> 2691
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2691
agggacgggu gcuucgccg 19

<210> 2692
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2692
cggcgaagca cccgucccu 19

<210> 2693
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2693
gggacgggug cuucgccgc 19

<210> 2694
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2694
gcggcgaagc acccguccc 19

<210> 2695
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2695
ggacgggugc uucgccgcc 19

<210> 2696
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2696
ggcggcgaag cacccgucc 19

<210> 2697
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2697
gacgggugcu ucgccgcca 19

<210> 2698
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2698
uggcggcgaa gcacccguc 19

<210> 2699
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2699
acgggugcuu cgccgccag 19

<210> 2700
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2700
cuggcggcga agcacccgu 19

<210> 2701
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2701
cgggugcuuc gccgccagc 19

<210> 2702
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2702

gcuggcggcg aagcacccg 19

<210> 2703
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2703
gggugcuucg ccgccagca 19

<210> 2704
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2704
ugcuggcggc gaagcaccc 19

<210> 2705
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2705
ggugcuucgc cgccagcac 19

<210> 2706
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2706
gugcuggcgg cgaagcacc 19

<210> 2707
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2707
gugcuucgcc gccagcacc 19

<210> 2708
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2708
ggugcuggcg gcgaagcac 19

<210> 2709
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2709
ugcuucgccg ccagcacca 19

<210> 2710
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2710
uggugcuggc ggcgaagca 19

<210> 2711
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2711
gcuucgccgc cagcaccag 19

<210> 2712
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2712
cuggugcugg cggcgaagc 19

<210> 2713
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2713
cuucgccgcc agcaccagc 19

<210> 2714
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2714
gcuggugcug gcggcgaag 19

<210> 2715
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2715
uucgccgcca gcaccagcg 19

<210> 2716
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2716
cgcuggugcu ggcggcgaa 19

<210> 2717
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2717
ucgccgccag caccagcgc 19

<210> 2718
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2718

gcgcuggugc uggcggcga 19

<210> 2719
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2719
cgccgccagc accagcgca 19

<210> 2720
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2720
ugcgcuggug cuggcggcg 19

<210> 2721
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2721
gccgccagca ccagcgcaa 19

<210> 2722
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2722
uugcgcuggu gcuggcggc 19

<210> 2723
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2723
ccgccagcac cagcgcaac 19

<210> 2724
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2724
guugcgcugg ugcuggcgg 19

<210> 2725
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2725
cgccagcacc agcgcaacg 19

<210> 2726
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2726
cguugcgcug gugcuggcg 19

<210> 2727
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2727
gccagcacca gcgcaacgu 19

<210> 2728
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2728
acguugcgcu ggugcuggc 19

<210> 2729
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2729
cucaugagac agaugcuaa 19

<210> 2730
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2730
uuagcaucug ucucaugag 19

<210> 2731
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2731
ucaugagaca gaugcuaau 19

<210> 2732
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2732
auuagcaucu gucucauga 19

<210> 2733
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2733
caugagacag augcuaaug 19

<210> 2734
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2734

cauuagcauc ugucucaug 19

<210> 2735
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2735
augagacaga ugcuaaugg 19

<210> 2736
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2736
ccauuagcau cugucucau 19

<210> 2737
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2737
ugagacagau gcuaaugga 19

<210> 2738
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2738
uccauuagca ucugucuca 19

<210> 2739
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2739
agacagaugc uaauggaug 19

<210> 2740
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2740
cauccauuag caucugucu 19

<210> 2741
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2741
gacagaugcu aauggaugc 19

<210> 2742
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2742
gcauccauua gcaucuguc 19

<210> 2743
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2743
acagaugcua auggaugcc 19

<210> 2744
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2744
ggcauccauu agcaucugu 19

<210> 2745
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2745
cagaugcuaa uggaugccg 19

<210> 2746
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2746
cggcauccau uagcaucug 19

<210> 2747
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2747
agaugcuaau ggaugccgg 19

<210> 2748
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2748
ccggcaucca uuagcaucu 19

<210> 2749
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2749
gaugcuaaug gaugccggc 19

<210> 2750
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2750

gccggcaucc auuagcauc 19

<210> 2751
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2751
augcuaaugg augccggcc 19

<210> 2752
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2752
ggccggcauc cauuagcau 19

<210> 2753
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2753
ugcuaaugga ugccggccu 19

<210> 2754
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2754
aggccggcau ccauuagca 19

<210> 2755
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2755
gcuaauggau gccggccuc 19

<210> 2756
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2756
gaggccggca uccauuagc 19

<210> 2757
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2757
cuaauggaug ccggccucc 19

<210> 2758
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2758
ggaggccggc auccauuag 19

<210> 2759
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2759
uaauggaugc cggccuccc 19

<210> 2760
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2760
gggaggccgg cauccauua 19

<210> 2761
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2761
aauggaugcc ggccucccu 19

<210> 2762
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2762
agggaggccg gcauccauu 19

<210> 2763
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2763
auggaugccg gccucccug 19

<210> 2764
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2764
cagggaggcc ggcauccau 19

<210> 2765
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2765
uggaugccgg ccucccugu 19

<210> 2766
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2766

acagggaggc cggcaucca 19

<210> 2767
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2767
ggaugccggc cucccuguu 19

<210> 2768
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2768
aacagggagg ccggcaucc 19

<210> 2769
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2769
gaugccggcc ucccuguug 19

<210> 2770
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2770
caacagggag gccggcauc 19

<210> 2771
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2771
augccggccu cccuguugu 19

<210> 2772
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2772
acaacaggga ggccggcau 19

<210> 2773
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2773
ugccggccuc ccuguuguc 19

<210> 2774
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2774
gacaacaggg aggccggca 19

<210> 2775
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2775
gccggccucc cuguugucc 19

<210> 2776
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2776
ggacaacagg gaggccggc 19

<210> 2777
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2777
ccggccuccc uguugucca 19

<210> 2778
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2778
uggacaacag ggaggccgg 19

<210> 2779
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2779
cggccucccu guuguccac 19

<210> 2780
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2780
guggacaaca gggaggccg 19

<210> 2781
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2781
ggccucccug uuguccacu 19

<210> 2782
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2782

aguggacaac agggaggcc 19

<210> 2783
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2783
gccucccugu uguccacug 19

<210> 2784
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2784
caguggacaa cagggaggc 19

<210> 2785
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2785
ccucccuguu guccacugc 19

<210> 2786
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2786
gcaguggaca acagggagg 19

<210> 2787
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2787
cucccuguug uccacugcc 19

<210> 2788
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2788
ggcaguggac aacagggag 19

<210> 2789
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2789
ucccuguugu ccacugccc 19

<210> 2790
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2790
gggcagugga caacaggga 19

<210> 2791
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2791
cccuguuguc cacugcccc 19

<210> 2792
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2792
ggggcagugg acaacaggg 19

<210> 2793
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2793
ccuguugucc acugcccca 19

<210> 2794
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2794
uggggcagug gacaacagg 19

<210> 2795
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2795
cuguugucca cugccccag 19

<210> 2796
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2796
cuggggcagu ggacaacag 19

<210> 2797
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2797
uguuguccac ugccccagc 19

<210> 2798
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2798

gcuggggcag uggacaaca 19

<210> 2799
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2799
guuguccacu gccccagcc 19

<210> 2800
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2800
ggcuggggca guggacaac 19

<210> 2801
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2801
uuguccacug ccccagcca 19

<210> 2802
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2802
uggcuggggc aguggacaa 19

<210> 2803
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2803
uguccacugc cccagccac 19

<210> 2804
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2804
guggcugggg caguggaca 19

<210> 2805
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2805
guccacugcc ccagccaca 19

<210> 2806
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2806
uguggcuggg gcaguggac 19

<210> 2807
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2807
uccacugccc cagccacau 19

<210> 2808
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2808
auguggcugg ggcagugga 19

<210> 2809
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2809
ccacugcccc agccacauc 19

<210> 2810
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2810
gauguggcug gggcagugg 19

<210> 2811
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2811
cacugcccca gccacauca 19

<210> 2812
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2812
ugauguggcu ggggcagug 19

<210> 2813
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2813
acugccccag ccacaucau 19

<210> 2814
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2814

augauguggc uggggcagu 19

<210> 2815
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2815
cugccccagc cacaucauc 19

<210> 2816
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2816
gaugaugugg cuggggcag 19

<210> 2817
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2817
ugccccagcc acaucaucc 19

<210> 2818
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2818
ggaugaugug gcuggggca 19

<210> 2819
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2819
gccccagcca caucauccc 19

<210> 2820
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2820
gggaugaugu ggcuggggc 19

<210> 2821
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2821
ccccagccac aucaucccu 19

<210> 2822
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2822
agggaugaug uggcugggg 19

<210> 2823
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2823
cccagccaca ucaucccug 19

<210> 2824
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2824
cagggaugau guggcuggg 19

<210> 2825
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2825
ccagccacau caucccugu 19

<210> 2826
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2826
acagggauga uguggcugg 19

<210> 2827
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2827
cagccacauc aucccugug 19

<210> 2828
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2828
cacagggaug auguggcug 19

<210> 2829
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2829
agccacauca ucccugugc 19

<210> 2830
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2830

gcacagggau gauguggcu 19

<210> 2831
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2831
gccacaucau cccugugcg 19

<210> 2832
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2832
cgcacaggga ugauguggc 19

<210> 2833
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2833
ccacaucauc ccugugcgg 19

<210> 2834
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2834
ccgcacaggg augaugugg 19

<210> 2835
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2835
cacaucaucc cugugcggg 19

<210> 2836
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2836
cccgcacagg gaugaugug 19

<210> 2837
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2837
acaucauccc ugugcgggu 19

<210> 2838
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2838
acccgcacag ggaugaugu 19

<210> 2839
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2839
aucaucccug ugcggguug 19

<210> 2840
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2840
caacccgcac agggaugau 19

<210> 2841
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2841
ucaucccugu gcggguugc 19

<210> 2842
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2842
gcaacccgca cagggauga 19

<210> 2843
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2843
caucccugug cggguugca 19

<210> 2844
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2844
ugcaacccgc acagggaug 19

<210> 2845
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2845
aucccugugc ggguugcag 19

<210> 2846
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2846

cugcaacccg cacagggau 19

<210> 2847
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2847
ucccugugcg gguugcaga 19

<210> 2848
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2848
ucugcaaccc gcacaggga 19

<210> 2849
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2849
ccugugcggg uugcagaug 19

<210> 2850
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2850
caucugcaac ccgcacagg 19

<210> 2851
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2851
cugugcgggu ugcagaugc 19

<210> 2852
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2852
gcaucugcaa cccgcacag 19

<210> 2853
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2853
ugugcggguu gcagaugcu 19

<210> 2854
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2854
agcaucugca acccgcaca 19

<210> 2855
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2855
gugcggguug cagaugcug 19

<210> 2856
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2856
cagcaucugc aacccgcac 19

<210> 2857
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2857
ugcggguugc agaugcugc 19

<210> 2858
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2858
gcagcaucug caacccgca 19

<210> 2859
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2859
gcggguugca gaugcugcu 19

<210> 2860
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2860
agcagcaucu gcaacccgc 19

<210> 2861
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2861
cggguugcag augcugcua 19

<210> 2862
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2862

uagcagcauc ugcaacccg 19

<210> 2863
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2863
ggguugcaga ugcugcuaa 19

<210> 2864
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2864
uuagcagcau cugcaaccc 19

<210> 2865
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2865
gguugcagau gcugcuaaa 19

<210> 2866
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2866
uuuagcagca ucugcaacc 19

<210> 2867
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2867
guugcagaug cugcuaaaa 19

<210> 2868
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2868
uuuuagcagc aucugcaac 19

<210> 2869
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2869
uugcagaugc ugcuaaaaa 19

<210> 2870
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2870
uuuuuagcag caucugcaa 19

<210> 2871
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2871
ugcagaugcu gcuaaaaac 19

<210> 2872
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2872
guuuuuagca gcaucugca 19

<210> 2873
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2873
gcagaugcug cuaaaaaca 19

<210> 2874
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2874
uguuuuuagc agcaucugc 19

<210> 2875
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2875
cagaugcugc uaaaaacac 19

<210> 2876
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2876
guguuuuuag cagcaucug 19

<210> 2877
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2877
gaagucugug augaacuaa 19

<210> 2878
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2878

uuaguucauc acagacuuc 19

<210> 2879
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2879
agucugugau gaacuaaug 19

<210> 2880
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2880
cauuaguuca ucacagacu 19

<210> 2881
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2881
ucugugauga acuaaugag 19

<210> 2882
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2882
cucauuaguu caucacaga 19

<210> 2883
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2883
cugugaugaa cuaaugagc 19

<210> 2884
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2884
gcucauuagu ucaucacag 19

<210> 2885
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2885
gugaugaacu aaugagcag 19

<210> 2886
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2886
cugcucauua guucaucac 19

<210> 2887
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2887
ugaugaacua augagcaga 19

<210> 2888
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2888
ucugcucauu aguucauca 19

<210> 2889
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2889
gaugaacuaa ugagcagac 19

<210> 2890
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2890
gucugcucau uaguucauc 19

<210> 2891
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2891
augaacuaau gagcagaca 19

<210> 2892
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2892
ugucugcuca uuaguucau 19

<210> 2893
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2893
ugaacuaaug agcagacau 19

<210> 2894
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2894

augucugcuc auuaguuca 19

<210> 2895
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2895
gaacuaauga gcagacaua 19

<210> 2896
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2896
uaugucugcu cauuaguuc 19

<210> 2897
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2897
aacuaaugag cagacauaa 19

<210> 2898
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2898
uuaugucugc ucauuaguu 19

<210> 2899
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2899
acuaaugagc agacauaac 19

<210> 2900
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2900
guuaugucug cucauuagu 19

<210> 2901
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2901
aaugagcaga cauaacauc 19

<210> 2902
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2902
gauguuaugu cugcucauu 19

<210> 2903
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2903
augagcagac auaacaucu 19

<210> 2904
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2904
agauguuaug ucugcucau 19

<210> 2905
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2905
ugagcagaca uaacaucua 19

<210> 2906
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2906
uagauguuau gucugcuca 19

<210> 2907
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2907
gugcaagcaa ucaauuacc 19

<210> 2908
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2908
gguaauugau ugcuugcac 19

<210> 2909
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2909
ugcaagcaau caauuaccc 19

<210> 2910
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2910

ggguaauuga uugcuugca 19

<210> 2911
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2911
gcaagcaauc aauuacccu 19

<210> 2912
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2912
aggguaauug auugcuugc 19

<210> 2913
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2913
aagcaaucaa uuacccuac 19

<210> 2914
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2914
guaggguaau ugauugcuu 19

<210> 2915
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2915
gugccccggg gagaagagc 19

<210> 2916
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2916
gcucuucucc ccggggcac 19

<210> 2917
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2917
ugcccc gggg agaagagcu 19

<210> 2918
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2918
agcucuucuc cccggggca 19

<210> 2919
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2919
gccccgggga gaagagcuc 19

<210> 2920
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2920
gagcucuucu ccccggggc 19

<210> 2921
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2921
ccccggggag aagagcucc 19

<210> 2922
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2922
ggagcucuuc uccccgggg 19

<210> 2923
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2923
cccggggaga agagcuccu 19

<210> 2924
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2924
aggagcucuu cuccccggg 19

<210> 2925
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2925
ccggggagaa gagcuccua 19

<210> 2926
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2926

uaggagcucu ucucccggg 19

<210> 2927
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2927
cggggagaag agcuccuac 19

<210> 2928
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2928
guaggagcuc uucucccgg 19

<210> 2929
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2929
ggggagaaga gcuccuacg 19

<210> 2930
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2930
cguaggagcu cuucucccc 19

<210> 2931
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2931
gggagaagag cuccuacgg 19

<210> 2932
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2932
ccguaggagc ucuucuccc 19

<210> 2933
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2933
ggagaagagc uccuacgga 19

<210> 2934
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2934
uccguaggag cucuucucc 19

<210> 2935
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2935
gagaagagcu ccuacggau 19

<210> 2936
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2936
auccguagga gcucuucuc 19

<210> 2937
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2937
accccucacc acacacccc 19

<210> 2938
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2938
gggggugugug gugaggggu 19

<210> 2939
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2939
ccccucacca cacacccca 19

<210> 2940
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2940
uggggugugu ggugagggg 19

<210> 2941
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2941
cccucaccac acaccccag 19

<210> 2942
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2942

cuggggugug uggugaggg 19

<210> 2943
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2943
ccucaccaca caccccaga 19

<210> 2944
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2944
ucuggggugu guggugagg 19

<210> 2945
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2945
cucaccacac accccagau 19

<210> 2946
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2946
aucuggggug uguggugag 19

<210> 2947
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2947
ucaccacaca ccccagaug 19

<210> 2948
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2948
caucuggggu gugugguga 19

<210> 2949
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2949
caccacacac cccagauga 19

<210> 2950
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2950
ucaucugggg ugugguggug 19

<210> 2951
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2951
accacacacc ccagaugau 19

<210> 2952
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2952
aucaucuggg gugugguggu 19

<210> 2953
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2953
ccacacaccc cagaugaug 19

<210> 2954
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2954
caucaucugg ggugugugg 19

<210> 2955
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2955
cacacacccc agaugauga 19

<210> 2956
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2956
ucaucaucug gggugugug 19

<210> 2957
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2957
acacacccca gaugaugaa 19

<210> 2958
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2958

uucaucaucu ggggugugu 19

<210> 2959
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2959
cacaccccag augaugaac 19

<210> 2960
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2960
guucaucauc uggggugug 19

<210> 2961
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2961
acaccccaga ugaugaacu 19

<210> 2962
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2962
aguucaucau cuggggugu 19

<210> 2963
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2963
caccccagau gaugaacua 19

<210> 2964
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2964
uaguucauca ucuggggug 19

<210> 2965
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2965
accccagaug augaacuac 19

<210> 2966
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2966
guaguucauc aucuggggu 19

<210> 2967
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2967
cccagaugau gaacuacuu 19

<210> 2968
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2968
aaguaguuca ucaucuggg 19

<210> 2969
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2969
ccagaugaug aacuacuuc 19

<210> 2970
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2970
gaaguaguuc aucaucugg 19

<210> 2971
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2971
cagaugauga acuacuucc 19

<210> 2972
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2972
ggaaguaguu caucaucug 19

<210> 2973
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2973
agaugaugaa cuacuuccu 19

<210> 2974
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2974

aggaaguagu ucaucaucu 19

<210> 2975
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2975
gaugaugaac uacuuccuu 19

<210> 2976
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2976
aaggaaguag uucaucauc 19

<210> 2977
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2977
augaugaacu acuuccuug 19

<210> 2978
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2978
caaggaagua guucaucau 19

<210> 2979
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2979
ugaugaacua cuuccuuga 19

<210> 2980
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2980
ucaaggaagu aguucauca 19

<210> 2981
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2981
gaugaacuac uuccuugag 19

<210> 2982
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2982
cucaaggaag uaguucauc 19

<210> 2983
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2983
augaacuacu uccuugaga 19

<210> 2984
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2984
ucucaaggaa guaguucau 19

<210> 2985
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 2985
ugaacuacuu ccuugagaa 19

<210> 2986
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2986
uucucaagga aguaguuca 19

<210> 2987
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2987
gaacuacuuc cuugagaau 19

<210> 2988
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2988
auucucaagg aaguaguuc 19

<210> 2989
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2989
aacuacuucc uugagaauc 19

<210> 2990
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2990

gauucucaag gaaguaguu 19

<210> 2991
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2991
acuacuuccu ugagaaucu 19

<210> 2992
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2992
agauucucaa ggaaguagu 19

<210> 2993
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2993
cuacuuccuu gagaaucug 19

<210> 2994
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2994
cagauucuca aggaaguag 19

<210> 2995
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2995
uacuuccuug agaaucugc 19

<210> 2996
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2996
gcagauucuc aaggaagua 19

<210> 2997
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2997
acuuccuuga gaaucugcu 19

<210> 2998
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2998
agcagauucu caaggaagu 19

<210> 2999
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 2999
uggaagcaag uggggcugg 19

<210> 3000
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3000
ccagccccac uugcuucca 19

<210> 3001
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3001
ggaagcaagu ggggcugga 19

<210> 3002
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3002
uccagcccca cuugcuucc 19

<210> 3003
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3003
gaagcaagug gggcuggaa 19

<210> 3004
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3004
uuccagcccc acuugcuuc 19

<210> 3005
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3005
aagcaagugg ggcuggaac 19

<210> 3006
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3006

guuccagccc cacuugcuu 19

<210> 3007
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3007
agcaaguggg gcuggaacu 19

<210> 3008
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3008
aguuccagcc ccacuugcu 19

<210> 3009
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3009
gcaagugggg cuggaacug 19

<210> 3010
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3010
caguuccagc cccacuugc 19

<210> 3011
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3011
caaguggggc uggaacuga 19

<210> 3012
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3012
ucaguuccag ccccacuug 19

<210> 3013
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3013
aagugggcu ggaacugaa 19

<210> 3014
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3014
uucaguucca gccccacuu 19

<210> 3015
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3015
agugggcug gaacugaag 19

<210> 3016
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3016
cuucaguucc agccccacu 19

<210> 3017
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3017
guggggcugg aacugaagc 19

<210> 3018
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3018
gcuucaguuc cagccccac 19

<210> 3019
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3019
uggggcugga acugaagcc 19

<210> 3020
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3020
ggcuucaguu ccagcccca 19

<210> 3021
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3021
cauuccucag cugagugca 19

<210> 3022
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3022

ugcacucagc ugaggaaug 19

<210> 3023
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3023
auuccucagc ugagugcaa 19

<210> 3024
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3024
uugcacucag cugaggaau 19

<210> 3025
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3025
uuccucagcu gagugcaac 19

<210> 3026
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3026
guugcacuca gcugaggaa 19

<210> 3027
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3027
uccucagcug agugcaacu 19

<210> 3028
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3028
aguugcacuc agcugagga 19

<210> 3029
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3029
ccucagcuga gugcaacuu 19

<210> 3030
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3030
aaguugcacu cagcugagg 19

<210> 3031
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3031
cucagcugag ugcaacuuc 19

<210> 3032
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3032
gaaguugcac ucagcugag 19

<210> 3033
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3033
ucagcugagu gcaacuucu 19

<210> 3034
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3034
agaaguugca cucagcuga 19

<210> 3035
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3035
cagcugagug caacuucug 19

<210> 3036
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3036
cagaaguugc acucagcug 19

<210> 3037
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3037
agcugagugc aacuucugc 19

<210> 3038
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3038

gcagaaguug cacucagcu 19

<210> 3039
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3039
gcugagugca acuucugca 19

<210> 3040
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3040
ugcagaaguu gcacucagc 19

<210> 3041
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3041
cugagugcaa cuucugcag 19

<210> 3042
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3042
cugcagaagu ugcacucag 19

<210> 3043
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3043
ugagugcaac uucugcagg 19

<210> 3044
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3044
ccugcagaag uugcacuca 19

<210> 3045
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3045
gagugcaacu ucugcagga 19

<210> 3046
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3046
uccugcagaa guugcacuc 19

<210> 3047
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3047
agugcaacuu cugcaggag 19

<210> 3048
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3048
cuccugcaga aguugcacu 19

<210> 3049
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3049
gugcaacuuc ugcaggagg 19

<210> 3050
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3050
ccuccugcag aaguugcac 19

<210> 3051
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3051
ugcaacuucu gcaggaggc 19

<210> 3052
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3052
gccuccugca gaaguugca 19

<210> 3053
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3053
gcaacuucug caggaggcc 19

<210> 3054
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3054

ggccuccugc agaaguugc 19

<210> 3055
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3055
caacuucugc aggaggcca 19

<210> 3056
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3056
uggccuccug cagaaguug 19

<210> 3057
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3057
aacuucugca ggaggccac 19

<210> 3058
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3058
guggccuccu gcagaaguu 19

<210> 3059
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3059
acuucugcag gaggccacu 19

<210> 3060
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3060
aguggccucc ugcagaagu 19

<210> 3061
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3061
cuucugcagg aggccacug 19

<210> 3062
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3062
caguggccuc cugcagaag 19

<210> 3063
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3063
uucugcagga ggccacugc 19

<210> 3064
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3064
gcaguggccu ccugcagaa 19

<210> 3065
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3065
ucugcaggag gccacugca 19

<210> 3066
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3066
ugcaguggcc uccugcaga 19

<210> 3067
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3067
cugcaggagg ccacugcau 19

<210> 3068
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3068
augcaguggc cuccugcag 19

<210> 3069
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3069
ugcaggaggc cacugcauu 19

<210> 3070
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3070

aaugcagugg ccuccugca 19

<210> 3071
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3071
gcaggaggcc acugcauuu 19

<210> 3072
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3072
aaaugcagug gccuccugc 19

<210> 3073
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3073
caggaggcca cugcauuuu 19

<210> 3074
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3074
aaaaugcagu ggccuccug 19

<210> 3075
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3075
aggaggccac ugcauuuug 19

<210> 3076
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3076
caaaaugcag uggccuccu 19

<210> 3077
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3077
ggaggccacu gcauuuuga 19

<210> 3078
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3078
ucaaaaugca guggccucc 19

<210> 3079
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3079
gaggccacug cauuuugaa 19

<210> 3080
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3080
uucaaaaugc aguggccuc 19

<210> 3081
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3081
aggccacugc auuuugaag 19

<210> 3082
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3082
cuucaaaaug caguggccu 19

<210> 3083
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3083
ggccacugca uuuugaagu 19

<210> 3084
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3084
acuucaaaau gcaguggcc 19

<210> 3085
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3085
gccacugcau uuugaagug 19

<210> 3086
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3086

cacuucaaaa ugcaguggc 19

<210> 3087
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3087
ccacugcauu uugaaguga 19

<210> 3088
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3088
ucacuucaaa augcagugg 19

<210> 3089
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3089
cacugcauuu ugaagugau 19

<210> 3090
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3090
aucacuucaa aaugcagug 19

<210> 3091
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3091
acugcauuuu gaagugaug 19

<210> 3092
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3092
caucacuuca aaaugcagu 19

<210> 3093
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3093
cugcauuuug aagugauga 19

<210> 3094
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3094
ucaucacuuc aaaaugcag 19

<210> 3095
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3095
ugcauuuuga agugaugag 19

<210> 3096
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3096
cucaucacuu caaaaugca 19

<210> 3097
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3097
gcauuuugaa gugaugagu 19

<210> 3098
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3098
acucaucacu ucaaaaugc 19

<210> 3099
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3099
cauuuugaag ugaugagug 19

<210> 3100
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3100
cacucaucac uucaaaaug 19

<210> 3101
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3101
auuuugaagu gaugaguga 19

<210> 3102
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3102

ucacucauca cuucaaaau 19

<210> 3103
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3103
uuuugaagug augagugaa 19

<210> 3104
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3104
uucacucauc acuucaaaa 19

<210> 3105
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3105
uugaagugau gagugaaag 19

<210> 3106
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3106
cuuucacuca ucacuucaa 19

<210> 3107
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3107
ugaagugaug agugaaaga 19

<210> 3108
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3108
ucuuucacuc aucacuuca 19

<210> 3109
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3109
gaagugauga gugaaagag 19

<210> 3110
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3110
cucuuucacu caucacuuc 19

<210> 3111
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3111
aagugaugag ugaaagaga 19

<210> 3112
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3112
ucucuuucac ucaucacuu 19

<210> 3113
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3113
agugaugagu gaaagagag 19

<210> 3114
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3114
cucucuuuca cucaucacu 19

<210> 3115
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3115
gugaugagug aaagagaga 19

<210> 3116
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3116
ucucucuuuc acucaucac 19

<210> 3117
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3117
ugaugaguga aagagagaa 19

<210> 3118
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3118

uucucucuuu cacucauca 19

<210> 3119
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3119
gaugagugaa agagagaag 19

<210> 3120
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3120
cuucucucuu ucacucauc 19

<210> 3121
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3121
augagugaaa gagagaagu 19

<210> 3122
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3122
acuucucucu uucacucau 19

<210> 3123
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3123
ugagugaaag agagaaguc 19

<210> 3124
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3124
gacuucucuc uuucacuca 19

<210> 3125
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3125
gagugaaaga gagaagucc 19

<210> 3126
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3126
ggacuucucu cuuucacuc 19

<210> 3127
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3127
agugaaagag agaaguccu 19

<210> 3128
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3128
aggacuucuc ucuuucacu 19

<210> 3129
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3129
gugaaagaga gaaguccua 19

<210> 3130
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3130
uaggacuucu cucuuucac 19

<210> 3131
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3131
ugaaagagag aaguccuau 19

<210> 3132
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3132
auaggacuuc ucucuuuca 19

<210> 3133
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3133
gaaagagaga aguccuauu 19

<210> 3134
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3134

aauaggacuu cucucuuuc 19

<210> 3135
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3135
aaagagagaa guccuauuu 19

<210> 3136
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3136
aaauaggacu ucucucuuu 19

<210> 3137
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3137
aagagagaag uccuauuuc 19

<210> 3138
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3138
gaaauaggac uucucucuu 19

<210> 3139
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3139
agagagaagu ccuauuucu 19

<210> 3140
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3140
agaaauagga cuucucucu 19

<210> 3141
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3141
gagagaaguc cuauuucuc 19

<210> 3142
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3142
gagaaauagg acuucucuc 19

<210> 3143
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3143
agagaagucc uauuucuca 19

<210> 3144
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3144
ugagaaauag gacuucucu 19

<210> 3145
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3145
gagaaguccu auuucucag 19

<210> 3146
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3146
cugagaaaua ggacuucuc 19

<210> 3147
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3147
agaaguccua uuucucagg 19

<210> 3148
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3148
ccugagaaau aggacuucu 19

<210> 3149
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3149
gaaguccuau uucucaggc 19

<210> 3150
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3150

gccugagaaa uaggacuuc 19

<210> 3151
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3151
aaguccuauu ucucaggcu 19

<210> 3152
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3152
agccugagaa auaggacuu 19

<210> 3153
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3153
aguccuauuu cucaggcuu 19

<210> 3154
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3154
aagccugaga aauaggacu 19

<210> 3155
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3155
guccuauuuc ucaggcuug 19

<210> 3156
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3156
caagccugag aaauaggac 19

<210> 3157
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3157
uccuauuucu caggcuuga 19

<210> 3158
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3158
ucaagccuga gaaauagga 19

<210> 3159
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3159
ccuauuucuc aggcuugag 19

<210> 3160
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3160
cucaagccug agaaauagg 19

<210> 3161
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3161
cuauuucuca ggcuugagc 19

<210> 3162
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3162
gcucaagccu gagaaauag 19

<210> 3163
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3163
uauuucucag gcuugagca 19

<210> 3164
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3164
ugcucaagcc ugagaaaua 19

<210> 3165
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3165
auuucucagg cuugagcaa 19

<210> 3166
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3166

uugcucaagc cugagaaau 19

<210> 3167
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3167
uuucucaggc uugagcaag 19

<210> 3168
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3168
cuugcucaag ccugagaaa 19

<210> 3169
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3169
uucucaggcu ugagcaagu 19

<210> 3170
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3170
acuugcucaa gccugagaa 19

<210> 3171
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3171
ucucaggcuu gagcaaguu 19

<210> 3172
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3172
aacuugcuca agccugaga 19

<210> 3173
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3173
cucaggcuug agcaaguug 19

<210> 3174
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3174
caacuugcuc aagccugag 19

<210> 3175
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3175
ucaggcuuga gcaaguugg 19

<210> 3176
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3176
ccaacuugcu caagccuga 19

<210> 3177
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3177
caggcuugag caaguuggu 19

<210> 3178
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3178
accaacuugc ucaagccug 19

<210> 3179
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3179
gcuugagcaa guugguauc 19

<210> 3180
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3180
gauaccaacu ugcucaagc 19

<210> 3181
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3181
uugagcaagu ugguaucug 19

<210> 3182
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3182

cagauaccaa cuugcucaa 19

<210> 3183
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3183
ugagcaaguu gguaucugc 19

<210> 3184
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3184
gcagauacca acuugcuca 19

<210> 3185
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3185
gagcaaguug guaucugcu 19

<210> 3186
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3186
agcagauacc aacuugcuc 19

<210> 3187
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3187
agcaaguugg uaucugcuc 19

<210> 3188
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3188
gagcagauac caacuugcu 19

<210> 3189
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3189
gcaaguuggu aucugcuca 19

<210> 3190
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3190
ugagcagaua ccaacuugc 19

<210> 3191
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3191
caaguuggua ucugcucag 19

<210> 3192
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3192
cugagcagau accaacuug 19

<210> 3193
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3193
aaguugguau cugcucagg 19

<210> 3194
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3194
ccugagcaga uaccaacuu 19

<210> 3195
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3195
aguugguauc ugcucaggc 19

<210> 3196
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3196
gccugagcag auaccaacu 19

<210> 3197
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3197
guugguaucu gcucaggcc 19

<210> 3198
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3198

ggccugagca gauaccaac 19

<210> 3199
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3199
uugguaucug cucaggccu 19

<210> 3200
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3200
aggccugagc agauaccaa 19

<210> 3201
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3201
ugguaucugc ucaggccug 19

<210> 3202
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3202
caggccugag cagauacca 19

<210> 3203
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3203
gguaucugcu caggccuga 19

<210> 3204
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3204
ucaggccuga gcagauacc 19

<210> 3205
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3205
guaucugcuc aggccugag 19

<210> 3206
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3206
cucaggccug agcagauac 19

<210> 3207
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3207
uaucugcuca ggccugagc 19

<210> 3208
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3208
gcucaggccu gagcagaua 19

<210> 3209
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3209
aucugcucag gccugagca 19

<210> 3210
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3210
ugcucaggcc ugagcagau 19

<210> 3211
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3211
ucugcucagg ccugagcau 19

<210> 3212
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3212
augcucaggc cugagcaga 19

<210> 3213
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3213
cugcucaggc cugagcaug 19

<210> 3214
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3214

caugcucagg ccugagcag 19

<210> 3215
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3215
ugcucaggcc ugagcauga 19

<210> 3216
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3216
ucaugcucag gccugagca 19

<210> 3217
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3217
gcucaggccu gagcaugac 19

<210> 3218
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3218
gucaugcuca ggccugagc 19

<210> 3219
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3219
cucaggccug agcaugacc 19

<210> 3220
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3220
ggucaugcuc aggccugag 19

<210> 3221
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3221
ucaggccuga gcaugaccu 19

<210> 3222
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3222
aggucaugcu caggccuga 19

<210> 3223
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3223
caggccugag caugaccuc 19

<210> 3224
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3224
gaggucaugc ucaggccug 19

<210> 3225
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3225
aggccugagc augaccuca 19

<210> 3226
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3226
ugaggucaug cucaggccu 19

<210> 3227
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3227
cacuuaaccc caggccauu 19

<210> 3228
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3228
aauggccugg gguuaagug 19

<210> 3229
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3229
acuuaacccc aggccauua 19

<210> 3230
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3230

uaauggccug ggguuaagu 19

<210> 3231
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3231
cuuaacccca ggccauuau 19

<210> 3232
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3232
auaauggccu gggguuaag 19

<210> 3233
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3233
uuaaccccag gccauuauc 19

<210> 3234
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3234
gauaauggcc ugggguuaa 19

<210> 3235
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3235
uaaccccagg ccauuauca 19

<210> 3236
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3236
ugauaauggc cuggggguua 19

<210> 3237
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3237
aaccccaggc cauuaucau 19

<210> 3238
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3238
augauaaugg ccuggggguu 19

<210> 3239
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3239
accccaggcc auuaucaua 19

<210> 3240
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3240
uaugauaaug gccuggggu 19

<210> 3241
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3241
cccaggccau uaucauauc 19

<210> 3242
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3242
gauaugauaa uggccuggg 19

<210> 3243
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3243
ccaggccauu aucauaucc 19

<210> 3244
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3244
ggauaugaua auggccugg 19

<210> 3245
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3245
caggccauua ucauaucca 19

<210> 3246
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3246

uggauaugau aauggccug 19

<210> 3247
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3247
aggccauuau cauauccag 19

<210> 3248
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3248
cuggauauga uaauggccu 19

<210> 3249
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3249
ggccauuauc auauccaga 19

<210> 3250
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3250
ucuggauaug auaauggcc 19

<210> 3251
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3251
gccauuauca uauccagau 19

<210> 3252
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3252
aucuggauau gauaauggc 19

<210> 3253
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3253
cuucagaguu gucuuuaua 19

<210> 3254
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3254
uauaaagaca acucugaag 19

<210> 3255
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3255
uucagaguug ucuuuauau 19

<210> 3256
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3256
auauaaagac aacucugaa 19

<210> 3257
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3257
ucagaguugu cuuuauaug 19

<210> 3258
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3258
cauauaaaga caacucuga 19

<210> 3259
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3259
agaguugucu uuauaugug 19

<210> 3260
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3260
cacauauaaa gacaacucu 19

<210> 3261
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3261
uugucuuuau augugaauu 19

<210> 3262
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3262

aauucacaua uaaagacaa 19

<210> 3263
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3263
ugucuuuaua ugugaauua 19

<210> 3264
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3264
uaauucacau auaaagaca 19

<210> 3265
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3265
gucuuuauau gugaauuaa 19

<210> 3266
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3266
uuaauucaca uauaaagac 19

<210> 3267
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3267
ucuuuauaug ugaauuaag 19

<210> 3268
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3268
cuuaauucac auauaaaga 19

<210> 3269
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3269
cuuuauaugu gaauuaagu 19

<210> 3270
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3270
acuuaauuca cauauaaag 19

<210> 3271
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3271
uuuauaugug aauuaaguu 19

<210> 3272
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3272
aacuuaauuc acauauaaa 19

<210> 3273
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3273
uuauauguga auuaaguua 19

<210> 3274
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3274
uaacuuaauu cacauauaa 19

<210> 3275
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3275
uauaugugaa uuaaguuau 19

<210> 3276
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3276
auaacuuaau ucacauaua 19

<210> 3277
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3277
auaugugaau uaaguuaua 19

<210> 3278
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3278

uauaacuuaa uucacauau 19

<210> 3279
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3279
uaugugaauu aaguuauau 19

<210> 3280
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3280
auauaacuua auucacaua 19

<210> 3281
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3281
augugaauua aguuauauu 19

<210> 3282
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3282
aauauaacuu aauucacau 19

<210> 3283
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3283
ugugaauuaa guuauauua 19

<210> 3284
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3284
uaauauaacu uaauucaca 19

<210> 3285
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3285
gugaauuaag uuauauuaa 19

<210> 3286
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3286
uuaauauaac uuaauucac 19

<210> 3287
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3287
ugaauuaagu uauauuaaa 19

<210> 3288
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3288
uuuaauauaa cuuaauuca 19

<210> 3289
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3289
gaauuaaguu auauuaaau 19

<210> 3290
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3290
auuuaauaua acuuaauuc 19

<210> 3291
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3291
aauuaaguua uauuaaauu 19

<210> 3292
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3292
aauuuaauau aacuuaauu 19

<210> 3293
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3293
auuaaguuau auuaaauuu 19

<210> 3294
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3294

aaauuuaaua uaacuuaau 19

<210> 3295
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3295
uuaaguuaua uuaaauuuu 19

<210> 3296
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3296
aaaauuuaau auaacuuaa 19

<210> 3297
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3297
uaaguuauau uaaauuuua 19

<210> 3298
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3298
uaaaauuuaa uauaacuua 19

<210> 3299
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3299
aaguuauauu aaauuuuaa 19

<210> 3300
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3300
uuaaaauuua auauaacuu 19

<210> 3301
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3301
aguuauauua aauuuuaau 19

<210> 3302
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3302
auuaaaauuu aauauaacu 19

<210> 3303
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3303
guuauauuaa auuuuaauc 19

<210> 3304
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3304
gauuaaaauu uaauauaac 19

<210> 3305
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3305
uauauuaaau uuuaaucua 19

<210> 3306
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3306
uagauuaaaa uuuaauaua 19

<210> 3307
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3307
auauuaaauu uuaaucuau 19

<210> 3308
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3308
auagauuaaa auuuaauau 19

<210> 3309
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3309
uauuaaauuu uaaucuaua 19

<210> 3310
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3310

uauagauuaa aauuuaaua 19

<210> 3311
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3311
auuaaauuuu aaucuauag 19

<210> 3312
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3312
cuauagauua aaauuuaau 19

<210> 3313
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3313
uuaaauuuua aucuauagu 19

<210> 3314
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3314
acuauagauu aaaauuuaa 19

<210> 3315
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3315
uaaauuuuaa ucuauagua 19

<210> 3316
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3316
uacuauagau uaaaauuua 19

<210> 3317
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3317
aaauuuuaau cuauaguaa 19

<210> 3318
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3318
uuacuauaga uuaaaauuu 19

<210> 3319
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3319
uuuuaaucua uaguaaaaa 19

<210> 3320
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3320
uuuuuacuau agauuaaaa 19

<210> 3321
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3321
uuuaaucuau aguaaaaac 19

<210> 3322
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3322
guuuuuacua uagauuaaa 19

<210> 3323
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3323
uuaaucuaua guaaaaaca 19

<210> 3324
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3324
uguuuuuacu auagauuaa 19

<210> 3325
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3325
uaaucuauag uaaaaacau 19

<210> 3326
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3326

auguuuuuac uauagauua 19

<210> 3327
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3327
aaucuauagu aaaaacaua 19

<210> 3328
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3328
uauguuuuua cuauagauu 19

<210> 3329
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3329
aucuauagua aaaacauag 19

<210> 3330
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3330
cuauguuuuu acuauagau 19

<210> 3331
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3331
ucuauaguaa aaacauagu 19

<210> 3332
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3332
acuauguuuu uacuauaga 19

<210> 3333
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3333
cuauaguaaa aacauaguc 19

<210> 3334
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3334
gacuauguuu uuacuauag 19

<210> 3335
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3335
uauaguaaaa acauagucc 19

<210> 3336
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3336
ggacuauguu uuuacuaua 19

<210> 3337
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3337
auaguaaaaa cauaguccu 19

<210> 3338
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3338
aggacuaugu uuuuacuau 19

<210> 3339
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3339
uaguaaaaac auaguccug 19

<210> 3340
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3340
caggacuaug uuuuuacua 19

<210> 3341
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3341
aguaaaaaca uaguccugg 19

<210> 3342
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3342

ccaggacuau guuuuuacu 19

<210> 3343
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3343
guaaaaacau aguccugga 19

<210> 3344
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3344
uccaggacua uguuuuuac 19

<210> 3345
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3345
uaaaaacaua guccuggaa 19

<210> 3346
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3346
uuccaggacu auguuuuua 19

<210> 3347
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3347
aaaaacauag uccuggaaa 19

<210> 3348
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3348
uuuccaggac uauguuuuu 19

<210> 3349
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3349
aaaacauagu ccuggaaau 19

<210> 3350
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3350
auuuccagga cuauguuuu 19

<210> 3351
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3351
aaacauaguc cuggaaaua 19

<210> 3352
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3352
uauuuccagg acuauguuu 19

<210> 3353
<211> 19
<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 3353
aacauagucc uggaaauaa 19

<210> 3354
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3354
uuauuuccag gacuauguu 19

<210> 3355
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3355
acauaguccu ggaaauaaa 19

<210> 3356
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3356
uuuauuucca ggacuaugu 19

<210> 3357
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3357
cauaguccug gaaauaaau 19

<210> 3358
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3358

auuuauuucc aggacuaug 19

<210> 3359
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3359
auaguccugg aaauaaauu 19

<210> 3360
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3360
aauuuauuuc caggacuau 19

<210> 3361
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3361
uaguccugga aauaaauuc 19

<210> 3362
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3362
gaauuuauuu ccaggacua 19

<210> 3363
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3363
guccuggaaa uaaauucuu 19

<210> 3364
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3364
aagaauuuau uuccaggac 19

<210> 3365
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3365
uccuggaaau aaauucuug 19

<210> 3366
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3366
caagaauuua uuuccagga 19

<210> 3367
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Péptido sintético"

<400> 3367
Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 3368
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Péptido sintético"

<400> 3368
Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro
1 5 10

<210> 3369
<211> 13
<212> PRT
<213> Virus de la inmunodeficiencia humana 1

<400> 3369
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1 5 10

<210> 3370
<211> 16
<212> PRT
<213> Drosophila sp.

<400> 3370
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 3371
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3371
caugccaaaa auggacauca u 21

<210> 3372
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3372
augaugucca uuuuuggcau gac 23

<210> 3373
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3373
auuuugaagu gaugagugaa a 21

<210> 3374
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3374
uuucacucau cacuucaaaa ugc 23

<210> 3375
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3375

aguuauauua aauuuuaauc u 21

<210> 3376
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3376
agauuaaaau uuaauauaac uua 23

<210> 3377
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3377
gcauuuugaa gugaugagug a 21

<210> 3378
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3378
ucacucauca cuucaaaaug cag 23

<210> 3379
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3379
gaacuaauga gcagacauaa c 21

<210> 3380
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3380
guuaugucug cucauuaguu cau 23

<210> 3381
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3381
aaugaccaca ccuaucgagu u 21

<210> 3382
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3382
aacucgauag gugguggucau ucu 23

<210> 3383
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3383
uaaauuuuaa ucuauaguaa a 21

<210> 3384
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3384
uuuacuauag auuaaaauuu aau 23

<210> 3385
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3385
uucaguauga ucguuucuuu g 21

<210> 3386

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3386
caaagaaacg aucauacuga aaa 23

<210> 3387
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3387
cacuuuucag uaugaucguu u 21

<210> 3388
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3388
aaacgaucau acugaaaagu gga 23

<210> 3389
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3389
aaaucuguuu ccacuuuuca g 21

<210> 3390
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3390
cugaaaagug gaaacagauu uug 23

<210> 3391
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3391
cauuugaaac uguccauuca a 21

<210> 3392
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3392
uugaauggac aguuucaaau gcc 23

<210> 3393
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3393
ccuaucgagu uuuuaaaacu g 21

<210> 3394
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3394
caguuuuaaa aacucgauag gug 23

<210> 3395
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3395
gaccagaaag agugucucau c 21

<210> 3396
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3396
gaugagacac ucuuucuggu cuu 23

<210> 3397
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3397
accagaaaga gugucucauc u 21

<210> 3398
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3398
agaugagaca cucuuucugg ucu 23

<210> 3399
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3399

acuaaugagc agacauaaca u 21

<210> 3400
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3400
auguuauguc ugcucauuag uuc 23

<210> 3401
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3401
uaguaaaaac auaguccugg a 21

<210> 3402
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3402
uccaggacua uguuuuuacu aua 23

<210> 3403
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3403
uauuucugga acuaguaaau u 21

<210> 3404
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3404
aauuuacuag uuccagaaau auu 23

<210> 3405
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3405
uucugcaaag ccagucuuga g 21

<210> 3406
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3406
cucaagacug gcuuugcaga aga 23

<210> 3407
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3407
gaggaaagag guugcugaaa c 21

<210> 3408
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3408
guuucagcaa ccucuuuccu cac 23

<210> 3409
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3409
gguacuagaa auauuucugg a 21

<210> 3410

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3410
uccagaaaua uuucuaguac cac 23

<210> 3411
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3411
gacaucaugc aaaagcaaag a 21

<210> 3412
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3412
ucuuugcuuu ugcaugaugu ccu 23

<210> 3413
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3413
aaauuuuaau cuauaguaaa a 21

<210> 3414
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3414
uuuuacuaua gauuaaaauu uaa 23

<210> 3415
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3415
caugauccaa gggauucgaa a 21

<210> 3416
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3416
uuucgaaucc cuuggaucau gga 23

<210> 3417
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3417
agaccagaaa gagugucuca u 21

<210> 3418
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3418
augagacacu cuuucugguc uuu 23

<210> 3419
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3419
auccugaaga gcgcugaggg a 21

<210> 3420
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3420
ucccucagcg cucuucagga ucc 23

<210> 3421
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3421
gucugugaug aacuaaugag c 21

<210> 3422
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3422
gcucauuagu ucaucacaga cuu 23

<210> 3423
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3423

cagaaagagu gucucaucuu c 21

<210> 3424
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3424
gaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 3425
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3425
acuuuucagu augaucguuu c 21

<210> 3426
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3426
gaaacgauca uacugaaaag ugg 23

<210> 3427
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3427
ucaugccaaa aauggacauc a 21

<210> 3428
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3428
ugauguccau uuuuggcaug acu 23

<210> 3429
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3429
aauauuucug gaacuaguaa a 21

<210> 3430
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3430
uuuacuaguu ccagaaauau uuc 23

<210> 3431
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3431
cuucuucaag auaacuugcc a 21

<210> 3432
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3432
uggcaaguua ucuugaagaa gau 23

<210> 3433
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3433
uuucaguaug aucguuucuu u 21

<210> 3434

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3434
aaagaaacga ucauacugaa aag 23

<210> 3435
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3435
cccagugugg uuagugugaa a 21

<210> 3436
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3436
uuucacacua accacacugg ggc 23

<210> 3437
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3437
gcugugagau uuacucugau u 21

<210> 3438
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3438
aaucagagua aaucucacag ccu 23

<210> 3439
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3439
aggcuugagc aaguugguau c 21

<210> 3440
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3440
gauaccaacu ugcucaagcc uga 23

<210> 3441
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3441
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 3442
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3442
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 3443
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3443
auuucuggaa cuaguaaauu c 21

<210> 3444
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3444
gaauuuacua guuccagaaa uau 23

<210> 3445
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3445
ugugaugugg cccaugaguu u 21

<210> 3446
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3446
aaacucaugg gccacaucac aca 23

<210> 3447
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3447

aagagagaag uccuauuucu c 21

<210> 3448
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3448
gagaaauagg acuucucucu uuc 23

<210> 3449
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3449
uggcagcaca gaugaaucag a 21

<210> 3450
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3450
ucugauucau cugugcugcc agg 23

<210> 3451
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3451
augaucguuu cuuugagaaa a 21

<210> 3452
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3452
uuuucucaaa gaaacgauca uac 23

<210> 3453
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3453
ucuggaacua guaaauucca u 21

<210> 3454
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3454
auggaauuua cuaguuccag aaa 23

<210> 3455
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3455
gcccauucuu aucccgagu 19

<210> 3456
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3456
acucgggaua agaaugggc 19

<210> 3457
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3457
ggaaccaugc cuccaugau 19

<210> 3458

<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3458
aucauggagg caugguucc 19

<210> 3459
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3459
uggagucugu gcggauccu 19

<210> 3460
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3460
aggauccgca cagacucca 19

<210> 3461
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3461
cacccacggg ugugguggga 19

<210> 3462
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3462
ucccacacac ccgugggug 19

<210> 3463
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3463
ggagucugug cggauccua 19

<210> 3464
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3464
uaggauccgc acagacucc 19

<210> 3465
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3465
caaaacugcc ccaagauga 19

<210> 3466
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3466
ucaucuuggg gcaguuuug 19

<210> 3467
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3467
gccuccauga uccaaggga 19

<210> 3468
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3468
ucccuuggau cauggaggc 19

<210> 3469
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3469
caucaucccu gugcggguu 19

<210> 3470
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3470
aacccgcaca gggaugaug 19

<210> 3471
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3471

acccacgggu gugugggga 19

<210> 3472
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3472
uccccacaca cccgugggu 19

<210> 3473
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3473
cacaucaucc cugugcgga 19

<210> 3474
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3474
uccgcacagg gaugaugug 19

<210> 3475
<211> 19
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3475
cagaaagagu gucucaucu 19

<210> 3476
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3476
agaugagaca cucuuucug 19

<210> 3477
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3477
ccuccaugau ccaagggau 19

<210> 3478
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3478
aucccuugga ucauggagg 19

<210> 3479
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3479
ugcccauucu uaucccgaa 19

<210> 3480
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3480
uucgggauaa gaaugggca 19

<210> 3481
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3481
cuucacccug gcuaagaua 19

<210> 3482

<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3482
uaucuuagcc agggugaag 19

<210> 3483
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3483
aucaucccug ugcggguua 19

<210> 3484
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3484
uaacccgcac agggaugau 19

<210> 3485
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3485
agaaagagug ucucaucuu 19

<210> 3486
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3486
aagaugagac acucuuucu 19

<210> 3487
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3487
cuccaugauc caagggauu 19

<210> 3488
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3488
aaucccuugg aucauggag 19

<210> 3489
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3489
ccauucuuau cccgaguca 19

<210> 3490
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3490
ugacucggga uaagaaugg 19

<210> 3491
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3491
cacccuggcu aagaugaua 19

<210> 3492
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3492
uaucaucuua gccagggug 19

<210> 3493
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3493
ucaucccugu gcggguuga 19

<210> 3494
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3494
ucaacccgca cagggauga 19

<210> 3495
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3495

aagagugucu caucuucuu 19

<210> 3496
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3496
aagaagauga gacacucuu 19

<210> 3497
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3497
gucaugccaa aaauggaca 19

<210> 3498
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3498
uguccauuuu uggcaugac 19

<210> 3499
<211> 19
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3499
cauucuuauc ccgagucca 19

<210> 3500
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3500
uggacucggg auaagaaug 19

<210> 3501
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3501
acccuggcua agaugauga 19

<210> 3502
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3502
ucaucaucuu agccagggu 19

<210> 3503
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3503
cucuucaccc uggcuaaga 19

<210> 3504
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3504
ucuuagccag ggugaagag 19

<210> 3505
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3505
augccaaaaa uggacauca 19

<210> 3506

<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3506
ugauguccau uuuuggcau 19

<210> 3507
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3507
ugccccaaga ugauggaau 19

<210> 3508
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3508
auuccaucau cuuggggca 19

<210> 3509
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3509
gaaccaugcc uccaugaua 19

<210> 3510
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3510
uaucauggag gcaugguuc 19

<210> 3511
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3511
ucuucacccu ggcuaagau 19

<210> 3512
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3512
aucuuagcca gggugaaga 19

<210> 3513
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3513
ugccaaaaau ggacaucau 19

<210> 3514
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3514
augaugucca uuuuuggca 19

<210> 3515
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3515
ccagaaagag ugucucaua 19

<210> 3516
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3516
uaugagacac ucuuucugg 19

<210> 3517
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3517
gaaacugucc auucaauga 19

<210> 3518
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3518
ucauugaaug gacaguuuc 19

<210> 3519
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3519

ucacccuggc uaagaugau 19

<210> 3520
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3520
aucaucuuag ccaggguga 19

<210> 3521
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3521
cccuggaguc ugugcggau 19

<210> 3522
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3522
auccgcacag acuccaggg 19

<210> 3523
<211> 19
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3523
gaaagagugu cucaucuua 19

<210> 3524
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3524
uaagaugaga cacucuuuc 19

<210> 3525
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3525
uggagcccug gagucugua 19

<210> 3526
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3526
uacagacucc agggcucca 19

<210> 3527
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3527
augaugucca uuuuuggcau gac 23

<210> 3528
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3528
auuuugaagu gaugagugaa a 21

<210> 3529
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3529
uuucacucau cacuucaaaa ugc 23

<210> 3530
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3530
aguuauauua aauuuuaauc u 21

<210> 3531
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3531
agauuaaaau uuaauauaac uua 23

<210> 3532
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3532
gcauuuugaa gugaugagug a 21

<210> 3533
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3533
ucacucauca cuucaaaaug cag 23

<210> 3534
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3534
gaacuaauga gcagacauaa c 21

<210> 3535
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3535
guuaugucug cucauuaguu cau 23

<210> 3536
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3536
aaugaccaca ccuaucgagu u 21

<210> 3537

<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3537
aacucgauag gugguggucau ucu 23

<210> 3538
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3538
uaaauuuuaa ucuauaguaa a 21

<210> 3539
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3539
uuuacuauag auuaaaauuu aau 23

<210> 3540
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3540
uucaguauga ucguuucuuu g 21

<210> 3541
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3541
caaagaaacg aucauacuga aaa 23

<210> 3542
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3542
cacuuuucag uaugaucguu u 21

<210> 3543
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3543
aaacgaucau acugaaaagu gga 23

<210> 3544
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3544
aaaucuguuu ccacuuuuca g 21

<210> 3545
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3545
cugaaaagug gaaacagauu uug 23

<210> 3546
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3546
cauuugaaac uguccauuca a 21

<210> 3547
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3547
uugaauggac aguuucaaau gcc 23

<210> 3548
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3548
ccuaucgagu uuuuaaaacu g 21

<210> 3549
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3549
caguuuuaaa aacucgauag gug 23

<210> 3550
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3550
gaccagaaag agugucucau c 21

<210> 3551
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3551
gaugagacac ucuuucuggu cuu 23

<210> 3552
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3552
accagaaaga gugucucauc u 21

<210> 3553

<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3553
agaugagaca cucuuucugg ucu 23

<210> 3554
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3554
acuaaugagc agacauaaca u 21

<210> 3555
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3555
auguuauguc ugcucauuag uuc 23

<210> 3556
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3556
uaguaaaaac auaguccugg a 21

<210> 3557
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3557
uccaggacua uguuuuuacu aua 23

<210> 3558
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3558
uauuucugga acuaguaaau u 21

<210> 3559
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3559
aauuuacuag uuccagaaau auu 23

<210> 3560
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3560
uucugcaaag ccagucuuga g 21

<210> 3561
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3561
cucaagacug gcuuugcaga aga 23

<210> 3562
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3562
gaggaaagag guugcugaaa c 21

<210> 3563
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3563
guuucagcaa ccucuuuccu cac 23

<210> 3564
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3564
gguacuagaa auauuucugg a 21

<210> 3565
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3565
uccagaaaua uuucuaguac cac 23

<210> 3566
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3566
gacaucaugc aaaagcaaag a 21

<210> 3567
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3567
ucuuugcuuu ugcaugaugu ccu 23

<210> 3568
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3568
aaauuuuaau cuauaguaaa a 21

<210> 3569

<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3569
uuuuacuaua gauuaaaauu uaa 23

<210> 3570
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3570
caugauccaa gggauucgaa a 21

<210> 3571
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3571
uuucgaaucc cuuggaucau gga 23

<210> 3572
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3572
agaccagaaa gagugucuca u 21

<210> 3573
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3573
augagacacu cuuucugguc uuu 23

<210> 3574
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3574
auccugaaga gcgcugaggg a 21

<210> 3575
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3575
ucccucagcg cucuucagga ucc 23

<210> 3576
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3576
gucugugaug aacuaaugag c 21

<210> 3577
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3577
gcucauuagu ucaucacaga cuu 23

<210> 3578
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3578
cagaaagagu gucucaucuu c 21

<210> 3579
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3579
gaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 3580
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3580
acuuuucagu augaucguuu c 21

<210> 3581
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3581
gaaacgauca uacugaaaag ugg 23

<210> 3582
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3582
ucaugccaaa aauggacauc a 21

<210> 3583
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3583
ugauguccau uuuuggcaug acu 23

<210> 3584
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3584
aauauuucug gaacuaguaa a 21

<210> 3585

<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3585
uuuacuaguu ccagaaauau uuc 23

<210> 3586
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3586
cuucuucaag auaacuugcc a 21

<210> 3587
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3587
uggcaaguua ucuugaagaa gau 23

<210> 3588
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3588
uuucaguaug aucguuucuu u 21

<210> 3589
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3589
aaagaaacga ucauacugaa aag 23

<210> 3590
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3590
cccagugugg uuagugugaa a 21

<210> 3591
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3591
uuucacacua accacacugg ggc 23

<210> 3592
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3592
gcugugagau uuacucugau u 21

<210> 3593
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3593
aaucagagua aaucucacag ccu 23

<210> 3594
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3594
aggcuugagc aaguugguau c 21

<210> 3595
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3595
gauaccaacu ugcucaagcc uga 23

<210> 3596
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3596
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 3597
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3597
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 3598
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3598
auuucuggaa cuaguaaauu c 21

<210> 3599
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3599
gaauuuacua guuccagaaa uau 23

<210> 3600
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3600
ugugaugugg cccaugaguu u 21

<210> 3601

<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3601
aaacucaugg gccacaucac aca 23

<210> 3602
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3602
aagagagaag uccuauuucu c 21

<210> 3603
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3603
gagaaauagg acuucucucu uuc 23

<210> 3604
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3604
uggcagcaca gaugaaucag a 21

<210> 3605
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3605
ucugauucau cugugcugcc agg 23

<210> 3606
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3606
augaucguuu cuuugagaaa a 21

<210> 3607
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3607
uuuucucaaa gaaacgauca uac 23

<210> 3608
<211> 21
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3608
ucuggaacua guaaauucca u 21

<210> 3609
<211> 23
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3609
auggaauuua cuaguuccag aaa 23

<210> 3610
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3610
gcccauucuu aucccgagu 19

<210> 3611
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3611
acucgggaua agaaugggc 19

<210> 3612
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3612
ggaaccaugc cuccaugau 19

<210> 3613
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3613
aucauggagg caugguucc 19

<210> 3614
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3614
uggagucugu gcggauccu 19

<210> 3615
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3615
aggauccgca cagacucca 19

<210> 3616
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3616
cacccacggg ugugguggga 19

<210> 3617

<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3617
ucccacacac ccgugggug 19

<210> 3618
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3618
ggagucugug cggauccua 19

<210> 3619
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3619
uaggauccgc acagacucc 19

<210> 3620
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3620
caaaacugcc ccaagauga 19

<210> 3621
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3621
ucaucuuggg gcaguuuug 19

<210> 3622
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3622
gccuccauga uccaaggga 19

<210> 3623
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3623
ucccuuggau cauggaggc 19

<210> 3624
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3624
caucaucccu gugcggguu 19

<210> 3625
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3625
aacccgcaca gggaugaug 19

<210> 3626
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3626
acccacgggu gugugggga 19

<210> 3627
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3627
uccccacaca cccgugggu 19

<210> 3628
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3628
cacaucaucc cugugcgga 19

<210> 3629
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3629
uccgcacagg gaugaugug 19

<210> 3630
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3630
cagaaagagu gucucaucu 19

<210> 3631
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3631
agaugagaca cucuuucug 19

<210> 3632
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3632
ccuccaugau ccaagggau 19

<210> 3633

<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3633
aucccuugga ucauggagg 19

<210> 3634
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3634
ugcccauucu uaucccgaa 19

<210> 3635
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3635
uucgggauaa gaaugggca 19

<210> 3636
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3636
cuucacccug gcuaagaua 19

<210> 3637
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3637
uaucuuagcc agggugaag 19

<210> 3638
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3638
aucaucccug ugcggguua 19

<210> 3639
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3639
uaacccgcac agggaugau 19

<210> 3640
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3640
agaaagagug ucucaucuu 19

<210> 3641
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3641
aagaugagac acucuuucu 19

<210> 3642
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3642
cuccaugauc caagggauu 19

<210> 3643
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3643
aaucccuugg aucauggag 19

<210> 3644
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3644
ccauucuuau cccgaguca 19

<210> 3645
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3645
ugacucggga uaagaaugg 19

<210> 3646
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3646
cacccuggcu aagaugaua 19

<210> 3647
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3647
uaucaucuua gccagggug 19

<210> 3648
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3648
ucaucccugu gcggguuga 19

<210> 3649

<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3649
ucaacccgca cagggauga 19

<210> 3650
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3650
aagagugucu caucuucuu 19

<210> 3651
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3651
aagaagauga gacacucuu 19

<210> 3652
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3652
gucaugccaa aaauggaca 19

<210> 3653
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3653
uguccauuuu uggcaugac 19

<210> 3654
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3654
cauucuuauc ccgagucca 19

<210> 3655
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3655
uggacucggg auaagaaug 19

<210> 3656
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3656
acccuggcua agaugauga 19

<210> 3657
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3657
ucaucaucuu agccagggu 19

<210> 3658
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3658
cucuucaccc uggcuaaga 19

<210> 3659
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3659
ucuuagccag ggugaagag 19

<210> 3660
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3660
augccaaaaa uggacauca 19

<210> 3661
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3661
ugauguccau uuuuggcau 19

<210> 3662
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3662
ugcccccaaga ugauggaau 19

<210> 3663
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3663
auuccaucau cuuggggca 19

<210> 3664
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3664
gaaccaugcc uccaugaua 19

<210> 3665

<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3665
uaucauggag gcaugguuc 19

<210> 3666
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3666
ucuucacccu ggcuaagau 19

<210> 3667
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3667
aucuuagcca gggugaaga 19

<210> 3668
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3668
ugccaaaaau ggacaucau 19

<210> 3669
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3669
augaugucca uuuuuggca 19

<210> 3670
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3670
ccagaaagag ugucucaua 19

<210> 3671
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3671
uaugagacac ucuuucugg 19

<210> 3672
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3672
gaaacugucc auucaauga 19

<210> 3673
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3673
ucauugaaug gacaguuuc 19

<210> 3674
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3674
ucacccuggc uaagaugau 19

<210> 3675
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3675
aucaucuuag ccaggguga 19

<210> 3676
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3676
cccuggaguc ugugcggau 19

<210> 3677
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3677
auccgcacag acuccaggg 19

<210> 3678
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3678
gaaagagugu cucaucuua 19

<210> 3679
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3679
uaagaugaga cacucuuuc 19

<210> 3680
<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3680
uggagcccug gagucugua 19

<210> 3681

<211> 19
<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3681
uacagacucc agggcucca 19

<210> 3682
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3682
cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 3683
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3683
ucgaaguacu cagcguaagt t 21

<210> 3684
<211> 21

<212> ARN
<213> Homo sapiens

<400> 3684
caugccaaaa auggacauca u 21

<210> 3685
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3685
caggcaaauc ucuguuguut t 21

<210> 3686
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3686
aacaacagag auuugccugt t 21

<210> 3687
<211> 21
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3687
gaaaaaaauu gaugagaaat t 21

<210> 3688
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3688
uuucucauca auuuuuuuct t 21

<210> 3689
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 3689
ggaaagaugc cgcacucuut t 21

<210> 3690
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3690
aagagugcgg caucuuucct t 21

<210> 3691
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3691
ugucucaucu ucuucaagat t 21

<210> 3692
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3692
ucuugaagaa gaugagacat t 21

<210> 3693
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3693
acaucuacgu gcaagcaaut t 21

<210> 3694
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3694
auugcuugca cguagaugut t 21

<210> 3695
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3695
uucucugauu gacaccguat t 21

<210> 3696
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3696
uacgguguca aucagagaat t 21

<210> 3697
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3697
gcugcuggcu ucaucuucat t 21

<210> 3698
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3698
ugaagaugaa gccagcagct t 21

<210> 3699
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3699
agcgcaacgu caaacucaut t 21

<210> 3700
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3700
augaguuuga cguugcgcut t 21

<210> 3701
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3701
uauuucugga acuaguaaat t 21

<210> 3702
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3702
uuuacuaguu ccagaaauat t 21

<210> 3703
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3703
gguuguguug gaggguacat t 21

<210> 3704
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3704

uguacccucc aacacaacct t 21

<210> 3705
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3705
gugucagucu ggugcaguat t 21

<210> 3706
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3706
uacugcacca gacugacact t 21

<210> 3707
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3707
cuuuguggcc aaugacucat t 21

<210> 3708
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3708
ugagucauug gccacaaagt t 21

<210> 3709
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3709
agaugcugcu aaaaacacat t 21

<210> 3710
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3710
uguguuuuua gcagcaucut t 21

<210> 3711
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3711
gagucaugcc aaaaauggat t 21

<210> 3712
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3712
uccauuuuug gcaugacuct t 21

<210> 3713
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3713
cugugcggau ccugaagagt t 21

<210> 3714
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3714
cucuucagga uccgcacagt t 21

<210> 3715
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3715
cacuuugaaa caacauggut t 21

<210> 3716
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3716
accauguugu uucaaagugt t 21

<210> 3717
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3717
aagugaugag ugaaagagat t 21

<210> 3718
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3718
ucucuuucac ucaucacuut t 21

<210> 3719
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3719
aucugcuagu cacauggaat t 21

<210> 3720
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3720
uuccauguga cuagcagaut t 21

<210> 3721
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3721
uggggcaggu gguacuagat t 21

<210> 3722
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3722
ucuaguacca ccugccccat t 21

<210> 3723
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3723
gcagaugacu auucagacut t 21

<210> 3724
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3724
agucugaaua gucaucugct t 21

<210> 3725

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3725
gccucauucc ucagcugagt t 21

<210> 3726
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3726
cucagcugag gaaugaggct t 21

<210> 3727
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3727
guaugaucgu uucuuugagt t 21

<210> 3728
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3728
cucaaagaaa cgaucauact t 21

<210> 3729
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3729
uauccagaug gucuucagat t 21

<210> 3730
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3730
ucugaagacc aucuggauat t 21

<210> 3731
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3731
uagugugaaa accgauggat t 21

<210> 3732
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3732
uccaucgguu uucacacuat t 21

<210> 3733
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3733
uccccauggc agaugacuat t 21

<210> 3734
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3734
uagucaucug ccauggggat t 21

<210> 3735
<211> 21
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3735
ccacugcagc aguacacuat t 21

<210> 3736
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3736
uaguguacug cugcaguggt t 21

<210> 3737
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 3737
cugugaaccg gcgagcacat t 21

<210> 3738
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3738
ugugcucgcc gguucacagt t 21

<210> 3739
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3739
gguccuaugc ugcuggcuut t 21

<210> 3740
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3740
aagccagcag cauaggacct t 21

<210> 3741
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3741
agccuuuggu uguguuggat t 21

<210> 3742
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3742
uccaacacaa ccaaaggcut t 21

<210> 3743
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3743
aauuccaugu ggacuuagat t 21

<210> 3744
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3744
ucuaagucca cauggaauut t 21

<210> 3745
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3745
ccagggcacu gcaagcaaat t 21

<210> 3746
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3746
uuugcuugca gugcccuggt t 21

<210> 3747
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3747
cuuuucagua ugaucguuut t 21

<210> 3748
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3748
aaacgaucau acugaaaagt t 21

<210> 3749
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3749
gaaucagaga ggcagcagut t 21

<210> 3750
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3750
acugcugccu cucugauuct t 21

<210> 3751
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3751
gcaaagaucu gaccccucat t 21

<210> 3752
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3752

ugaggggguca gaucuuugct t 21

<210> 3753
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3753
ggagaagagc uccuacggat t 21

<210> 3754
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3754
uccguaggag cucuucucct t 21

<210> 3755
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3755
ccaugaguuu ggagcaauct t 21

<210> 3756
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3756
gauugcucca aacucauggt t 21

<210> 3757
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3757
cuuugagaaa aaaauugaut t 21

<210> 3758
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3758
aucaauuuuu uucucaaagt t 21

<210> 3759
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3759
ugagcagaca uaacaucuat t 21

<210> 3760
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3760
uagauguuau gucugcucat t 21

<210> 3761
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3761
cgugcaagca aucaauuact t 21

<210> 3762
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3762
guaauugauu gcuugcacgt t 21

<210> 3763
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3763
aaagcaaaga ccagaaagat t 21

<210> 3764
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3764
ucuuucuggu cuuugcuuut t 21

<210> 3765
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3765
ggaugugcag gaaaugaaut t 21

<210> 3766
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3766
auucauuucc ugcacaucct t 21

<210> 3767
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3767
cagcauacuu ccugaacaut t 21

<210> 3768
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3768
auguucagga aguaugcugt t 21

<210> 3769
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3769
gcagcacaga ugaaucagat t 21

<210> 3770
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3770
ucugauucau cugugcugct t 21

<210> 3771
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3771
ucuguuguuc uaugcccaat t 21

<210> 3772
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3772
uugggcauag aacaacagat t 21

<210> 3773

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3773
ugagacagau gcuaauggat t 21

<210> 3774
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3774
uccauuagca ucugucucat t 21

<210> 3775
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3775
gccaaugacu caacccucut t 21

<210> 3776
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3776
agaggguuga gucauuggct t 21

<210> 3777
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3777
gagugcaacu ucugcaggat t 21

<210> 3778
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3778
uccugcagaa guugcacuct t 21

<210> 3779
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3779
gugaaagaga gaaguccuat t 21

<210> 3780
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3780
uaggacuucu cucuuucact t 21

<210> 3781
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3781
uaacuugcca aaaucuguut t 21

<210> 3782
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3782
aacagauuuu ggcaaguuat t 21

<210> 3783
<211> 21
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3783
aagccagucu ugagcuucat t 21

<210> 3784
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3784
ugaagcucaa gacuggcuut t 21

<210> 3785
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 3785
cacuuuucag uaugaucgut t 21

<210> 3786
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3786
acgaucauac ugaaaagugt t 21

<210> 3787
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3787
gcagcagugu cuucugcaat t 21

<210> 3788
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3788
uugcagaaga cacugcugct t 21

<210> 3789
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3789
uccugaacau ggagagugut t 21

<210> 3790
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3790
acacucucca uguucaggat t 21

<210> 3791
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3791
auuucuggaa cacuuggcat t 21

<210> 3792
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3792
ugccaagugu uccagaaaut t 21

<210> 3793
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3793
caguacacua ccaacagaut t 21

<210> 3794
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3794
aucuguuggu aguguacugt t 21

<210> 3795
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3795
gcaugaccuc aauuauuuct t 21

<210> 3796
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3796
gaaauaauug aggucaugct t 21

<210> 3797
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3797
agaacugcug caaagaucut t 21

<210> 3798
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3798
agaucuuugc agcaguucut t 21

<210> 3799
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3799
cacccagau gaugaacuat t 21

<210> 3800
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3800

uaguucauca ucuggggugt t 21

<210> 3801
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3801
gauccaaggg auucgaaact t 21

<210> 3802
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3802
guuucgaauc ccuuggauct t 21

<210> 3803
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3803
cucaucacca aaaagcaagt t 21

<210> 3804
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3804
cuugcuuuuu ggugaugagt t 21

<210> 3805
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3805
acaacauggu gcuggggcat t 21

<210> 3806
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3806
ugccccagca ccauguugut t 21

<210> 3807
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3807
gaucguuucu uugagaaaat t 21

<210> 3808
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3808
uuuucucaaa gaaacgauct t 21

<210> 3809
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3809
cagcacgagu ucucugauut t 21

<210> 3810
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3810
aaucagagaa cucgugcugt t 21

<210> 3811
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3811
aaugauguca gccaccucat t 21

<210> 3812
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3812
ugagguggcu gacaucauut t 21

<210> 3813
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3813
aguuauggac acuuugaaat t 21

<210> 3814
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3814
uuucaaagug uccauaacut t 21

<210> 3815
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3815
gaugaugaac uacuuccuut t 21

<210> 3816
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3816
aaggaaguag uucaucauct t 21

<210> 3817
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3817
gcaggaaaug aaugccgugt t 21

<210> 3818
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3818
cacggcauuc auuuccugct t 21

<210> 3819
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3819
ucuucaagau aacuugccat t 21

<210> 3820
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3820
uggcaaguua ucuugaagat t 21

<210> 3821

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3821
cgauggaggg gaucccagut t 21

<210> 3822
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3822
acugggaucc ccuccaucgt t 21

<210> 3823
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3823
ccaaaaagca agugucagut t 21

<210> 3824
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3824
acugacacuu gcuuuuuggt t 21

<210> 3825
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3825
gauuggggau cgggauggat t 21

<210> 3826
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3826
uccaucccga uccccaauct t 21

<210> 3827
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3827
cccuggaguc ugugcggaut t 21

<210> 3828
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3828
auccgcacag acuccagggt t 21

<210> 3829
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3829
guugucuuua uaugugaaut t 21

<210> 3830
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3830
auucacauau aaagacaact t 21

<210> 3831
<211> 21
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3831
cgggcauugu ccacugcagt t 21

<210> 3832
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3832
cugcagugga caaugcccgt t 21

<210> 3833
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 3833
uauucagacu cccucaucat t 21

<210> 3834
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3834
ugaugaggga gucugaauat t 21

<210> 3835
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3835
cacugcauuu ugaagugaut t 21

<210> 3836
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3836
aucacuucaa aaugcagugt t 21

<210> 3837
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3837
ccagaaagag ugucucauct t 21

<210> 3838
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3838
gaugagacac ucuuucuggt t 21

<210> 3839
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3839
aggcggaggg auuggggaut t 21

<210> 3840
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3840
aucccaauc ccuccgccut t 21

<210> 3841
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3841
agaccuccau gggaaagaut t 21

<210> 3842
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3842
aucuuuccca uggaggucut t 21

<210> 3843
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3843
gcaggaggcc acugcauuut t 21

<210> 3844
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3844
aaaugcagug gccuccugct t 21

<210> 3845
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3845
aucuguuucc acuuuucagt t 21

<210> 3846
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3846
cugaaaagug gaaacagaut t 21

<210> 3847
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3847
agagaagucc uauuucucat t 21

<210> 3848
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3848

ugagaaauag gacuucucut t 21

<210> 3849
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3849
gucuucagag uugucuuuat t 21

<210> 3850
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3850
uaaagacaac ucugaagact t 21

<210> 3851
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3851
ggcuggaacu gaagccucat t 21

<210> 3852
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3852
ugaggcuuca guuccagcct t 21

<210> 3853
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3853
gccauuauca uauccagaut t 21

<210> 3854
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3854
aucuggauau gauaauggct t 21

<210> 3855
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3855
agcaggcccc agugugguut t 21

<210> 3856
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3856
aaccacacug gggccugcut t 21

<210> 3857
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3857
ucagcugagu gcaacuucut t 21

<210> 3858
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3858
agaaguugca cucagcugat t 21

<210> 3859
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3859
gagcacacau cuuccccaut t 21

<210> 3860
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3860
auggggaaga ugugugcuct t 21

<210> 3861
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3861
acuuccagga caucaugcat t 21

<210> 3862
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3862
ugcaugaugu ccuggaagut t 21

<210> 3863
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3863
ccuaucgagu uuuuaaaact t 21

<210> 3864
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3864
guuuuaaaaa cucgauaggt t 21

<210> 3865
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3865
cuuccuugag aaucugcuat t 21

<210> 3866
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3866
uagcagauuc ucaaggaagt t 21

<210> 3867
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3867
accaacagau caaagaaact t 21

<210> 3868
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3868
guuucuuuga ucuguuggut t 21

<210> 3869

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3869
uaaccccagg ccauuaucat t 21

<210> 3870
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3870
ugauaauggc cuggggguat t 21

<210> 3871
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3871
ccaugccucc augauccaat t 21

<210> 3872
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3872
uuggaucaug gaggcauggt t 21

<210> 3873
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3873
ugaugaacua augagcagat t 21

<210> 3874
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3874
ucugcucauu aguucaucat t 21

<210> 3875
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3875
ccugaagagc gcugagggat t 21

<210> 3876
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3876
ucccucagcg cucuucaggt t 21

<210> 3877
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3877
aacacuuggc aaagccuuut t 21

<210> 3878
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3878
aaaggcuuug ccaaguguut t 21

<210> 3879
<211> 21
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3879
ucugcagaaa gcaggcaaat t 21

<210> 3880
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3880
uuugccugcu uucugcagat t 21

<210> 3881
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 3881
ccggccuccc uguuguccat t 21

<210> 3882
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3882
uggacaacag ggaggccggt t 21

<210> 3883
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3883
caucaucccu gugcggguut t 21

<210> 3884
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3884
aacccgcaca gggaugaugt t 21

<210> 3885
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3885
ugugcggguu gcagaugcut t 21

<210> 3886
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3886
agcaucugca acccgcacat t 21

<210> 3887
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3887
ggaaagaggu ugcugaaact t 21

<210> 3888
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3888
guuucagcaa ccucuuucct t 21

<210> 3889
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3889
agguccacgc agugggggcut t 21

<210> 3890
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3890
agcccacug cguggaccut t 21

<210> 3891
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3891
ugccgugagg aaagagguut t 21

<210> 3892
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3892
aaccucuuuc cucacggcat t 21

<210> 3893
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3893
gcuaauggau gccggccuct t 21

<210> 3894
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3894
gaggccggca uccauuagct t 21

<210> 3895
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3895
gaagcaagug gggcuggaat t 21

<210> 3896
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3896

uuccagcccc acuugcuuct t 21

<210> 3897
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3897
caucuuccgc cacaaugaut t 21

<210> 3898
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3898
aucauugugg cggaagaugt t 21

<210> 3899
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3899
auuucucagg cuugagcaat t 21

<210> 3900
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3900
uugcucaagc cugagaaaut t 21

<210> 3901
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3901
cccgaguccc ccaggccuut t 21

<210> 3902
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3902
aaggccuggg ggacucgggt t 21

<210> 3903
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3903
caagcaaaug cccuuuccut t 21

<210> 3904
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3904
aggaaagggc auuugcuugt t 21

<210> 3905
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3905
ccccucaguc cccaagauut t 21

<210> 3906
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3906
aaucuugggg acugaggggt t 21

<210> 3907
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3907
cuacggugcc ccggggagat t 21

<210> 3908
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3908
ucuccccggg gcaccguagt t 21

<210> 3909
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3909
aaaacugccc caagaugaut t 21

<210> 3910
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3910
aucaucuugg ggcaguuuut t 21

<210> 3911
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3911
acaaaacugc uaaggccaat t 21

<210> 3912
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3912
uuggccuuag caguuuugut t 21

<210> 3913
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3913
gauucuggga accaugccut t 21

<210> 3914
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3914
aggcaugguu cccagaauct t 21

<210> 3915
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3915
ccagauggca cacagcuuct t 21

<210> 3916
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3916
gaagcugugu gccaucuggt t 21

<210> 3917

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3917
agggauucga aacagccgat t 21

<210> 3918
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3918
ucggcuguuu cgaaucccut t 21

<210> 3919
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3919
cucugcaguc cucagcgcat t 21

<210> 3920
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3920
ugcgcugagg acugcagagt t 21

<210> 3921
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3921
ccgccgccuc ugcaguccut t 21

<210> 3922
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3922
aggacugcag aggcggcggt t 21

<210> 3923
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3923
cuggcuggag cccuggagut t 21

<210> 3924
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3924
acuccagggc uccagccagt t 21

<210> 3925
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3925
gacaucaugc aaaagcaaat t 21

<210> 3926
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3926
uuugcuuuug caugauguct t 21

<210> 3927
<211> 21
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3927
gcuugagcaa guugguauct t 21

<210> 3928
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3928
gauaccaacu ugcucaagct t 21

<210> 3929
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 3929
caggcuguga gauuuacuct t 21

<210> 3930
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3930
gaguaaaucu cacagccugt t 21

<210> 3931
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3931
agagcugugu gauguggcct t 21

<210> 3932
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3932
ggccacauca cacagcucut t 21

<210> 3933
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3933
ggagcuggca gaccuccaut t 21

<210> 3934
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3934
auggaggucu gccagcucct t 21

<210> 3935
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3935
aucccagugg acugcugaat t 21

<210> 3936
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3936
uucagcaguc cacugggaut t 21

<210> 3937
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3937
gucaaacuca ugagacagat t 21

<210> 3938
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3938
ucugucucau gaguuugact t 21

<210> 3939
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3939
cuuuccuggc agcacagaut t 21

<210> 3940
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3940
aucugugcug ccaggaaagt t 21

<210> 3941
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3941
cccuccggcc agugagaaat t 21

<210> 3942
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3942
uuucucacug gccggagggt t 21

<210> 3943
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3943
cuaccuagga augagucgct t 21

<210> 3944
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3944

gcgacucauu ccuagguagt t 21

<210> 3945
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3945
cccaagauug uggcauuugt t 21

<210> 3946
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3946
caaaugccac aaucuugggt t 21

<210> 3947
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3947
gagcaaucac cuucguggat t 21

<210> 3948
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3948
uccacgaagg ugauugcuct t 21

<210> 3949
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3949
ugcccauucu uaucccgagt t 21

<210> 3950
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3950
cucgggauaa gaaugggcat t 21

<210> 3951
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3951
aaggccaagg uccaacagat t 21

<210> 3952
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3952
ucuguuggac cuuggccuut t 21

<210> 3953
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3953
cacacagcuu ccgucuggat t 21

<210> 3954
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3954
uccagacgga agcugugugt t 21

<210> 3955
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3955
uuauggggcu cgaggcggat t 21

<210> 3956
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3956
uccgccucga gccccauaat t 21

<210> 3957
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3957
ugucuucugc aaagccagut t 21

<210> 3958
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3958
acuggcuuug cagaagacat t 21

<210> 3959
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3959
aggccugagc augaccucat t 21

<210> 3960
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3960
ugaggucaug cucaggccut t 21

<210> 3961
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3961
augugaauua aguuauauut t 21

<210> 3962
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3962
aauauaacuu aauucacaut t 21

<210> 3963
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3963
acugcugaag aacuuccagt t 21

<210> 3964
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3964
cuggaaguuc uucagcagut t 21

<210> 3965

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3965
ugagaaagac aaaacugcut t 21

<210> 3966
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3966
agcaguuuug ucuuucucat t 21

<210> 3967
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3967
ucagccaccu cagagaacut t 21

<210> 3968
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3968
aguucucuga gguggcugat t 21

<210> 3969
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3969
ggcaacgagc guuucguuut t 21

<210> 3970
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3970
aaacgaaacg cucguugcct t 21

<210> 3971
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3971
ccugauggau cccagcagat t 21

<210> 3972
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3972
ucugcuggga uccaucaggt t 21

<210> 3973
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3973
ugugcccacu ggaagagcut t 21

<210> 3974
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3974
agcucuucca gugggcacat t 21

<210> 3975
<211> 21
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3975
ccacaggagc cagcauacut t 21

<210> 3976
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3976
aguaugcugg cuccuguggt t 21

<210> 3977
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 3977
gugguacuag aaauauuuct t 21

<210> 3978
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3978
gaaauauuuc uaguaccact t 21

<210> 3979
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 3979
uucgccgcug cccauucuut t 21

<210> 3980
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3980
aagaaugggc agcggcgaat t 21

<210> 3981
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3981
ccgccagcac cagcgcaact t 21

<210> 3982
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3982
guugcgcugg ugcuggcggt t 21

<210> 3983
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3983
cgcugaggga cgggugcuut t 21

<210> 3984
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3984
aagcacccgu cccucagcgt t 21

<210> 3985
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3985
uggacuucuc gacuugagut t 21

<210> 3986
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3986
acucaagucg agaaguccat t 21

<210> 3987
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3987
aaagaaaccc cuccggccat t 21

<210> 3988
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3988
uggccggagg gguuucuuut t 21

<210> 3989
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3989
uugacaccgu acgguccuat t 21

<210> 3990
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3990
uaggaccgua cggugucaat t 21

<210> 3991
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3991
cccucuucac ccuggcuaat t 21

<210> 3992
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3992

uuagccaggg ugaagagggt t 21

<210> 3993
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3993
cccccaggcc uuucugcagt t 21

<210> 3994
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3994
cugcagaaag gccuggggt t 21

<210> 3995
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3995
augcccaaaa cugccccaat t 21

<210> 3996
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3996
uuggggcagu uuugggcaut t 21

<210> 3997
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3997
cuugagugcc cgccuccuut t 21

<210> 3998
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3998
aaggaggcgg gcacucaagt t 21

<210> 3999
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 3999
ggguacaucg ccagcacgat t 21

<210> 4000
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4000
ucgugcuggc gauguaccct t 21

<210> 4001
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4001
gugugggca guuauggact t 21

<210> 4002
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4002
guccauaacu gccccacact t 21

<210> 4003
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4003
acauaguccu ggaaauaaat t 21

<210> 4004
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4004
uuuauuucca ggacuaugut t 21

<210> 4005
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4005
aucccagcag aguccagaut t 21

<210> 4006
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4006
aucuggacuc ugcugggaut t 21

<210> 4007
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4007
cuagauucuu uccacaggat t 21

<210> 4008
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4008
uccuguggaa agaaucuagt t 21

<210> 4009
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4009
uuguuuuccu cgugcuuugt t 21

<210> 4010
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4010
caaagcacga ggaaaacaat t 21

<210> 4011
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4011
ccuccuucgc cgccgccuct t 21

<210> 4012
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4012
gaggcggcgg cgaaggaggt t 21

<210> 4013

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4013
ugaggcugcu cccggacaat t 21

<210> 4014
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4014
uuguccggga gcagccucat t 21

<210> 4015
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4015
ccaacagacu ccugauggat t 21

<210> 4016
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4016
uccaucagga gucuguuggt t 21

<210> 4017
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4017
ucacauggaa gcaagugggt t 21

<210> 4018
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4018
cccacuugcu uccaugugat t 21

<210> 4019
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4019
cauucaaugg auggggcggt t 21

<210> 4020
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4020
ccgccccauc cauugaaugt t 21

<210> 4021
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4021
aggaaugagu cgccacccat t 21

<210> 4022
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4022
uggguggcga cucauuccut t 21

<210> 4023
<211> 21
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4023
uggacuuaga gcgggagcut t 21

<210> 4024
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4024
agcucccgcu cuaaguccat t 21

<210> 4025
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4025
cuaaaaacac agaagucugt t 21

<210> 4026
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4026
cagacuucug uguuuuuagt t 21

<210> 4027
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4027
cccucaccac acaccccagt t 21

<210> 4028
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4028
cuggggugug uggugagggt t 21

<210> 4029
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4029
aauccuugcu ucagggacut t 21

<210> 4030
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4030
aguccccugaa gcaaggauut t 21

<210> 4031
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4031
uuguggcauu ugaaacugut t 21

<210> 4032
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4032
acaguuucaa augccacaat t 21

<210> 4033
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4033
ucaauuaccc uacggugcct t 21

<210> 4034
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4034
ggcaccguag gguaauugat t 21

<210> 4035
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4035
caagccagcc ccucgggcat t 21

<210> 4036
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4036
ugcccgaggg gcuggcuugt t 21

<210> 4037
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4037
gagucuuccc ugccuggaut t 21

<210> 4038
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4038
auccaggcag ggaagacuct t 21

<210> 4039
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4039
uggagagugu uguucgccgt t 21

<210> 4040
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4040

cggcgaacaa cacucuccat t 21

<210> 4041
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4041
accccuugcc ugccacaagt t 21

<210> 4042
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4042
cuuguggcag gcaaggggut t 21

<210> 4043
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4043
cuggauggau gaguggcuut t 21

<210> 4044
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4044
aagccacuca uccauccagt t 21

<210> 4045
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4045
caagaugaug gaaguugggt t 21

<210> 4046
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4046
cccaacuucc aucaucuugt t 21

<210> 4047
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4047
uuucguuugg acuucucgat t 21

<210> 4048
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4048
ucgagaaguc caaacgaaat t 21

<210> 4049
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4049
ucaucuucac caccucucut t 21

<210> 4050
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4050
agagaggugg ugaagaugat t 21

<210> 4051
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4051
ugcccaguuc uucccgcugt t 21

<210> 4052
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4052
cagcgggaag aacugggcat t 21

<210> 4053
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4053
aaaaauggac aucauuucut t 21

<210> 4054
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4054
agaaaugaug uccauuuuut t 21

<210> 4055
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4055
cuugagcuuc aggaggaugt t 21

<210> 4056
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4056
cauccuccug aagcucaagt t 21

<210> 4057
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4057
ccucucugcc acccaugcut t 21

<210> 4058
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4058
agcaugggug gcagagaggt t 21

<210> 4059
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4059
aaagucagga ucccuaagat t 21

<210> 4060
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4060
ucuuagggau ccugacuuut t 21

<210> 4061

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4061
cgaccacgga ggaauccuut t 21

<210> 4062
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4062
aaggauuccu ccguggucgt t 21

<210> 4063
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4063
uuccgucugg acaccccuut t 21

<210> 4064
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4064
aagggguguc cagacggaat t 21

<210> 4065
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4065
ccacccaugc ugcuggcugt t 21

<210> 4066
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4066
cagccagcag caugggguggt t 21

<210> 4067
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4067
ugagaaaaag aaugaccact t 21

<210> 4068
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4068
guggucauuc uuuuucucat t 21

<210> 4069
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4069
uaagaugaug ccaggcugut t 21

<210> 4070
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4070
acagccuggc aucaucuuat t 21

<210> 4071
<211> 21
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4071
aguuauauua aauuuuaaut t 21

<210> 4072
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4072
auuaaaauuu aauauaacut t 21

<210> 4073
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4073
ucuucccgcu gugggacat t 21

<210> 4074
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4074
ugucccaca gcgggaagat t 21

<210> 4075
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4075
ugccacaagc cagggcacut t 21

<210> 4076
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4076
agugcccugg cuuguggcat t 21

<210> 4077
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4077
agcgcaguua ugcccaguut t 21

<210> 4078
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4078
aacugggcau aacugcgcut t 21

<210> 4079
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4079
ggaccaggag aaagucaggt t 21

<210> 4080
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4080
ccugacuuuc uccuggucct t 21

<210> 4081
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4081
uguccacugc cccagccact t 21

<210> 4082
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4082
guggcugggg caguggacat t 21

<210> 4083
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4083
aucgcggccu gaggcugcut t 21

<210> 4084
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4084
agcagccuca ggccgcgaut t 21

<210> 4085
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4085
ggggaugugg ggaccaggat t 21

<210> 4086
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4086
uccuggcccc cacaucccct t 21

<210> 4087
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4087
cuggaaauaa auucuugcut t 21

<210> 4088
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4088

agcaagaauu uauuuccagt t 21

<210> 4089
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4089
uugaaacugu ccauucaaut t 21

<210> 4090
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4090
auugaaugga caguuucaat t 21

<210> 4091
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4091
guggggacac gaccacggat t 21

<210> 4092
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4092
uccguggucg ugucccccact t 21

<210> 4093
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4093
cgcagugggg cuuuaugggt t 21

<210> 4094
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4094
cccauaaagc cccacugcgt t 21

<210> 4095
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4095
uugucuuuau augugaauut t 21

<210> 4096
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4096
aauucacaua uaaagacaat t 21

<210> 4097
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4097
ucacccuggc uaagaugaut t 21

<210> 4098
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4098
aucaucuuag ccagggugat t 21

<210> 4099
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4099
guaucugcuc aggccugagt t 21

<210> 4100
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4100
cucaggccug agcagauact t 21

<210> 4101
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4101
augaguggcu ucuucuccat t 21

<210> 4102
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4102
uggagaagaa gccacucaut t 21

<210> 4103
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4103
gaaguugggg ccaagccagt t 21

<210> 4104
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4104
cuggcuuggc cccaacuuct t 21

<210> 4105
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4105
ucagggacuc gggacccugt t 21

<210> 4106
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4106
caggguccg agucccugat t 21

<210> 4107
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4107
uccuacggau ugcccccact t 21

<210> 4108
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4108
gugggggcaa uccguaggat t 21

<210> 4109

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4109
uuacucugau ucugggaact t 21

<210> 4110
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4110
guucccagaa ucagaguaat t 21

<210> 4111
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4111
aucccuaaga gucuucccut t 21

<210> 4112
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4112
agggaagacu cuuagggaut t 21

<210> 4113
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4113
ugccaaagua caucuuccgt t 21

<210> 4114
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4114
cggaagaugu acuuuggcat t 21

<210> 4115
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4115
uccucggguu uaggggaugt t 21

<210> 4116
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4116
caucccccuaa acccgaggat t 21

<210> 4117
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4117
ugcugaaacc ucagcaggct t 21

<210> 4118
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4118
gccugcugag guuucagcat t 21

<210> 4119
<211> 21
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4119
ccacccacgg gugugugggt t 21

<210> 4120
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4120
cccacacacc cguggguggt t 21

<210> 4121
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4121
uggugcagua augacuacct t 21

<210> 4122
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4122
gguagucauu acugcaccat t 21

<210> 4123
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4123
uucuccaccu agauucuuut t 21

<210> 4124
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4124
aaagaaucua gguggagaat t 21

<210> 4125
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4125
uaaggcgccg gcgaucgcgt t 21

<210> 4126
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4126
cgcgaucgcc ggcgccuuat t 21

<210> 4127
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4127
uggaacuagu aaauuccaut t 21

<210> 4128
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4128
auggaauuua cuaguuccat t 21

<210> 4129
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4129
ggacccugcu ggaccccuut t 21

<210> 4130
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4130
aaggggucca gcagggucct t 21

<210> 4131
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4131
ucaauuauuu cacuuaacct t 21

<210> 4132
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4132
gguuaaguga aauaauugat t 21

<210> 4133
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4133
cccggacaag ggcaacgagt t 21

<210> 4134
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4134
cucguugccc uuguccgggt t 21

<210> 4135
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4135
uuuuaaaacu gugaaccggt t 21

<210> 4136
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4136

ccgguucaca guuuuaaaat t 21

<210> 4137
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4137
gugcuucgcc gccagcacct t 21

<210> 4138
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4138
ggugcuggcg gcgaagcact t 21

<210> 4139
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4139
uggaccccuu ccucggguut t 21

<210> 4140
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4140
aacccgagga agggguccat t 21

<210> 4141
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4141
cuguauauua aggcgccggt t 21

<210> 4142
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4142
ccggcgccuu aauauacagt t 21

<210> 4143
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4143
uugcccccac cccucaccat t 21

<210> 4144
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4144
uggugagggg ugggggcaat t 21

<210> 4145
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4145
auggggcggu gugcccacut t 21

<210> 4146
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4146
agugggcaca ccgccccaut t 21

<210> 4147
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4147
cuauaguaaa aacauaguct t 21

<210> 4148
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4148
gacuauguuu uuacuauagt t 21

<210> 4149
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4149
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4150
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4150
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4151
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4151
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4152
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4152
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4153

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4153
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4154
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4154
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4155
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4155
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4156
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4156
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4157
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4157
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4158
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4158
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4159
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4159
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4160
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4160
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4161
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4161
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4162
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4162
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4163
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4163
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4164
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4164
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4165
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4165
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4166

<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4166
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4167
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4167
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4168
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4168
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4169
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4169
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4170
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4170
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4171
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4171
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4172
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4172
aagagugucu caucuucuu 19

<210> 4173
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4173
aagaagauga gacacucuu 19

<210> 4174
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4174
aagagugucu caucuucuu 19

<210> 4175
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4175
aagaagauga gacacucuuu c 21

<210> 4176
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4176
aagagugucu caucuucuu 19

<210> 4177
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4177
aagaagauga gacacucuua a 21

<210> 4178
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4178
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4179
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4179
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4180
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4180
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4181
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4181
aagaagauga gacacucuuu caa 23

<210> 4182
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4182
gaaagagugu cucaucuua 19

<210> 4183
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4183
uaagaugaga cacucuuuc 19

<210> 4184
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4184
gaaagagugu cucaucuua 19

<210> 4185
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4185
uaagaugaga cacucuuucu g 21

<210> 4186
<211> 19
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4186
gaaagagugu cucaucuua 19

<210> 4187
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4187
uaagaugaga cacucuuuca a 21

<210> 4188
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4188
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4189
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4189
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4190
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4190
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4191
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4191
uaagaugaga cacucuuucu ggc 23

<210> 4192
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4192
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4193
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4193
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4194
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4194
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4195
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4195
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4196
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4196
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4197
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4197
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4198
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4198
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4199
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4199
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4200
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4200
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4201
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4201
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4202
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4202
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4203
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4203
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4204
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4204
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4205
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4205

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4206
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4206
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4207
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4207
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4208
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4208
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4209
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4209
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4210
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4210
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4211
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4211
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4212
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4212
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4213
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4213
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4214
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4214
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4215
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4215
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4216
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4216
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4217
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4217
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4218
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4218
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4219
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4219
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4220
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4220
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4221
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4221
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4222
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4222
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4223
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4223
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4224
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4224
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4225
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4225
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4226
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4226
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4227
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4227
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4228
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4228
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4229
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4229
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4230
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4230
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4231
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4231
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4232
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4232
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4233
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4233
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4234
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4234
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4235
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4235
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4236
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4236
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4237
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4237
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4238
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4238
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4239
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4239
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4240
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4240
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4241
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4241
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4242
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4242
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4243
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4243
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4244
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4244
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4245
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4245
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4246
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4246
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4247
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4247
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4248
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4248
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4249
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4249
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4250
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4250
gaaagagugu ctcaucuucu u 21

<210> 4251
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4251
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4252
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4252
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4253
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4253
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4254
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4254
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4255

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4255
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4256
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4256
gaaagagugu cucatcuucu u 21

<210> 4257
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4257
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4258
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4258
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4259
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4259
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4260
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4260
gaaagagugu cucaucutcu u 21

<210> 4261
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4261
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4262
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4262
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4263
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4263
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4264
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4264
gaaagagugu cucaucuucu t 21

<210> 4265
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4265
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4266
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4266
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4267
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4267
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4268
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4268
gaaagagugu cucatcuucu u 21

<210> 4269
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4269
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4270
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4270
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4271
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4271
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4272
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4272
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4273
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4273
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4274
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4274
gaaagagugu cucatctucu u 21

<210> 4275
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4275
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4276
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4276
gaaagagugu cucatctucu u 21

<210> 4277
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4277
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4278
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4278
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4279
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4279
aagaagatga gacacucuuu cug 23

<210> 4280
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4280
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4281
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4281
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4282
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4282
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4283
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4283
aagaagauga gacacuctuu cug 23

<210> 4284
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4284
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4285
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4285
aagaagatga gacactcuuu cug 23

<210> 4286
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4286
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4287
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4287
aagaagatga gacacuctuu cug 23

<210> 4288
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4288
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4289
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4289
aagaagatga gacacucuuu cug 23

<210> 4290
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4290
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4291
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4291
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4292
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4292
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4293
<211> 23
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4293
aagaagauga gacacuctuu cug 23

<210> 4294
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4294
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4295
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4295
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4296
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4296
gaaagagugu ctcaucuucu u 21

<210> 4297
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4297
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4298
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4298
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4299
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4299
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4300
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4300
gaaagagugu cucatcuucu u 21

<210> 4301
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4301
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4302

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4302
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4303
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4303
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4304
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4304

gaaagagugu cucaucutcu u 21

<210> 4305
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4305
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4306
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4306
gaaagagugu cucaucuuct u 21

<210> 4307
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4307
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4308
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4308
gaaagagugu cucaucuucu a 21

<210> 4309
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4309
uagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4310
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4310
caaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4311
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4311
aagaagauga gacacucuuu gac 23

<210> 4312
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4312
cuaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4313
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4313
aagaagauga gacacucuua gac 23

<210> 4314
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4314
cuuagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4315
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4315
aagaagauga gacacucuaa gac 23

<210> 4316
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4316
cuuagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4317
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4317
aagaagauga gacacucuaa gug 23

<210> 4318
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4318
guuugagugu cucaucuucu u 21

<210> 4319
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4319
aagaagauga gacacucaaa cug 23

<210> 4320
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4320
gauucagugu cucaucuucu u 21

<210> 4321
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4321
aagaagauga gacacugaau cug 23

<210> 4322
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4322
gaaucugugu cucaucuucu u 21

<210> 4323
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4323
aagaagauga gacacagauu cug 23

<210> 4324
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4324
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4325
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4325
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4326
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4326
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4327
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4327
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4328
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4328
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4329
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4329
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4330
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4330
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4331
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4331
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4332
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4332
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4333
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4333
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4334
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4334
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4335
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4335
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4336
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4336
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4337
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4337
aagaagatga gacacucuuu cug 23

<210> 4338
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4338
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4339
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4339
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4340
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4340
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4341
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4341

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4342
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4342
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4343
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4343
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4344
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4344
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4345
<211> 23
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4345
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4346
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4346
gaaagagugu cucaucuucu t 21

<210> 4347
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4347
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4348
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4348
gaaagagugu cucaucuuct u 21

<210> 4349
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4349
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4350
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4350
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4351
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4351
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4352
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4352
gaaagagugu cucaucutcu u 21

<210> 4353
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4353
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4354
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4354
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4355
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4355
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4356
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4356
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4357
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4357
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4358
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4358
gaaagagugu cucatcuucu u 21

<210> 4359
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4359
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4360
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4360
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4361
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4361
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4362
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4362
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4363
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4363
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4364
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4364
gaaagagugu ctcaucuucu u 21

<210> 4365
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4365
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4366
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4366
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4367

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4367
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4368
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4368
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4369
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4369
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4370
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4370
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4371
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4371
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4372
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4372
gaaagagugu cucaucutcu u 21

<210> 4373
<211> 23
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4373
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4374
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4374
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4375
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4375
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4376
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4376
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4377
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4377
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4378
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4378
gaaagagugu cucatcuucu u 21

<210> 4379
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4379
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4380
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4380
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4381
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4381
aagaagatga gacacucuuu cug 23

<210> 4382
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4382
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4383
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4383
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4384
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4384
gaaagagugu ctcaucuucu u 21

<210> 4385
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4385
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4386
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4386
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4387
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4387
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4388
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4388
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4389
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4389
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4390
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4390
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4391
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4391
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4392
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4392
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4393
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4393
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4394
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4394
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4395
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4395
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4396
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4396
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4397
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4397
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4398
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4398
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4399
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4399
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4400
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4400
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4401
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4401
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4402
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4402
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4403
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4403
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4404
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4404
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4405
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4405
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4406
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4406
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4407
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4407
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4408
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4408
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4409
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4409
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4410
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4410
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4411
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4411
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4412
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4412
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4413
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4413
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4414
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4414
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4415
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4415
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4416
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4416
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4417
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4417
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4418
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4418
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4419
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4419
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4420
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4420
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4421
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4421
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4422
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4422
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4423
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4423
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4424
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4424
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4425
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4425
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4426
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4426
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4427
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4427
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4428
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4428
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4429
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4429
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4430
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4430
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4431
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4431
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4432
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4432
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4433
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4433
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4434
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4434
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4435
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4435
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4436
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4436
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4437
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4437
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4438
<211> 21
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4438
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4439
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4439
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4440
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4440
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4441
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4441
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4442
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4442
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4443
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4443
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4444
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4444
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4445
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4445
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4446
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4446
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4447
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4447
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4448
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4448
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4449
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4449
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4450
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4450
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4451
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4451
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4452
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4452
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4453
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4453
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4454
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4454
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4455
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4455
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4456
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4456
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4457
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4457
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4458
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4458
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4459
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4459
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4460
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4460
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4461
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4461
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4462
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4462

gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4463
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4463
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4464
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4464
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4465
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4465
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4466
<211> 21
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4466
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4467
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4467
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4468
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4468
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4469
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4469
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4470
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4470
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4471
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4471
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4472
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4472
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4473
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4473
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4474
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4474
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4475

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4475
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4476
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4476
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4477
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4477
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4478
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4478
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4479
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4479
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4480
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4480
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4481
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4481
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4482
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4482
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4483
<211> 23
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4483
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4484
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4484
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4485
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4485
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4486
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4486
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4487
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4487
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4488
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4488
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4489
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4489
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4490
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4490
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4491
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4491
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4492
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4492
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4493
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4493
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4494
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4494
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4495
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4495
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4496
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4496
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4497
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4497
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4498
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4498
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4499
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4499
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4500
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4500
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4501
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4501
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4502
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4502
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4503
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4503
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4504
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4504
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4505
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4505
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4506
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4506
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4507
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4507
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4508
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4508
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4509
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4509
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4510
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4510
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4511
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4511
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4512
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4512
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4513
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4513
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4514
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4514
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4515
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4515
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4516
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4516
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4517
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4517
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4518
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4518
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4519
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4519
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4520
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4520
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4521
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4521
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4522
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4522
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4523
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4523
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4524

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4524
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4525
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4525
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4526
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4526

gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4527
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4527
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4528
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4528
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4529
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4529
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4530
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4530
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4531
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4531
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4532
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4532
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4533
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4533
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4534
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4534
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4535
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4535
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4536
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4536
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4537
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4537
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4538
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4538
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4539
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4539
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4540
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4540
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4541
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4541
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4542
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4542
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4543
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4543
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4544
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4544
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4545
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4545
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4546
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4546
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4547
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4547
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4548
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4548
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4549
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4549
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4550
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4550
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4551
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4551
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4552
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4552
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4553
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4553
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4554
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4554
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4555
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4555
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4556
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4556
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4557
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4557
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4558
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4558
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4559
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4559
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4560
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4560
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4561
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4561
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4562
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4562
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4563
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4563
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4564
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4564
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4565
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4565
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4566
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4566
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4567
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4567
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4568
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4568
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4569
<211> 23
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4569
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4570
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4570
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4571
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4571
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4572
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4572
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4573
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4573
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4574
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4574
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4575
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4575
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4576
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4576
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4577
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4577
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4578

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4578
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4579
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4579
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4580
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4580

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4581
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4581
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4582
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4582
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4583
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4583
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4584
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4584
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4585
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4585
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4586
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4586
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4587
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4587
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4588
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4588
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4589
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4589
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4590
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4590
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4591
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4591
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4592
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4592
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4593
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4593
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4594
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4594
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4595
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4595
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4596
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4596
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4597
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4597
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4598
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4598
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4599
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4599
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4600
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4600
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4601
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4601
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4602
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4602
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4603
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4603
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4604
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4604
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4605
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4605
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4606

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4606
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4607
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4607
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4608
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4608
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4609
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4609
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4610
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4610
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4611
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4611
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4612
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4612
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4613
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4613
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4614
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4614
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4615
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4615
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4616
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4616
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4617
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4617
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4618
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4618
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4619
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4619
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4620
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4620
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4621
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4621
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4622
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4622
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4623
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4623
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4624
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4624
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4625
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4625
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4626
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4626
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4627
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4627
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4628
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4628
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4629
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4629
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4630
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4630
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4631
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4631
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4632
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4632
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4633
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4633
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4634
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4634
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4635
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4635
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4636
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4636
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4637
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4637
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4638
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4638
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4639
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4639
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4640
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4640
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4641
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4641
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4642
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4642
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4643
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4643
aagaagauga gacactcuuu cug 23

<210> 4644
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4644
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4645
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4645
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4646
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4646
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4647
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4647
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4648
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4648
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4649
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4649
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4650
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4650
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4651
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4651
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4652
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4652
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4653
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4653
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4654
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4654
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4655
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4655
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4656
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4656
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4657
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4657

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4658
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4658
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4659
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4659
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4660
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4660
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4661
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4661
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4662
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4662
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4663
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4663
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4664
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4664
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4665
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4665
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4666
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4666
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4667
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4667
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4668
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4668
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4669
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4669
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4670

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4670
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4671
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4671
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4672
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4672

gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 4673
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4673
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4674
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4674
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4675
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4675
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4676
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4676
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4677
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4677
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4678
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4678
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4679
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4679
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4680
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4680
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4681
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4681
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4682
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4682
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4683
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4683
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4684
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4684
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4685
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4685
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4686
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4686
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4687
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4687
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4688
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4688
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4689
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4689
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4690
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4690
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4691
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4691
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4692
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4692
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 4693
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4693
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4694
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4694
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4695
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4695
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4696
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4696
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4697
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4697
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4698

<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4698
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 4699
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4699
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4700
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4700
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4701
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4701
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4702
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4702
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4703
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4703
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4704
<211> 21
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4704
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 4705
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4705
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4706
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4706
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4707
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4707
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4708
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4708
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4709
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4709
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4710
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4710
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4711
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4711
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4712
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4712
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4713
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4713
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4714
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4714
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4715
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4715
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4716
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4716
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4717
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4717
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4718
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4718
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4719
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4719
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4720
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4720
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4721
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4721
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4722
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4722
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4723
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4723
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4724
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4724
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4725
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4725
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4726
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4726
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4727
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4727
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4728
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4728
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4729
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4729
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4730
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4730
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4731
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4731
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4732
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4732
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4733
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4733
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4734
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4734
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4735
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4735
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4736
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4736
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4737
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4737

uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4738
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4738
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4739
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4739
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4740
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4740
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4741
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4741
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4742
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4742
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4743
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4743
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4744
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4744
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4745
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4745
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4746
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4746
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4747
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4747
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4748
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4748
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4749
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4749
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4750
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4750
cagaaagagu gucucauctu a 21

<210> 4751
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4751
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4752
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4752
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4753
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4753
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4754
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4754
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4755
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4755
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4756

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4756
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4757
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4757
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4758
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4758
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4759
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4759
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4760
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4760
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4761
<211> 23

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4761
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4762
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4762
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4763
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4763
uaagatgaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4764
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4764
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4765
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4765
uaagatgaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4766
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4766
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4767
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4767
uaagatgaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4768
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4768
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4769
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4769
uaagaugaga cactctuucu ggu 23

<210> 4770
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4770
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4771
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4771
uaagaugaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4772
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4772
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4773
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4773
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4774
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4774
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4775
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4775
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4776
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4776
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4777
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4777
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4778
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4778
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4779
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4779
uaagaugaga cactcuuucu ggu 23

<210> 4780
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4780
gagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4781
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4781
uaagaugaga cacucuuucu cca 23

<210> 4782
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4782
gugaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4783
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4783
uaagaugaga cacucuuuca cca 23

<210> 4784
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4784
gucaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4785
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4785
uaagaugaga cacucuuuga cca 23

<210> 4786
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4786
gucaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4787
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4787
uaagaugaga cacucuuuga cgu 23

<210> 4788
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4788
cucuaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4789
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4789
uaagaugaga cacucuuaga ggu 23

<210> 4790
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4790
cucuuagagu gucucaucuu a 21

<210> 4791
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4791
uaagaugaga cacucuaagu ggu 23

<210> 4792
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4792
cuguuugagu gucucaucuu a 21

<210> 4793
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4793
uaagaugaga cacucaaacu ggu 23

<210> 4794
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4794
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4795
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4795
taagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4796
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4796
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4797
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4797
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4798
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4798
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4799
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4799
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4800
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4800
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4801
<211> 24
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4801

uaagaaugag acacucuuuc uggu 24

<210> 4802
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4802
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4803
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4803
uaagatgaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4804
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4804
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4805
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4805
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4806
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4806
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4807
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4807
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4808
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4808
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4809
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4809
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4810
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4810
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4811
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4811
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4812
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4812
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4813
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4813
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4814
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4814
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4815
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4815
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4816
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4816
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4817
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4817
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4818
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4818
cagaaagagu gucucaucut a 21

<210> 4819
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4819
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4820
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4820
cagaaagagu gucucauctu a 21

<210> 4821
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4821
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4822
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4822
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4823
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4823
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4824
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4824
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4825
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4825
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4826
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4826
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4827
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4827

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4828
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4828
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4829
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4829
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4830
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4830
cagaaagagu guctcaucuu a 21

<210> 4831
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4831
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4832
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4832
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4833
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4833
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4834
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4834
cagaaagagu gtcucaucuu a 21

<210> 4835
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4835
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4836
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4836
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4837
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4837
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4838
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4838
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4839
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4839
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4840
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4840
cagaaagagu gucucauctu a 21

<210> 4841
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4841
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4842
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4842
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4843
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4843
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4844
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4844
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4845
<211> 24
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4845
uaagaaugag acacucuuuc uggu 24

<210> 4846
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4846
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4847
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4847
uaagatgaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4848
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4848
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4849
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4849
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4850
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4850
cagaaagagu guctcaucuu a 21

<210> 4851
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4851
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4852
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4852
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4853
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4853
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4854
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4854
cagaaagagu gtcucaucuu a 21

<210> 4855
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4855

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4856
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4856
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4857
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4857
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4858
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4858
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4859
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4859
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4860
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4860
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4861
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4861
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4862
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4862
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4863
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4863
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4864
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4864
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4865
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4865
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4866
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4866
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4867
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4867
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4868
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4868
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4869
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4869
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4870
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4870
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4871
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4871
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4872
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4872
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4873
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4873
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4874
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4874
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4875
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4875
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4876
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4876
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4877
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4877
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4878
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4878
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4879

<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4879
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4880
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4880
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4881
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4881

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4882
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4882
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4883
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4883
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4884
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4884
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4885
<211> 23
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4885
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4886
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4886
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4887
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4887
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4888
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4888
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4889
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4889
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4890
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4890
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4891
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4891
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4892
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4892
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4893
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4893
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4894
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4894
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4895
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4895
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4896
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4896
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4897
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4897
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4898
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4898
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4899
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4899
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4900
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4900
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4901
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4901
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4902
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4902
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4903
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4903
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4904
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4904
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4905
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4905
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4906
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4906
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4907

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4907
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4908
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4908
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4909
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4909
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4910
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4910
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4911
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4911
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4912
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4912
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4913
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4913
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4914
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4914
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4915
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4915
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4916
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4916
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4917
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4917
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4918
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4918
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4919
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4919
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4920
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4920
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4921
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4921
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4922
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4922

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4923
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4923
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4924
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4924
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4925
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4925
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4926
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4926
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4927
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4927
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4928
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4928
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4929
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4929
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4930
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4930
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4931
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4931
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4932
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4932
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4933
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4933
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4934
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4934
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4935
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4935
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4936
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4936
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4937
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4937
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4938
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4938
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4939
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4939
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4940
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4940
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4941
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4941
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4942
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4942
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4943
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4943
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4944
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4944
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4945
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4945
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4946
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4946
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4947
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4947
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4948
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4948
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4949
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4949
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4950
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4950
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4951
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4951
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4952
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4952
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4953
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4953
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4954
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4954
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4955
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4955
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4956
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4956
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4957
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4957
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4958
<211> 21
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4958
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4959
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4959
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4960
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4960
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4961
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4961
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4962
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4962
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4963
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4963
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4964
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4964
cagaaagagt gucucatcuu a 21

<210> 4965
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4965
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4966
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4966
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 4967
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4967
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4968
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4968
cagaaagagt gucucatcuu a 21

<210> 4969
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4969
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4970
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4970
cagaaagagt gucucatcuu a 21

<210> 4971
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4971
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4972
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4972
cagaaagagt gucucatcuu a 21

<210> 4973
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4973

uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4974
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4974
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4975
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4975
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4976
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4976
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4977
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4977
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 4978
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4978
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4979
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4979
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4980
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4980
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4981
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4981
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4982
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4982
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4983
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4983
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4984
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4984
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4985
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4985
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4986
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4986
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4987
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4987
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4988
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4988
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 4989
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4989
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 4990

<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4990
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4991
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4991
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4992
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4992
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4993
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4993
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4994
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4994
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4995
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 4995
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 4996
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 4996
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4997
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4997
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 4998
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4998
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 4999
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 4999
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5000
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5000
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5001
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5001
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5002
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5002
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5003

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5003
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5004
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5004
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5005
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5005
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5006
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5006
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5007
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5007
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5008
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5008
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5009
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5009
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5010
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5010
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5011
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5011
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5012
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5012
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5013
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5013
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5014
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5014
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5015
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5015
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5016
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5016
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5017
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5017
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5018
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5018
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5019
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5019
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5020
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5020
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5021
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5021
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5022
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 5022
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5023
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5023
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5024
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5024
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5025
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5025
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5026
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5026
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5027
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5027
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5028
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5028
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5029

<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5029
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5030
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5030
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5031
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5031

uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5032
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5032
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5033
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5033
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5034
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5034
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5035
<211> 23
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5035
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5036
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5036
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5037
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5037
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5038
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5038
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5039
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5039
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5040
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5040
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5041
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5041
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5042
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5042
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5043
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5043
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5044
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5044

cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5045
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5045
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5046
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5046
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5047
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5047
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5048
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5048
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5049
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5049
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5050
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5050
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5051
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5051
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5052
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5052
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5053
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5053
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5054
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5054
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5055
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5055
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5056
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5056
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5057

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5057
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5058
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5058
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5059
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5059
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5060
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5060
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5061
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5061
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5062
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5062
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5063
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 5063
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5064
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5064
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5065
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5065
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5066
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5066
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5067
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5067
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5068
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5068
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5069
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5069
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5070
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5070
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5071
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5071
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5072
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5072
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5073
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5073
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5074
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5074

cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5075
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5075
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5076
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5076
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5077
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5077
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5078
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5078
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5079
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5079
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5080
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5080
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5081
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5081
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5082
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5082
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5083
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5083
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5084
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5084
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5085
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5085
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5086
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5086
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5087

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5087
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5088
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5088
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5089
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5089
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5090
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5090
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5091
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5091
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5092
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5092
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5093
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5093
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5094
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5094
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5095
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5095
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5096
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5096
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5097
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5097
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5098
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5098
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5099
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5099
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5100
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5100
cagaaagagt gucucatcuu a 21

<210> 5101
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5101
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5102
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5102
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5103
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5103
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5104
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5104
cagaaagagt gucucatcuu a 21

<210> 5105
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5105
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5106

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5106
cagaaagagt gucucatcuu a 21

<210> 5107
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5107
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5108
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5108
cagaaagagt gucucatcuu a 21

<210> 5109
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5109
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5110
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5110
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5111
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5111
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5112
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5112
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5113
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5113
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5114
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 5114
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5115
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5115
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5116
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5116
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5117
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5117
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5118
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5118
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5119
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5119
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5120
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5120
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5121
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5121
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5122
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5122
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5123
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5123
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5124
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5124
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5125
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5125
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5126
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5126
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5127
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5127

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5128
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5128
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5129
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5129
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5130
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5130
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5131
<211> 23
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5131
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5132
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5132
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5133
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5133
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5134
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5134
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5135
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5135
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5136
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5136
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5137
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5137
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5138
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5138
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5139
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5139
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5140
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5140
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5141
<211> 23

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5141
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5142
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5142
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5143
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5143
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5144
<211> 21
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5144
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5145
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5145
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5146
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:

Oligonucleótido sintético”

<400> 5146
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5147
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5147
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5148
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5148
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5149
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5149
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5150
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5150
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5151
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5151
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5152
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5152
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5153
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5153
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5154
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5154
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5155

<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5155
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5156
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5156
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5157
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5157

uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5158
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5158
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5159
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5159
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5160
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5160
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5161
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5161
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5162
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5162
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5163
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5163
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5164
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5164
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5165
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5165
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5166
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5166
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 5167
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5167
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5168
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5168
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5169
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5169
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5170

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5170
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 5171
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5171
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5172
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5172
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5173
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5173
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5174
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5174
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5175
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5175
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5176
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 5176
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5177
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5177
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5178
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5178
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5179
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5179
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5180
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5180
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 5181
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5181
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5182
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5182
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 5183
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5183
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5184
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5184
gaaagagugu cucauctucu u 21

<210> 5185
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5185

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5186
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5186
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5187
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5187
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5188
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5188
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5189
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5189
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5190
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5190
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5191
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

Oligonucleótido sintético”

<400> 5191
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5192
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5192
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5193
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5193
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5194
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=“Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético”

<400> 5194
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5195
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5195
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5196
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5196
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5197
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5197
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5198
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5198
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 5199
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5199
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5200
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5200
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 5201
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5201
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5202
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5202
gaaagagugt cucauctucu u 21

<210> 5203
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5203
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5204
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5204
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5205
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5205
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5206
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5206
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5207
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5207
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5208
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5208
gaaagagugu cucaucuucu u 21

<210> 5209
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5209
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5210
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5210
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5211
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5211
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5212
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5212
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5213
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5213

aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5214
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5214
gaaagagugt cucaucuucu u 21

<210> 5215
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5215
aagaagauga gacacucuuu cug 23

<210> 5216
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5216
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5217
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5217
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5218
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5218
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5219
<211> 23
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5219
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5220
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5220
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5221
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5221
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5222
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5222
cagaaagagt gucucaucuu a 21

<210> 5223
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5223
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5224
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5224
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5225
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5225
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5226
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5226
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5227
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5227
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5228
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5228
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5229
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5229
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5230

<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5230
cagaaagagu gucucatcuu a 21

<210> 5231
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5231
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5232
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5232
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5233
<211> 23

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5233
uaagatgaga cactcuutcu ggu 23

<210> 5234
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5234
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5235
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la molécula de ADN/ARN combinado:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5235
uaagaugaga cacuctuucu ggu 23

<210> 5236
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5236
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5237
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5237
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

<210> 5238
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5238
cagaaagagu gucucaucuu a 21

<210> 5239
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
Oligonucleótido sintético"

<400> 5239
uaagaugaga cacucuuucu ggu 23

# harinera del valle s.a.

SABE DE ALIMENTOS

Nit. 891.300.382 - 9

**Factura de Venta**

**No. 10702621**

Página. 2 / 3

| BOGOTA D.C. | PALMIRA | CALI | MEDELLIN |
|---|---|---|---|
| DIR: CRA.34 N.13-45 | CRA.33A N.16-04 | CRA.1A N.47-20 | CRA.42 N.50A-28 |
| PBX TEL.:364 90 30 | 270 59 00 | TEL.:4187000 | TEL.:281 04 07 |
| FAX 360 08 99 | 270 59 10 | 4187013-14 | 277 40 92 |
| A.A 4294 | 236 | 10280 - 4739 | 011777 |

| | Telefonos | Fax |
|---|---|---|
| BARRANQUILA | (5)328 8084 | 328 8360 |
| B/MANGA | (7)653 2061 | 646 7090 |
| DUITAMA | (8)763 8412 | 763 8415 |
| IBAGUE | (8)2695680/81 | 269 5683 |
| NEIVA | (88)75 4582 | 75 9143 |
| PASTO | (27)21 5034 | 21 5579 |
| PEREIRA | (63)28 1875 | 28 1875 |

SOMOS GRANDES CONTRIBUYENTES RES.No.2509 DE DIC 03/93 SOMOS AUTORRETENEDORES, RESOLUCIÓN N 0018 DE OCT. 1991 AGENTES DE RETENCION DEL IMPUESTO SOBRE LAS VENTAS - SOMOS RESPONSABLES DEL IMPUESTO SOBRE LAS VENTAS REGIMEN COMUN

| SEÑORES: | ENTREGAR EN |
|---|---|
| COMERC GIRALDO Y GOMEZ Y CIA S.A.<br>COMERC GIRALDO Y GOMEZ Y CIA S.A.<br>CL 2 OESTE # D 50-60 SILOE<br>76001<br>C03 B/ SILOE ,<br>CO<br>NIT: 8050279707 140243 | COMERC GIRALDO Y GOMEZ Y SUPER INTER<br>C.C SUPER INTER PLAZA CR 19<br>ARMENIA<br>CO<br>310815<br>TELF: 3175130714 |

| Fec. Factura | Vencimiento | Expedida | Pedido No. | Su Orden No. | Doc. Tra |
|---|---|---|---|---|---|
| Dia Mes Año<br>04 05 2013 | Dia Mes Año<br>18.06.2013 | DosQuebrad | 21815462 | Z10711208030<br>5201300004 | 750399 |

| Cod. Vendedor | Condiciones de Pago |
|---|---|
| 00011208 MARIA HERNANDEZ Celular: 3216485535 | PAGO A 45 DIAS * P |

ESTA FACTURA SE ASEMEJA EN TODOS SUS EFECTOS LEGALES A UNA LETRA DE CAMBIO SEGUN ART. 774 DEL C. DEL CIO.

| CODIGO | DESCRIPCION | IVA | PLU | EMBALAJE | | | UNIDADES | | VALOR SIN IVA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | UND | CANT. | PRECIO | CANT. | PRECIO | |
| 11209 | PASTA LA MUÑECA CODO 250GR X 24 | 5 | | BOL | 10 | 23,634 | 240 | 984.75 | 236,340 |
| 11211 | PASTA CON MAIZ LA MUÑECA SPAGUET.250GX20 | 5 | | CRG | 2 | 30,900 | 40 | 1,545.00 | 61,800 |
| 11212 | PASTA LA MUÑECA CONCHA 250GR X 24 | 5 | | BOL | 10 | 23,634 | 240 | 984.75 | 236,340 |
| 11213 | PASTA LA MUÑECA CONCHITA 250GR X 24 | 5 | | BOL | 10 | 23,634 | 240 | 984.75 | 236,340 |
| 11214 | PASTA LA MUÑECA RIGATONE 250GR X 24 | 5 | | BOL | 4 | 23,634 | 96 | 984.75 | 94,536 |
| 11215 | PASTA LA MUÑECA TORNILLO 250GR X 24 | 5 | | BOL | 5 | 23,634 | 120 | 984.75 | 118,170 |
| 11216 | PASTA LA MUÑECA MACITO 250GR X 24 | 5 | | BOL | 10 | 23,634 | 240 | 984.75 | 236,340 |
| 11218 | PASTA LA MUÑECA FIDEO 250GR X 24 | 5 | | BOL | 5 | 23,634 | 120 | 984.75 | 118,170 |
| 11225 | PASTA LA MUÑECA BUCATINI 250 GR X 24 | 5 | | BOL | 4 | 23,634 | 96 | 984.75 | 94,536 |
| 11227 | PASTA LA MUÑECA GUARGÜERON 250 GR X 48 | 5 | | CRG | 1 | 50,625 | 48 | 1,054.69 | 50,625 |
| 11230 | PASTA MUÑ.TORNI.VERDURA PRIMAVERA 250X24 | 5 | | BOL | 2 | 37,080 | 48 | 1,545.00 | 74,160 |
| 11235 | PASTA MUÑ.TORNI.TRICO.TOMAT+ESPIN.500X24 | 5 | | BOL | 1 | 61,248 | 24 | 2,552.00 | 61,248 |
| 11237 | PASTA MUÑECA ARGOLLITA 250G X 24U | 5 | | BOL | 10 | 23,634 | 240 | 984.75 | 236,340 |
| 11242 | P.MUÑ.SPAG.VERD.PRIMA.TOMAT-ESPIN.250X24 | 5 | | BOL | 2 | 37,080 | 48 | 1,545.00 | 74,160 |
| 11301 | PASTA LA MUÑECA SPAGUETTI 500GR X 24 | 5 | | BOL | 5 | 38,270 | 120 | 1,594.58 | 191,350 |
| 11302 | PASTA LA MUÑECA BUCATINI 500GR X 24 | 5 | | BOL | 1 | 38,270 | 24 | 1,594.58 | 38,270 |
| 11317 | PASTA LA MUÑECA ESTRELLITA 250GR X 24 | 5 | | BOL | 5 | 23,634 | 120 | 984.75 | 118,170 |
| 11510 | PASTA LA MUÑECA LASAGNA 200 GR X 20 | 16 | | CRG | 3 | 47,352 | 60 | 2,367.60 | 142,056 |
| 11516 | PASTA LA MUÑECA LASAGNA 400 GR X 12 | 16 | | CRG | 3 | 48,191 | 36 | 4,015.92 | 144,573 |
| 11600 | PASTA MUÑECA ESPAGUETTI EXPRESS 250GX24 | 5 | | BOL | 2 | 37,080 | 48 | 1,545.00 | 74,160 |
| 11603 | PASTA MUÑECA NOODLES PAQUETE RES 85G X30 | 16 | | CRG | 1 | 24,180 | 30 | 806.00 | 24,180 |
| 11608 | PASTA MUÑECA NOODLES VASO CAMARON 65GX12 | 16 | | CRG | 1 | 16,704 | 12 | 1,392.00 | 16,704 |
| 11609 | PASTA MUÑE.NOODLES VASO VEGETALES 65GX12 | 16 | | CRG | 1 | 16,704 | 12 | 1,392.00 | 16,704 |
| 11701 | PASTA LA MUÑECA SPAGUETTI 1000 GR X 12 | 5 | | BOL | 5 | 30,670 | 60 | 2,555.83 | 153,350 |
| 11800 | PASTA MUÑECA FIDEO + CALDO 136Gr x 48 UN | 16 | | CRG | 1 | 28,832 | 48 | 600.67 | 28,832 |
| 11900 | PASTA MUÑECA INTEGRAL SPAGUETTI 250GRx24 | 5 | | BOL | 2 | 37,080 | 48 | 1,545.00 | 74,160 |
| 11902 | PASTA MUÑECA CS QUESO CODITO 232 GR X 10 | 16 | | CRG | 3 | 28,277 | 30 | 2,827.70 | 84,831 |
| 11904 | P.MUÑE.ESPIRAL C/SALSA CARBONARA 232GX10 | 16 | | CRG | 1 | 28,277 | 10 | 2,827.70 | 28,277 |
| 11910 | PASTA MUÑECA SPAGUETTI 250G MANTEQU.X24 | 5 | | BOL | 4 | 37,080 | 96 | 1,545.00 | 148,320 |
| 11911 | PASTA MUÑECA TORNILLO 250G MANTEQUIL.X24 | 5 | | BOL | 3 | 37,080 | 72 | 1,545.00 | 111,240 |
| 11920 | P.MUÑECA MINI MICKEY Y AMIGOS 190GX10U | 5 | | CRG | 1 | 10,560 | 10 | 1,056.00 | 10,560 |
| 11921 | P.MUÑECA MINI BUZZ LIGTH YEAR 190GX10U | 5 | | CRG | 1 | 10,560 | 10 | 1,056.00 | 10,560 |
| 11922 | PASTA MUÑECA MINI DEPORTES 190GX10U | 5 | | CRG | 1 | 10,560 | 10 | 1,056.00 | 10,560 |
| 11928 | PASTA MUÑECA ORZO MANTEQUILLA 250GX24 | 5 | | BOL | 1 | 37,080 | 24 | 1,545.00 | 37,080 |
| 11933 | P.MUÑECA ORZO 250GX24 GRAT.10%EXTRACONTE | 5 | | BOL | 2 | 23,634 | 48 | 984.75 | 47,268 |
| 11970 | PASTA LA MUÑECA CANELLONES 250G X 12U | 5 | | CRG | 2 | 44,093 | 24 | 3,674.42 | 88,186 |
| 11971 | PASTA LA MUÑECA RAVIOLI CARNE 250G X 12U | 16 | | CRG | 2 | 42,864 | 24 | 3,572.00 | 85,728 |
| 21101 | DOÑAREPA BLANCA 500GR X 24 | 5 | | BOL | 4 | 31,824 | 96 | 1,326.00 | 127,296 |
| 21102 | DOÑAREPA AMARILLA 500GR X 24 | 5 | | BOL | 4 | 31,824 | 96 | 1,326.00 | 127,296 |
| 21103 | HARINA AGUILENA 500GR X 25 | 5 | | BOL | 20 | 17,800 | 500 | 712.00 | 356,000 |
| 21106 | DOÑAREPA DEL CAMPO 500G X 24 U. | 5 | | BOL | 4 | 31,824 | 96 | 1,326.00 | 127,296 |
| 21132 | DOÑATORTA VAINILLA 500GR X 12 | 16 | | CRG | 1 | 43,092 | 12 | 3,591.00 | 43,092 |
| 21133 | DOÑATORTA CHOCOLATE 500GR X 12 | 16 | | CRG | 1 | 43,092 | 12 | 3,591.00 | 43,092 |
| 21134 | DOÑATORTA NARANJA 500GR X 12 | 16 | | CRG | 1 | 43,092 | 12 | 3,591.00 | 43,092 |
| 21144 | DOÑATORTA BANANO 500GR X 12 | 16 | | CRG | 1 | 43,092 | 12 | 3,591.00 | 43,092 |
| 21202 | HARINA MAIZ AMARILLA DOÑAREPA 1000GRX20U | 5 | | BOL | 4 | 47,035 | 80 | 2,351.75 | 188,140 |
| 21205 | HARINA MAIZ BLANCO DOÑAREPA 1000GRX20U | 5 | | BOL | 4 | 47,035 | 80 | 2,351.75 | 188,140 |
| 21230 | DOÑAREPA DEL CAMPO 1000G X 20 U. | 5 | | BOL | 4 | 47,035 | 80 | | |

SUBTOTAL 11,622,830

Continua ->

SUPER INTER PLAZA
RECIBIDO BODEGA
04 MAY 2013
SE OBTIETA FACTURA DE ACUERDO A LA LEY 1231 - JULIO 17/2008
FIRMA:

IMPRESO POR HARINERA DEL VALLE NIT 891300382-9

# harinera del valle s.a.

SABE DE ALIMENTOS

Nit. 891.300.382 - 9

**Factura de Venta**

**No. 10702621**

Página. 1 / 3

| | BOGOTA D.C. | PALMIRA | CALI | MEDELLIN |
|---|---|---|---|---|
| DIR: | CRA.34 N.13-45 | CRA.33A N.16-04 | CRA.1A N.47-20 | CRA.42 N.50A-28 |
| PBX | TEL.:364 90 30 | 270 59 00 | TEL.:4187000 | TEL.:281 04 07 |
| FAX | 360 08 99 | 270 59 10 | 4187013-14 | 277 40 92 |
| A.A | 4294 | 236 | 10280 - 4739 | 011777 |

| | Telefonos | Fax |
|---|---|---|
| BARRANQUILA | (5)328 8084 | 328 8360 |
| B/MANGA | (7)653 2061 | 646 7090 |
| DUITAMA | (8)763 8412 | 763 8415 |
| IBAGUE | (8)2695680/81 | 269 5683 |
| NEIVA | (88)75 4582 | 75 9143 |
| PASTO | (27)21 5034 | 21 5579 |
| PEREIRA | (63)28 1875 | 28 1875 |

SOMOS GRANDES CONTRIBUYENTES RES.No.2509 DE DIC 03/93 SOMOS AUTORRETENEDORES, RESOLUCIÓN N 0018 DE OCT. 1991 AGENTES DE RETENCIÓN DEL IMPUESTO SOBRE LAS VENTAS - SOMOS RESPONSABLES DEL IMPUESTO SOBRE LAS VENTAS REGIMEN COMÚN

| SEÑORES: | ENTREGAR EN |
|---|---|
| COMERC GIRALDO Y GOMEZ Y CIA S.A.<br>COMERC GIRALDO Y GOMEZ Y CIA S.A.<br>CL 2 OESTE # D 50-60 SILOE<br>76001<br>C03 B/ SILOE ,<br>CO<br>NIT: 8050279707 140243 | COMERC GIRALDO Y GOMEZ Y SUPER INTER<br>C.C SUPER INTER PLAZA CR 19<br>ARMENIA<br>CO<br>310815<br>TELF: 3175130714 |

| Fec. Factura | Vencimiento | Expedida | Pedido No. | Su Orden No. | Doc. Tra |
|---|---|---|---|---|---|
| Dia Mes Año<br>04 05 2013 | Dia Mes Año<br>18.06.2013 | DosQuebrad | 21815462 | Z10711208030<br>5201300004 | 750399 |

| Cod. Vendedor | Condiciones de Pago |
|---|---|
| 00011208 MARIA HERNANDEZ Celular: 3216485535 | PAGO A 45 DIAS * P |

ESTA FACTURA SE ASEMEJA EN TODOS SUS EFECTOS LEGALES A UNA LETRA DE CAMBIO SEGUN ART. 774 DEL C. DEL CIO.

| CÓDIGO | DESCRIPCIÓN | IVA | PLU | EMBALAJE | | | UNIDADES | | VALOR SIN IVA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | UND | CANT. | PRECIO | CANT. | PRECIO | |
| 1122 | HARINA HAZ DE OROS 500GR X 25 | 5 | | BOL | 20 | 25,577 | 500 | 1,023.08 | 511,540 |
| 1126 | HARINA HAZ DE OROS P/HORNEAR 1000GR X 20 | 5 | | BOL | 3 | 51,922 | 60 | 2,596.10 | 155,766 |
| 1132 | HARINA HAZ DE OROS P/HORNEAR 500 GR X 25 | 5 | | BOL | 10 | 32,739 | 250 | 1,309.56 | 327,390 |
| 2001 | HARINA LA AMERICANA 500GR X 25 | 5 | | BOL | 10 | 17,000 | 250 | 680.00 | 170,000 |
| 9 | PASTA DAR VIDA VERMICELLI MAIZ 500GX12 | 5 | | CRG | 1 | 66,327 | 12 | 5,527.25 | 66,327 |
| 4301 | PASTA DAR VIDA PENNE MAIZ 500GX12PLEGAD. | 5 | | CRG | 1 | 66,327 | 12 | 5,527.25 | 66,327 |
| 5200 | PASTA CONZAZONI VERMICELLI 500GR X 24 | 5 | | BOL | 2 | 84,617 | 48 | 3,525.71 | 169,234 |
| 5201 | PASTA CONZAZ.VERMICELLI INTEGRAL500GRX24 | 5 | | BOL | 1 | 91,668 | 24 | 3,819.50 | 91,668 |
| 5209 | PASTA CONZAZONI ESPAGUETI 500GX24 | 5 | | BOL | 2 | 84,617 | 48 | 3,525.71 | 169,234 |
| 5212 | PASTA CONZAZONI BUCATINI 500GR X 24 | 5 | | BOL | 1 | 84,617 | 24 | 3,525.71 | 84,617 |
| 5231 | PASTA CONZAZONI PENNE RIGATE 500GR X 24 | 5 | | BOL | 1 | 84,617 | 24 | 3,525.71 | 84,617 |
| 5234 | PASTA CONZAZON.CAPELLI D´ ANGELO 500Gx24 | 5 | | BOL | 1 | 84,617 | 24 | 3,525.71 | 84,617 |
| 5235 | PASTA CONZAZONI FUSILLI 500GR X 24 | 5 | | BOL | 1 | 84,617 | 24 | 3,525.71 | 84,617 |
| 5237 | PASTA CONZAZONI FETTUCCINE 500GR X 24 | 5 | | BOL | 2 | 84,617 | 48 | 3,525.71 | 169,234 |
| 5240 | PASTA CONZAZONI LASAGNA 400GR | 16 | | CRG | 3 | 69,506 | 36 | 5,792.17 | 208,518 |
| 5250 | PASTA CONZAZONI VERMICELLI 250GR X 24 | 5 | | BOL | 2 | 46,539 | 48 | 1,939.13 | 93,078 |
| 5251 | PASTA CONZAZONI CAPELLI D´ANGELO 250Gx24 | 5 | | BOL | 1 | 46,539 | 24 | 1,939.13 | 46,539 |
| 5306 | PASTA CONZAZONI RAVIOLI D.QUESO 250GX12 | 16 | | CRG | 1 | 54,960 | 12 | 4,580.00 | 54,960 |
| 5319 | PASTA CONZAZONI CANELLONI 250GX12 | 5 | | CRG | 2 | 53,782 | 24 | 4,481.83 | 107,564 |
| 5518 | VINAGRE BALSAMICO BUCATTI D. 250MLX6 | 16 | | CRG | 1 | 39,897 | 6 | 6,649.50 | 39,897 |
| 7801 | SYRUP HAZ DE OROS 500 ml X 12 UND. | 16 | | CRG | 2 | 89,031 | 24 | 7,419.25 | 178,062 |
| 7811 | SALSA MUÑECA CLASICA P/PASTA 200GRx12 | 16 | | CRG | 2 | 22,440 | 24 | 1,870.00 | 44,880 |
| 7812 | SALSA MUÑECA NAPOLIT.C/T P/PASTA200GRx12 | 16 | | CRG | 2 | 24,660 | 24 | 2,055.00 | 49,320 |
| 7826 | SALSA BUCATTI POMODORO E VERDURE 480GX12 | 16 | | CRG | 1 | 78,653 | 12 | 6,554.42 | 78,653 |
| 7827 | SALSA BUCATTI BOLOGNESA 480G x12 | 16 | | CRG | 2 | 97,239 | 24 | 8,103.25 | 194,478 |
| 3 | SALSA BUCATTI ALFREDO 480G x12 | 16 | | CRG | 2 | 97,239 | 24 | 8,103.25 | 194,478 |
| 7829 | SALSA BUCATTI PANNAROSA 480G x12 | 16 | | CRG | 2 | 97,239 | 24 | 8,103.25 | 194,478 |
| 7862 | SA COLMANS CURRY X 175G | 16 | | CRG | 1 | 26,940 | 12 | 2,245.00 | 26,940 |
| 7868 | SA COLMANS BBQ X 180G | 16 | | CRG | 1 | 21,960 | 12 | 1,830.00 | 21,960 |
| 10004 | BROWNIE MAMA-IA AREQUIPE CAJA 420G X 4U | 16 | | CRG | 3 | 26,284 | 12 | 6,571.00 | 78,852 |
| 10006 | BROWNIE MAMA-IA CHOCOLATE CAJA 320G X 4U | 16 | | CRG | 3 | 20,864 | 12 | 5,216.00 | 62,592 |
| 10007 | BROWNIE MAMA-IA NUECES CAJA 320 G X 4U | 16 | | CRG | 3 | 21,920 | 12 | 5,480.00 | 65,760 |
| 10029 | BROWNIE MAMA-IA AREQUIPE INDI100G X 12U | 16 | | CRG | 3 | 18,492 | 36 | 1,541.00 | 55,476 |
| 10030 | BROWNIE MAMA-IA CHOCOLATE IND. 80G X 12U | 16 | | CRG | 3 | 15,300 | 36 | 1,275.00 | 45,900 |
| 10032 | ALFAJOR MAMA-IA INDIVIDUAL 60G X 12U | 16 | | CRG | 3 | 12,972 | 36 | 1,081.00 | 38,916 |
| 10038 | BROWNIE MAMA-IA MORA AREQUI.IND.100GX12U | 16 | | CRG | 1 | 18,576 | 12 | 1,548.00 | 18,576 |
| 10040 | BROWNIE MAMA-IA MORA AREQUIP.CAJA 420Gx4 | 16 | | CA | 3 | 26,600 | 12 | 6,650.00 | 79,800 |
| 10163 | BROWNIE MAMA-IA MINI BROWNIE 180G | 16 | | CRG | 5 | 25,805 | 30 | 4,300.83 | 129,025 |
| 10505 | GALLETAS PETITAS CHOCOLATE CHIPS 180Gx4U | 16 | | CRG | 1 | 11,464 | 4 | 2,866.00 | 11,464 |
| 10700 | TORTILLA PANCHO VILLA MEDIANA X 15 U | 16 | | C/U | 10 | 3,789 | 10 | 3,789.00 | 37,890 |
| 10701 | TORTILLA PANCHO VILLA GRANDE X 10 U | 16 | | C/U | 10 | 5,027 | 10 | 5,027.00 | 50,270 |
| 11147 | PASTA CON MAIZ LA MUÑEC TORNILLO 250GX20 | 5 | | BOL | 1 | 30,900 | 20 | 1,545.00 | 30,900 |
| 11201 | PASTA LA MUÑECA SPAGUETTI 250GR X 24 | 5 | | BOL | 50 | 23,634 | 1,200 | 984.75 | 1,181,700 |
| 11202 | PASTA LA MUÑECA MACARRON 250GR X 24 | 5 | | BOL | 2 | 25,313 | 48 | 1,054.71 | 50,626 |
| 11203 | PASTA LA MUÑECA TALLARIN 250GR X 24 | 5 | | BOL | 5 | 23,634 | 120 | 984.75 | 118,170 |
| 11204 | PASTA LA MUÑECA CORBATA 250GR X 24 | 5 | | BOL | 10 | 23,634 | 240 | 984.75 | 236,340 |
| 11205 | PASTA LA MUÑECA C.DE ANGEL 250GR X24 | 5 | | BOL | 10 | 23,634 | 240 | 984.75 | 236,340 |
| 11206 | PASTA LA MUÑECA LETRAS 250GR X 24 | 5 | | BOL | 10 | 23,634 | 240 | 984.75 | 236,340 |

SUBTOTAL 6,770,270

Super INTER PLAZA
RECIBIDO BODEGA
BOLO 4 MAY 2013
SE OBJETA FACTURA DE ACUERDO A LA LEY 1231 - JULIO 17/2008
FIRMA:

Continua ->

CLIENTE

IMPRESO POR HARINERA DEL VALLE NIT 891300382-9

NO NTDO 36383

6770270

# harinera del valle s.a.

SABE DE ALIMENTOS

Nit 891.300.382 - 9

**Factura de Venta**

**No. 10702621**

Página. 3 / 3

| BOGOTA D.C. | PALMIRA | CALI | MEDELLIN |
|---|---|---|---|
| DIR: CRA 34 N.13-45 | CRA.33A N.16-04 | CRA.1A N.47-20 | CRA.42 N.50A-28 |
| PBX TEL.:364 90 30 | 270 59 00 | TEL.:4187000 | TEL.:281 04 07 |
| FAX 360 08 99 | 270 59 10 | 4187013-14 | 277 40 92 |
| A.A 4294 | 236 | 10280 - 4739 | 011777 |

| | Telefonos | Fax |
|---|---|---|
| BARRANQUILA | (5)328 8084 | 328 8360 |
| B/MANGA | (7)653 2061 | 646 7090 |
| DUITAMA | (8)763 8412 | 763 8415 |
| IBAGUE | (8)2695680/81 | 269 5683 |
| NEIVA | (88)75 4582 | 75 9143 |
| PASTO | (27)21 5034 | 21 5579 |
| PEREIRA | (63)28 1875 | 28 1875 |

SOMOS GRANDES CONTRIBUYENTES RES.No.2509 DE DIC 03/93 SOMOS AUTORRETENEDORES, RESOLUCIÓN N 0018 DE OCT. 1991 AGENTES DE RETENCION DEL IMPUESTO SOBRE LAS VENTAS - SOMOS RESPONSABLES DEL IMPUESTO SOBRE LAS VENTAS REGIMEN COMUN

| SEÑORES: | ENTREGAR EN |
|---|---|
| COMERC GIRALDO Y GOMEZ Y CIA S.A.<br>COMERC GIRALDO Y GOMEZ Y CIA S.A.<br>CL 2 OESTE # D 50-60 SILOE<br>76001<br>C03 B/ SILOE ,<br>CO<br>NIT: 8050279707 140243 | COMERC GIRALDO Y GOMEZ Y SUPER INTER<br>C.C SUPER INTER PLAZA CR 19<br>ARMENIA<br>CO<br>310815<br>TELF: 3175130714 |

| Fec. Factura | Vencimiento | Expedida | Pedido No. | Su Orden No. | Doc. Tra |
|---|---|---|---|---|---|
| Dia Mes Año<br>04 05 2013 | Dia Mes Año<br>18.06.2013 | DosQuebrad | 21815462 | Z10711208030<br>5201300004 | 750399 |

| Cod. Vendedor | Condiciones de Pago |
|---|---|
| 00011208 MARIA HERNANDEZ Celular: 3216485535 | PAGO A 45 DIAS * P |

ESTA FACTURA SE ASEMEJA EN TODOS SUS EFECTOS LEGALES A UNA LETRA DE CAMBIO SEGUN ART. 774 DEL C. DEL CIO.

| CÓDIGO | DESCRIPCIÓN | IVA | PLU | EMBALAJE | | | UNIDADES | | VALOR SIN IVA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | UND | CANT. | PRECIO | CANT. | PRECIO | |
| 21269 | DOÑAREPA CHOCLO 500G X 12U BASE CUADRADA | 16 | | BOL | 4 | | | 2,351.75 | 188,140 |
| 21271 | DOÑAREPA CON FIBRA 500G X 12 | 16 | | BOL | 2 | 19,344 | 24 | 1,612.00 | 38,688 |
| 21604 | MEZCLA P/ PANCAKE HAZ DE OROS 300GRx12 | 16 | | CRG | 3 | 15,854 | 36 | 1,321.17 | 47,562 |
| .07 | MEZCLA GALLETA H DE O CHIPS 340GRx12UNI | 16 | | CRG | 3 | 27,483 | 36 | 2,290.25 | 82,449 |
| 21608 | MEZCLA BROWNIE HAZ DE OROS 454GR X 12 UN | 16 | | CRG | 1 | 36,802 | 12 | 3,066.83 | 36,802 |
| 21618 | MEZCLA P/ PANCAKE HAZ DE OROS 600GR x 20 | 16 | | CRG | 3 | 47,161 | 36 | 3,930.08 | 141,483 |
| | | | | CRG | 3 | 80,438 | 60 | 4,021.90 | 241,314 |
| | | | | | | | | SUBTOTAL | 12,211,128 |
| | FLETE :<br>Totales<br>Totales IVA:Iva 16% 526,991 Iva 5% 445,872 | | | | 407 | | 8,104 | | 0 |

IMPRESO POR HARINERA DEL VALLE NIT 891300382-9

NUESTROS VENDEDORES TIENEN PROHIBIDO RECIBIR PAGOS EN EFECTIVO. FAVOR CONSIGNAR EN LAS CUENTAS DE LA COMPAÑÍA.

"Los precios están sujetos a modificaciones sin previo aviso."

NO SE ACEPTAN DEVOLUCIONES DE PRODUCTOS NI AVERIAS CON MAS DE 30 DIAS DE FACTURADO

Aut.Facturación Resolución No.50000325475 de 24.10.2012 desde el No.10.000.001 al 30.000.000.Autorretenedor ICA, en Cali - Res.No.140 de Feb-15-1997; en Florida -Res. No.001 de Febrero 2005; en Palmira - Res. No.007 de Feb-09-1999; en Pasto - Res. No.219 de Abril 12-1.999.Autorretenedor ICA Itagui, Autorretenedor ICA Valledupar, Autorretenedor ICA Barranquilla

* Estimados Clientes: Entregar recaudos solamente a su vendedor habitual. Si se presenta algún caso en el cual el recaudo lo solicita una persona diferente al vendedor habitual, favor confirmar "directamente" en la compañía con Servicio al Cliente."

EL CARGAMENTO VIAJA POR CUENTA Y RIESGO DEL CLIENTE Y/O DE LA CIA. TRANSPORTADORA DESDE NUESTROS DEPOSITOS A SU DESTINO FINAL. LA DEVOLUCIÓN DEL PEDIDO POR ERROR DEL CLIENTE, ACARREARA EL COBRO DEL RESPECTIVO FLETE. AL CANCELAR, FAVOR HACERLO ÚNICAMENTE AL TRANSPORTADOR IMPRESO EN LA FACTURA.

COPIA CLIENTE

| AUTORIZACION NC FIRMAS | COD. MOTIVO | No NC ND | SUBTOTAL | 12,211,128 |
|---|---|---|---|---|
| | | | VALOR IVA | 972,863 |
| VALOR EN LETRAS<br>TRECE MILLONES CIENTO OCHENTA Y TRES MIL NOVECIENTOS NOVENTA Y UN PESOS MCTE***** | | | VALOR ICA | 0 |
| | | | TOTAL | 13,183,991 |
| OBSERVACIONES: EXIJA AL VENDEDOR EL RECIBO DE CAJA, ES LA ÚNICA GARANTÍA DE PAGO | | | PagoParcial | |
| Descuéntese: 0 SI CANCELA HASTA: 18.06.2013. Descuéntese: 0 SI CANCELA HASTA: 04.05.2013<br>Horario de entrega: Lunes 00:00 - 00:00 , 00:00 - 00:00 | | | TOTAL<br>COPIA 1 - | |

| PLACA No. KUL175 | TRANSPORTADOR: FERNANDO QUINTERO QU. | ACEPTADO / MCIA RECIBIDA. FIRMA SELLO-NIT-CC.CLIENTE FECHA MORA |
|---|---|---|
| DESPACHOS | | CREADOR DEL TITULO. |

Super INTER PLAZA
RECIBIDO BODEGA
04 MAY 2013
SE OBJETA FACTURA DE ACUERDO A LA LEY 1231 - JULIO 18/2008
Total Efectivo $

BANCO

Harinera del Valle
Nit: 891300382-9

Cliente : COMERC GIRALDO Y GOMEZ Y CIA S.A.
Código : 140243
Refer.No. : 10702621
Valor : 13,183,991

**Convenios de recaudo**

BCO BOGOTA
DAVIVIENDA
BCO OCCIDENTE
CAJAS ALMACENES EXITO

BBVA
BANCOLOMBIA N° 2308
AVVILLAS

Detalle Cheques

| C. Banco | Cheque No. | Valor |
|---|---|---|
| | | |
| | | |
| | | |

Total Cheques $

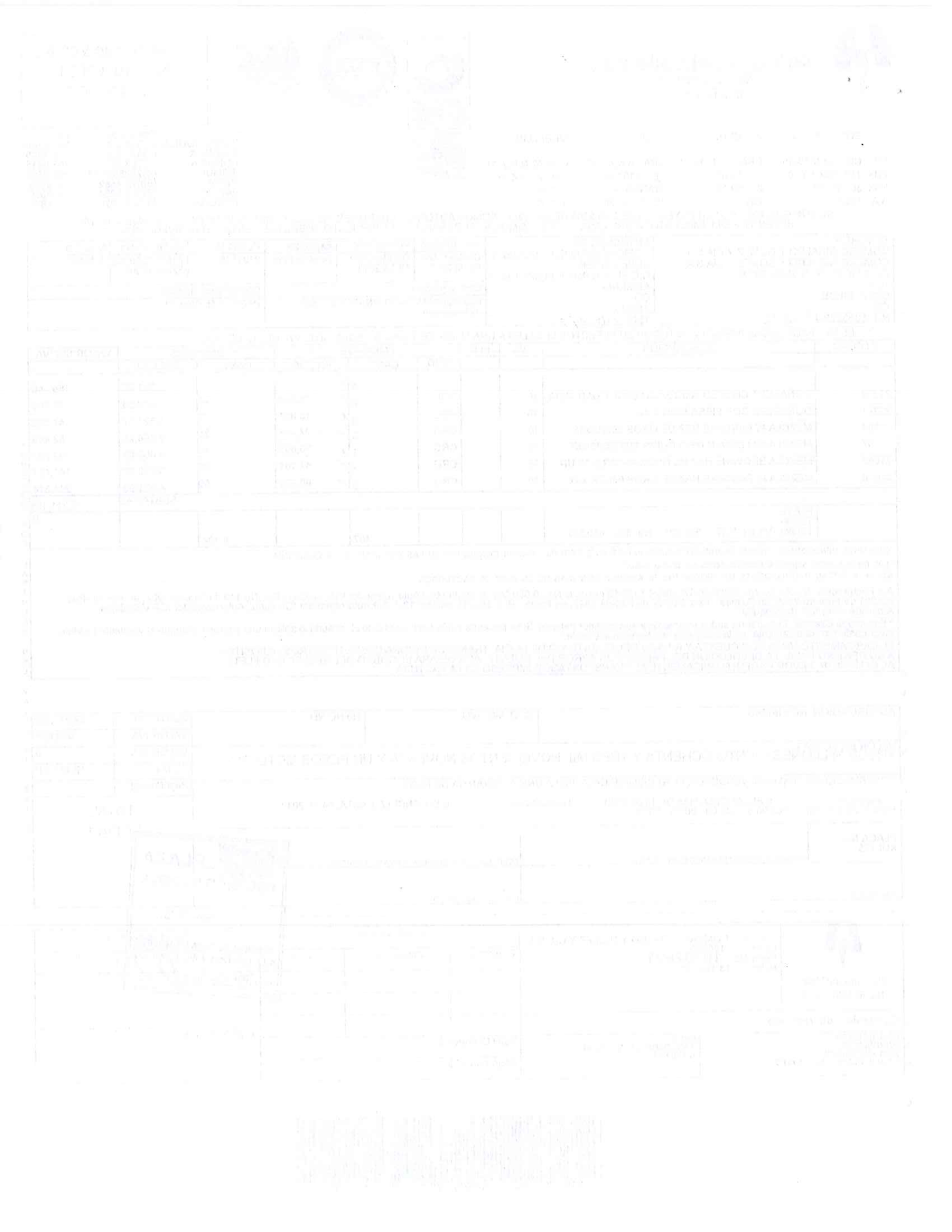
Pago Parcial $

Fecha Vencimiento

| 2013 | JULIO | 2008 | 18 |
|---|---|---|---|

Total a Pagar $

(415)7702020000024(8020)10702621(3900)13183991



# COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA EXPRESIÓN DEL GEN ALAS1

## Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional U. S. número 61/887288 presentada el 4 de octubre de 2013 y la solicitud provisional U. S. número 61/983720 presentada el 24 de abril de 2014. El contenido entero de cada una de las solicitudes anteriores se incorpora en la presente por referencia.

## Listado de secuencias

La presente solicitud contiene un listado de secuencias que se presentó electrónicamente en formato ASCII y se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. Dicha copia ASCII, creada el 2 de octubre de 2014, se denomina A2038–7202WO_SL.txt y tiene 1.107.486 bytes de tamaño.

## Campo de la invención

La invención se refiere a la inhibición específica de la expresión del gen ALAS1.

## Antecedentes de la invención

Las porfirias heredadas son una familia de trastornos que resultan de la actividad deficiente de enzimas específicas en la ruta de biosíntesis de hemo, también denominado en la presente “ruta de porfirina”. La deficiencia en las enzimas de la vía de porfirina conduce a una insuficiente producción de hemo y a una acumulación de

precursors de porfirinas y porfirinas que, en altas concentraciones, son tóxicas para el tejido.

De las porfirias heredadas, la porfiria intermitente aguda (AIP, porfiria aguda intermitente, por ejemplo, AIP, autosómica dominante), la porfiria variegata (VP, por ejemplo, VP, autosómica dominante), la coproporfiria hereditaria (HCP, hereditary copropophyria o, por ejemplo, la porfiria autosómica dominante), y la porfiria de deficiencia de ácido 5 aminolevulínico (también conocido como ácido δ–aminolevulínico o ALA) deshidratasa (ADP, por ejemplo, ADP autosómica recesiva) se clasifican como porfirias hepáticas agudas y se manifiestan por ataques neurológicos agudos que pueden ser potencialmente mortales. Los ataques agudos se caracterizan por síntomas autonómicas, periférico y del sistema nervioso central, e incluyen severo dolor abdominal, hipertensión, taquicardias, estreñimiento, debilidad motora, parálisis y convulsiones. Si no se trata adecuadamente puede resultar una cuadriplejia, deterioro respiratorio y la muerte. Diversos factores, incluyendo fármacos que inducen el citocromo P450, las dietas, y los cambios hormonales pueden precipitar ataques agudos mediante el aumento de la actividad de la sintasa hepática de ácido 5’–aminolevulínico 1 (ALAS1), que es la primera enzima y la limitante de la velocidad de la vía de biosíntesis de hemo. En las porfirias agudas, por ejemplo, AIP, VP, HCP y ADP,

las respectivas deficiencias de enzima tienen como resultado la producción y acumulación hepática de una o más sustancias (por ejemplo, porfirinas y/o precursores de porfirina, por ejemplo, ALA y/o PBG) que puede ser neurotóxicas y que pueden resultar en la aparición de ataques agudos. Ver, por ejemplo, Balwani, M y Desnick, R.J., *Blood*, 120:4496–4504, 2012.

La terapia actual para los ataques neurológicos agudos es la administración intravenosa de hemina (Panhematin®, Lundbeck o Normosang®, Orphan Europe), que provee hemo exógeno para la inhibición de retroalimentación negativa de ALAS1, y que por lo tanto, disminuye la producción de ALA y PBG. La hemina se utiliza para el tratamiento durante un ataque agudo y para la prevención de los ataques, en especial en mujeres con porfirias agudas que sufren ataques frecuentes junto con los cambios hormonales durante sus ciclos menstruales. Si bien por lo general los pacientes responden bien, su efecto es lento, y típicamente se requieren dos a cuatro días o más para normalizar las concentraciones de ALA y PBG hacia niveles normales. Dado que la hemina se metaboliza rápidamente, usualmente son necesarias tres a cuatro infusiones para tratar efectivamente o para prevenir un ataque agudo. Además, las infusiones repetidas pueden provocar sobrecarga de hierro y flebitis, lo que puede poner en peligro el acceso venoso periférico. Si bien el trasplante ortotrófico de hígado es

curativo, este procedimiento tiene una significativa morbilidad y mortalidad, y la disponibilidad de donantes de hígado vivos es limitada. Por lo tanto, es necesario un enfoque terapéutico alternativo que sea más efectivo, de acción rápida y segura. Sería particularmente ventajoso si tal tratamiento podría ser entregado mediante administración subcutánea, ya que esto excluiría la necesidad de infusiones y de una hospitalización prolongada.

La AIP, también conocida como deficiencia de la porfobilinógeno desaminasa (PBGD, porphobilinogen deaminase deficiency), o deficiencia de hidroximetilbilano sintasa (HMBS, hidroxymetilbilane synthase), es el más común de las porfirias hepáticas agudas. La prevalencia de AIP se estima en 5–10 en 100.000 con aproximadamente el 5–10% de pacientes sintomáticos. La AIP es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en el gen HMBS que resultan en una reducción de, por ejemplo, la actividad seminormal de la enzima. Anteriormente, un modelo ratón de AIP que tiene ~ 30% de la actividad de HMBS tipo salvaje se generó mediante recombinación homóloga. Lo mismo que con pacientes humanos, estos ratones aumentaron su la actividad de ALAS1 hepático y acumular grandes cantidades de ALA y PBG en plasma y orina cuando se les administraron fármacos porfirinogénicas, tales como fenobarbital. Por lo tanto,

sirven como un excelente modelo para evaluar la eficacia de la nueva terapéutica para las porfirias hepáticas agudas.

**Síntesis de la invención**

La presente invención describe métodos y composiciones ARNi para la modulación de la expresión de un gen ALAS1. En determinadas formas de realización, la expresión de un gen ALAS1 se reduce o se inhibe mediante el uso de un ARNi específico para ALAS1. Dicha inhibición puede ser útil en el tratamiento de trastornos relacionados con la expresión de ALAS1 expresión, tales como las porfirias.

Por lo tanto, en la presente se describen composiciones y métodos que influyen sobre el desdoblamiento de transcriptos de ARN del gen ALAS1, mediado por RISC (RNA–induced silencing complex, complejo de silenciamiento de ARN), tal como en una célula o en un sujeto (por ejemplo, en un mamífero, tal como un sujeto humano). También se describen composiciones y métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con la expresión de un gen ALAS1, tal como una porfiria, por ejemplo, la anemia sideroblástica ligada al cromosoma X (XLSA, X–linked sideroblastic anemia), ALA (deyhdratase deficiency porfiria, porfiria de deficiencia de deshidratasa), ADP (porfiria aguda intermitente, porfiria aguda intermitente), CEP (porfiria eritropoyética congénita, porfiria eritropoyética congénita), PCT (porfiria cutánea tarda), coproporphyria hereditaria (o HCP), VP (porfiria

variegada), EPP (protoporfiria eritropoyética), o EPP (eritroporfiria transitoria de la infancia). En determinadas formas de realización, el trastorno es la ADP (deficiencia de porfiria deshidratasa ALA) o AIP.

En formas de realización, la porfiria es una porfiria hepática, por ejemplo, una porfiria seleccionada entre porfiria intermitente aguda (AIP) coproporfiria hereditaria (HCP), porfiria variegata (VP), ADP (ALA dehydratase deficiency porfiria, porfiria de deficiencia de dehydratasa de ALA), y porfiria hepatoeritropoyética. En formas de realización, la porfiria es una porfiria hepática dominante homocigótica (por ejemplo, AIP homocigoto dominante, HCP, o VP) o porfiria hepatoeritropoyética, En formas de realización, la porfiria es una porfiria dual.

Tal como se las utiliza en la presente, las expresiones “ARNi”, “ARNi”, “agente de ARNi”, “agente de ARNi” o “molécula de ARNi” se refieren a un agente que contiene ARN tal como se define dicho término en la presente, y que media la escisión apuntada de un trascrito de ARN, por ejemplo, por intermedio de una ruta RISC (RNA–induced silencing complex, complejo de complejo de silenciamiento inducido por ARN). En una forma de realización, un ARNi como se describe en la presente lleva a cabo la inhibición de la expresión de ALAS1 en una célula o mamífero.

Los ARNis incluidos en las composiciones presentados en la presente abarcan un ARNds que tiene una cadena de ARN (la cadena de antisentido) que tiene una región, por ejemplo, una región que tiene una longitud de 30 nucleótidos o menos, en general de 19 a 24 nucleótidos, y que es sustancialmente complementaria con respecto a por lo menos una parte de un trascrito de ARNm de un gen ALAS1 (por ejemplo, un gen de ratón o un gen humano ALAS1) (también denominado en la presente como un “ARNi específico para ALAS1”). Como alternativa, o en combinación, los ARNis abarcan un ARNds que tiene cadena de ARN (la cadena de antisentido) que tiene una región que tiene una longitud de 30 nucleótidos o menos, en general de 19 a 24 nucleótidos de longitud, que es sustancialmente complementaria con respecto a por lo menos un trascrito de ARNm de un gen ALAS1 (por ejemplo, una gen variante humano 1 ó 2 de un gen ALAS1) (también denominado en la presente como un “ARNi específico para ALAS1”).

En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, un ARNds) descrito en la presente comprende una cadena de antisentido que tiene una región que es sustancialmente complementario con respecto a una región de un ALAS1 humano. En formas de realización, el ALAS1 humano tiene la secuencia de NM_000688,4 (SEQ ID NO: 1) o NM_000688,5 (SEQ ID NO:382). En formas de realización, el ALAS1 humano tiene la secuencia de NM_199166.1.

En formas de realización, la secuencia antisentido de los blancos de iARN (por ejemplo, dsARN) dentro de la región 871 a 895 (más o menos 5, 4, 3, 2 ó 1 nucleótidos en una o las dos direcciones en el extremo 5′ y/o 3′) en el transcripto de ALAS1 NM_000688.4. En formas de realización, la secuencia antisentido se dirige a los nucleótidos 871 a 893, 871 a 892 ó 873 a 895 en el transcripto de ALAS1 NM_000688.4. En formas de realización, la secuencia antisentido comprende o consiste en una secuencia que es completamente complementaria o sustancialmente complementaria a nucleótidos 871 a 893, 871 a 892 ó 873 a 895 en el transcripto de ALAS1 NM_000688.4.

En un aspecto, se proporciona un ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) para inhibir la expresión de ALAS1, en donde dicho dsARN comprende una cadena con sentido y una cadena antisentido, donde la cadena antisentido comprende una región de complementariedad con un transcripto de ARN de ALAS1, cuya cadena antisentido comprende al menos 15 (por ejemplo, al menos 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ó 23) nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3, 2 ó 1 nucleótidos de la secuencia de UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO: 4153) o UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU (SEQ ID NO: 4154). En formas de realización, la cadena antisentido comprende la secuencia de UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO: 4153) o UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU (SEQ ID NO: 4153). En formas de realización, la cadena con sentido comprende la secuencia

de CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID NO: 4155). En formas de realización, uno o varios nucleótidos de la cadena antisentido y/o la cadena con sentido se modifican como se describe en la presente. En formas de realización, el dsARN comprende (i) una cadena antisentido que comprende o consiste en la secuencia antisentido de AD–60489, AD–60519 o AD–61193 y/o (ii) una cadena con sentido que comprende o consiste en la secuencia con sentido de AD–60489, AD–60519, o AD–61193 incluyendo uno o varios (por ejemplo, todos) de las modificaciones de la cadena antisentido y/o cadena antisentido de AD–60489, AD–60519 o AD–61193.

En un aspecto, se proporciona un ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) para inhibir la expresión de ALAS1, en donde dicho dsARN comprende una cadena con sentido y una cadena antisentido, donde la cadena antisentido comprende una región de complementariedad con un transcripto de ARN de ALAS1, cuya cadena antisentido comprende al menos 15 (por ejemplo, al menos 17, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ó 23) nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 (por ejemplo, no más de 0, 1 ó 2) nucleótidos de una secuencia antisentido enumerada en cualquiera de las tablas 21 a 40, o una versión no modificada de una secuencia antisentido (por ejemplo, una versión que tiene la misma secuencia de nucleótidos excepto porque algunos o todos los nucleótidos son no modificados) enumerados en cualquiera de las tablas 21 a 40. En una forma de realización, la secuencia

antisentido comprende al menos 15 (por ejemplo, al menos 17, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ó 23) nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 (por ejemplo, no más de 0, 1 ó 2) nucleótidos de (i) la secuencia antisentido de AD–60489, AD–60519 o AD–61193 o (ii) una versión no modificada de cualquiera de estas secuencias. En formas de realización, la cadena antisentido comprende al menos 15 (por ejemplo, al menos 17, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ó 23) nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 (por ejemplo, no más de 0, 1 ó 2) nucleótidos de la secuencia de UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO: 4153) o UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU (SEQ ID NO: 4154). En una forma de realización, la secuencia antisentido se dirige a posiciones 871–893 de NM_000688.4 (SEQ ID NO:1). En formas de realización, la cadena con sentido comprende la secuencia de CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID NO: 4155). En formas de realización, uno o varios nucleótidos de la cadena antisentido y/o la cadena con sentido se modifican como se describe en la presente.

En algunas formas de realización, el dsARN no es una secuencia con sentido y/o antisentido enumerada en cualquiera de las tablas 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 18 ó 20.

En una forma de realización, se proporciona un ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) para inhibir la expresión de ALAS1, en donde dicho dsARN comprende una cadena con sentido y una cadena antisentido, donde la cadena

antisentido comprende una región de complementariedad con un transcripto de ARN de ALAS1, cuya cadena antisentido comprende al menos 15 (por ejemplo, al menos 17, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ó 23) nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos, no más de 2 nucleótidos, o no más de un nucleótido, de la secuencia antisentido de AD–60519. En formas de realización, uno o varios nucleótidos se modifican como se describe en la presente.

En una forma de realización, se proporciona un ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) para inhibir la expresión de ALAS1, en donde dicho dsARN comprende una cadena con sentido y una cadena antisentido, donde la cadena antisentido comprende una región de complementariedad con un transcripto de ARN de ALAS1, cuya cadena antisentido comprende al menos 15 (por ejemplo, al menos 17, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ó 23) nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 (por ejemplo, no más de 0, 1 ó 2) nucleótidos, a partir la secuencia antisentido de AD–60489, o un derivado de AD–60489 tal como se describe en la presente. En formas de realización, uno o varios nucleótidos se modifican como se describe en la presente, por ejemplo, uno o varios nucleótidos (o todos) de AD–60489 se modifican como se describió en la presente. En formas de realización, el derivado de AD–60489 es AD–60501, AD–60519, AD–60901, AD–60495, AD–60900, AD–60935, AD–60879, AD–61190, AD–61191, AD–60865, AD–60861, AD–60876, AD–61193, AD–60519, AD–60519,

o AD–60901. En formas de realización, el derivado de AD–60489 es AD–60519. En formas de realización, el derivado de AD–60489 es AD–61193.

En una forma de realización, se proporciona un ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) para inhibir la expresión de ALAS1, en donde dicho dsARN comprende una cadena con sentido y una cadena antisentido, donde la cadena antisentido comprende una región de complementariedad con un transcripto de ARN de ALAS1, cuya cadena antisentido comprende al menos 15 (por ejemplo, al menos 17, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ó 23) nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 (por ejemplo, no más de 0, 1 ó 2) nucleótidos a partir de un derivado de AD–58632 descrito en la presente. En formas de realización, uno o varios nucleótidos se modifican como se describe en la presente, por ejemplo, uno o varios nucleótidos (o todos) de AD–58632 se modifican como se describió en la presente. En formas de realización, el derivado de AD–58632 es AD–60405, AD–60887, AD–60923, AD–60434, AD–60892, AD–60419, AD–60924, AD–60445, AD–60925 y AD–60926, AD–60820, AD–60843, AD–60819, AD–61140, AD–61141, AD–61142, AD–60835, AD–60839, AD–61143, AD–61144, AD–61145, AD–61146, AD–60892, o AD–60419. En formas de realización, el derivado de AD–58632 es AD–60819.

En algunas formas de realización, el dsARN tiene una $IC_{50}$ de menos de 1 nM. En algunas formas de realización, el dsARN tiene una $IC_{50}$ en el rango de 0,01–1 nM. En formas de

realización, el dsARN tiene una $IC_{50}$ de menos de 0,05 nM. En formas de realización, el dsARN tiene una $IC_{50}$ de menos de 0,02 nM. En formas de realización, el dsARN tiene una $IC_{50}$ de menos de 0,01 nM. En formas de realización, la $IC_{50}$ se determina tal como se describe en la presente en los Ejemplos.

En algunas formas de realización, el dsARN tiene una ED50 de dosis simple de menos de aproximadamente 10 mg/kg. En algunas formas de realización, el dsARN tiene una ED50 de dosis simple de menos de aproximadamente 5 mg/kg. En formas de realización, la EC50 se determina tal como se describe en la presente en los Ejemplos.

En algunas formas de realización, el dsARN muestra mayor actividad en comparación con AD–58632. En algunas formas de realización, el dsARN muestra mayor actividad en comparación con AD–60489. En algunas formas de realización, el dsARN muestra mayor actividad en comparación con AD–58632 and AD–60489.

En formas de realización, el dsARN es AD–60501, AD–60519, AD–60901, AD–60495, AD–60900, AD–60935, AD–60879, AD–61190, AD–61191, AD–60865, AD–60861, AD–60876, AD–61193, AD–60519, AD–60519, AD–60901, AD–60405, AD–60887, AD–60923, AD–60434, AD–60892, AD–60419, AD–60924, AD–60445, AD–60925, AD–60926, AD–60820, AD–60843, AD–60819, AD–61140, AD–61141, AD–61142, AD–60835, AD–60839, AD–61143, AD–61144, AD–61145, AD–61146, AD–60892, o AD–60419 (por ejemplo, incluyendo la

secuencia de nucleótidos y/o una o varias (por ejemplo, todas) de las modificaciones de los dsARN antes mencionados. En formas de realización, el dsARN comprende una cadena antisentido que comprende o consiste en una secuencia antisentido (y/o una o varias (o todas) de las modificaciones)) seleccionada de las secuencias antisentido de AD–60501, AD–60519, AD–60901, AD–60495, AD–60900, AD–60935, AD–60879, AD–61190, AD–61191, AD–60865, AD–60861, AD–60876, AD–61193, AD–60519, AD–60519, AD–60901, AD–60405, AD–60887, AD–60923, AD–60434, AD–60892, AD–60419, AD–60924, AD–60445, AD–60925, AD–60926, AD–60820, AD–60843, AD–60819, AD–61140, AD–61141, AD–61142, AD–60835, AD–60839, AD–61143, AD–61144, AD–61145, AD–61146, AD–60892, o AD–60419. En formas de realización, el dsARN comprende una cadena con sentido que comprende o consiste en una secuencia con sentido (y/o una o varias (por ejemplo, todas) de las modificaciones)) seleccionada de las secuencias con sentido de AD–60501, AD–60519, AD–60901, AD–60495, AD–60900, AD–60935, AD–60879, AD–61190, AD–61191, AD–60865, AD–60861, AD–60876, AD–61193, AD–60519, AD–60519, AD–60901, AD–60405, AD–60887, AD–60923, AD–60434, AD–60892, AD–60419, AD–60924, AD–60445, AD–60925, AD–60926, AD–60820, AD–60843, AD–60819, AD–61140, AD–61141, AD–61142, AD–60835, AD–60839, AD–61143, AD–61144, AD–61145, AD–61146, AD–60892, o AD–60419.

En formas de realización, se proporciona un ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) para inhibir la expresión

de ALAS1, en donde el dsARN comprende (i) una cadena antisentido que comprende o consiste en la secuencia de UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO: 4153) o UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU (SEQ ID NO: 4154) y/o (ii) una cadena con sentido que comprende o consiste en la secuencia de CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID NO: 4155). En formas de realización, uno o varios nucleótidos de la cadena antisentido y/o la cadena con sentido se modifican como se describe en la presente.

En formas de realización, se proporciona un ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) para inhibir la expresión de ALAS1, en donde el dsARN comprende (i) una cadena antisentido que comprende o consiste en la secuencia antisentido de AD–60489 y/o (ii) una cadena con sentido que comprende o consiste en la secuencia con sentido de AD–60489 (en donde la secuencia con sentido y/o antisentido incluye una o varias (por ejemplo, todas) de las modificaciones de la cadena con sentido y/o la cadena antisentido de AD–60489).

En formas de realización, se proporciona un ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) para inhibir la expresión de ALAS1, en donde el dsARN comprende (i) una cadena antisentido que comprende o consiste en la secuencia antisentido de AD–60519 y/o (ii) una cadena con sentido que comprende o consiste en la secuencia con sentido de AD–60519(en donde la secuencia con sentido y/o antisentido

incluye una o varias (por ejemplo, todas) de las modificaciones de la cadena con sentido y/o la cadena antisentido de AD–60519).

En formas de realización, se proporciona un ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) para inhibir la expresión de ALAS1, en donde el dsARN comprende (i) una cadena antisentido que comprende o consiste en la secuencia antisentido de AD–61193 y/o (ii) una cadena con sentido que comprende o consiste en la secuencia con sentido de AD–61193 (en donde la secuencia con sentido y/o antisentido incluye una o varias (por ejemplo, todas) de las modificaciones de la cadena con sentido y/o la cadena antisentido de AD–61193).

En formas de realización, se proporciona un ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) para inhibir la expresión de ALAS1, en donde el dsARN comprende (i) una cadena antisentido que comprende o consiste en la secuencia antisentido de AD–60819 y/o (ii) una secuencia con sentido que comprende o consiste en la secuencia con sentido de AD–60819 (en donde la secuencia con sentido y/o antisentido incluye una o varias (por ejemplo, todas) de las modificaciones de la cadena con sentido y/o la cadena antisentido de AD–60819).

En formas de realización, se proporciona un dsARN para inhibir la expresión de ALAS1, en donde el dsARN comprende (i) una cadena antisentido que comprende o consiste en la

secuencia antisentido de AD–60489, AD–60519, AD–61193, o AD–60819 (una secuencia antisentido no modificada correspondiente) y/o (ii) una cadena con sentido que comprende o consiste en la secuencia con sentido de AD–60489, AD–60519, AD–61193, o AD–60819 (una secuencia antisentido no modificada correspondiente). En formas de realización, el dsARN comprende (i) una cadena antisentido que consiste en la secuencia antisentido de AD–60489, AD–60519, AD–61193, o AD–60819 y/o (ii) una cadena con sentido que consiste en la secuencia con sentido de AD–60489, AD–60519, AD–61193, o AD–60819, excepto porque la cadena antisentido y/o la cadena con sentido del dsARN difiere en 1, 2 ó 3 nucleótidos de la correspondiente secuencia antisentido y/o con sentido de AD–60489, AD–60519, AD–61193, o AD–60819.

Las secuencias y modificaciones de AD–60489, AD–60519, AD–61193 y AD–60819 se muestran en la tabla 44 siguiente.

Tabla 44: Secuencias y modificaciones de AD–60489, AD–60519, AD–61193, AD–60819

| Sitios blanco de secuencia antisentido en NM_000688.4 | Nombre del dúplex | Secuencia con sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (5’–3’) | Secuencia con sentido no modificado correspondiente | Secuencia antisentido no modificada correspondiente |
|---|---|---|---|---|---|
| 871–893 | AD–60489 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfugAfgAfcacUfUCUUA (SEQ ID | usAfsaGfaUfUfUfCfuGfGfuAfsgsa (SEQ | CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID | UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | CfaUfcUfuAfL96 (SEQ ID NO: 4156) | cUfuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO: 4157) | NO: 4158) | ID NO: 4159) |
| 871–893 | AD–60519 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 (SEQ ID NO: 4160) | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO: 4161) | CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID NO: 4162) | UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO: 4163) |
| 3 | AD–61193 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 (SEQ ID NO: 4164) | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO: 4165) | CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID NO: 4166) | UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU (SEQ ID NO: 4167) |
| 873–895 | AD–60819 | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 (SEQ ID NO: 4168) | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg (SEQ ID NO: 4169) | GAAAGAGUGUCUCAUCUUCUU (SEQ ID NO: 4170) | AAGAAGAUGAGACACUCUUUCUG (SEQ ID NO: 4171) |

en donde c, a, g, u = 2’–OMe ribonucleósidos; Af, Cf, G, Uf = 2’F ribonucleósidos; S = fosforotioato; L96 tiene la estructura representada en la Tabla 1.

En formas de realización, se proporciona un ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) para inhibir la expresión de ALAS1, en donde el dsARN comprende (i) una cadena antisentido que comprende o consiste en la secuencia antisentido de AD–60489, AD–60519, o AD–61193 y/o (ii) una cadena con sentido que comprende o consiste en la secuencia con sentido de AD–60489, AD–60519, o AD–61193 (incluyendo la secuencia de nucleótidos y una o varias (por ejemplo, todas) de las modificaciones de la cadena con sentido y/o la cadena antisentido de AD–60489, AD–60519 y AD–61193).

En formas de realización, se proporciona un ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) para inhibir la expresión de ALAS1, en donde el dsARN es AD–60489, AD–60519, AD–61193, o AD–60819. En formas de realización, se proporciona

un ácido ribonucleico bicatenario (dsARN) para inhibir la expresión de ALAS1, en donde el dsARN es AD–60489, AD–60519, o AD–61193 (por ejemplo, incluyendo la secuencia de nucleótidos y una o varias (por ejemplo, todas) de las modificaciones de AD–60489, AD–60519 y AD–61193).

En formas de realización, el dsARN es, comprende o consiste en AD–60489 (por ejemplo, incluyendo la secuencia de nucleótidos y una o varias (por ejemplo, todas) de las modificaciones de AD–60489).

En formas de realización, el dsARN es, comprende o consiste en AD–60519 (por ejemplo, incluyendo la secuencia de nucleótidos y una o varias (por ejemplo, todas) de las modificaciones de AD–60519.

En formas de realización, el dsARN es, comprende o consiste en AD–61193 (por ejemplo, incluyendo la secuencia de nucleótidos y una o varias (por ejemplo, todas) de las modificaciones de AD–61193.

En formas de realización, el dsARN es, comprende o consiste en AD–60819 (por ejemplo, incluyendo la secuencia de nucleótidos y una o varias (por ejemplo, todas) de las modificaciones de AD–60819.

En formas de realización, el dsARN (por ejemplo, AD–60489, AD–60519, AD–61193, AD–60819 u otro dsARN revelado en la presente en cualquiera de las tablas 21 a 40) es efectivo para suprimir el nivel hepático del mARN de ALAS1, por ejemplo, para lograr el silenciamiento de al menos 10%,

20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, o 80% (por ejemplo, de modo que los niveles de mARN de ALAS1 se reduzcan al 90% o menos, 80% o menos, 70% o menos, 60% o menos, 50% o menos, 40% o menos, 30% o menos, o 20% o menos de un nivel de control de mARN de ALAS1 hepático, por ejemplo, el nivel en un individuo o grupo de individuos no tratado, por ejemplo, un individuo o grupo de individuos tratados sólo con PBS). En formas de realización, la efectividad del dsARN en la supresión del nivel hepático del mARN de ALAS1 se evalúa usando un modelo de primate no humano, por ejemplo, tal como se describe en la presente en los Ejemplos.

En formas de realización, el dsARN (por ejemplo, AD–60489, AD–60519, AD–61193, AD–60819 u otro dsARN revelado en la presente en cualquiera de las tablas 21 a 40) es efectivo para suprimir el nivel circulante de mARN de ALAS1, por ejemplo, para lograr el silenciamiento de al menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, o 80% (por ejemplo, de modo que los niveles de mARN de ALAS1 se reduzcan al 90% o menos, 80% o menos, 70% o menos, 60% o menos, 50% o menos, 40% o menos, 30% o menos, o 20% o menos de un nivel de control de mARN circulante de ALAS1, por ejemplo, el nivel antes del tratamiento con el dsARN, o el nivel en un individuo o grupo de individuos no tratado). En formas de realización, la efectividad del dsARN en la supresión del nivel circulante de mARN de ALAS1 se evalúa usando un modelo de primate no humano, por ejemplo, tal

como se describe en la presente en los Ejemplos. En formas de realización, el nivel circulante de mARN de ALAS1 se evalúa usando un ensayo de detección de ARN extracelular circulante (cERD), por ejemplo, tal como se describe en la presente o en Sehgal, A. et al. Quantitation of tissue–specific target gene modulation using circulating RNA (Poster presented on February 9, 2012 at the Keystone Gene Silencing by small RNAs symposium (Vancouver, 7–12 de febrero de 2012) o Sehgal, A. et al. Tissue–specific gene silencing monitored in circulating RNA, *RNA*, 20: 1–7, publicado en línea el 19 de diciembre de 2013.

El método de cERD se puede aplicar por medio de cualquier muestra biológica apropiada. En formas de realización, el nivel circulante de mARN de ALAS1 se evalúa usando una muestra de sangre, por ejemplo, una muestra de suero. En formas de realización, el nivel circulante de mARN de ALAS1 se evalúa usando una muestra de orina.

En formas de realización, el dsARN es un derivado de AD–60489 que se revela en la presente, por ejemplo, en cualquiera de las tablas de la presente. En formas de realización, el dsARN muestra mayor actividad en comparación con AD–60489. En algunas de tales formas de realización, el dsARN es AD–60519.

En formas de realización, el dsARN es un derivado de AD–58632 que se revela en la presente, por ejemplo, en cualquiera de las tablas de la presente. En formas de

realización, el dsARN muestra mayor actividad en comparación con AD–58632.

En formas de realización, se indica mayor actividad por una IC50 inferior, por ejemplo, como se determina en base a ensayos in vitro, por ejemplo, tal como se describe en la presente, por ejemplo, en los Ejemplos.

En formas de realización, se indica mayor actividad por una dosis efectiva menor. La dosis efectiva se puede determinar en base a la administración de una dosis simple o múltiples dosis repetidas. En formas de realización, la dosis efectiva se determina en base a la ED50 de dosis simple. En formas de realización, la dosis efectiva o la ED50 de dosis simple se determina en base a un ensayo in vivo. En formas de realización, el ensayo in vivo se lleva a cabo en un animal no humano, por ejemplo, en una rata, en un primate no humano o en un ratón.

En formas de realización, la dosis efectiva se determina en base a la dosis requerida para obtener una reducción en un nivel de mARN de ALAS1 (por ejemplo, un nivel hepático de mARN de ALAS1 y/o un nivel circulante de mARN de ALAS1), por ejemplo, tal como se describe en la presente en los Ejemplos. En formas de realización, el mARN circulante se evalúa usando el ensayo de cERD.

En formas de realización, la dosis efectiva se determina en base a la dosis requerida para obtener una

reducción de un nivel (por ejemplo, nivel de orina y/o de plasma) de ALA y/o PBG.

En formas de realización, la dosis efectiva se determina en base a la dosis requerida para obtener un efecto de tratamiento particular descrito en la presente, por ejemplo, la prevención o la reducción de síntomas asociados con porfiria.

En formas de realización, se indica mayor actividad por obtención de un mayor nivel hepático del dsARN. En formas de realización, se obtiene un mayor nivel hepático después de una dosis simple de dsARN (por ejemplo, una dosis de 1, 2,5, 3, 5 ó 10 mg/kg). En formas de realización, un mayor nivel hepático es obtiene después de haber administrado múltiples dosis de dsARN (por ejemplo, 2–10 dosis diarias o semanales de 1, 2,5, 3, 5 ó 10 mg/kg).

En una forma de realización, el ARNi abarca un ARNds que tiene una cadena de ARN (la cadena de antisentido) que tiene una región que es sustancialmente complementario con respecto a una porción de un ARNm de ALAS1, por ejemplo, un ARNm de ALAS1 humano (por ejemplo, un ARNm de ALAS1 human o como se provee en SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 382).

En una forma de realización, un ARNi para inhibir la expresión de un gen ALAS1 incluye al menos dos secuencias que son complementarias entre sí. El ARNi incluye una cadena de sentido que tiene una primera secuencia y una cadena de antisentido que tiene una segunda secuencia. La

cadena de antisentido incluye una n secuencia de nucleótidos que es sustancialmente complementaria con respecto a por lo menos parte de un ARNm que codifica un trascripto de ALAS1, y la región de complementariedad tiene una longitud de 30 nucleótidos o menos, o de por lo menos 15 nucleótidos. Por lo general, el ARNi tiene una longitud de 19 a 24 nucleótidos.

En algunas formas de realización, el ARNi tiene una longitud de 19 a 24 nucleótidos. En algunas formas de realización, el ARNi tiene una longitud de 19 a 24 nucleótidos y se halla en una formulación de lípidos, por ejemplo, una formulación de nanopartículas de lípido (LNP, lipid nanoparticle formulation (por ejemplo, una formulación LNP11).

En algunas formas de realización, el ARNi tiene una longitud de 21–23 nucleótidos. En algunas formas de realización, el ARNi tiene una longitud de 21 a 23 nucleótidos y se halla en la forma de un conjugado, por ejemplo, está conjugado con uno o más derivados GalNAc descritos en la presente.

En algunas formas de realización el ARNi tiene una longitud de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 nucleótidos, y en otras formas de realización el ARNi tiene una longitud de aproximadamente 25 a aproximadamente 30 nucleótidos. Un ARNi que apunte a ALAS1, al entrar en contacto con una célula que expresa ALAS1, inhibe la

expresión de un gen ALAS1 en por lo menos 10%, por lo menos 20%, por lo menos 25%, por lo menos 30%, por lo menos 35% o por lo menos 40% o más, tal como se ensaya mediante un método descrito en la presente. En una forma de realización, el ARNi que apunta a ALAS1 está formulado en una SNLAP (Stable nucleic acid lípid particle, partícula estable de ácido nucleico).

En una forma de realización, un ARNi (por ejemplo, un ARNds) presentado en la presente incluye una primera secuencia de un ARNds que ha sido seleccionado del grupo consistente en las secuencias de sentido de las Tablas 21 a 40 y una segunda secuencia que ha sido seleccionada del grupo consistente en las correspondientes secuencias antisentido de las Tablas 21 a 40.

Las moléculas de ARNi presentadas en la presente pueden incluir nucleótidos que se presentan naturalmente o pueden incluir por lo menos un nucleótido modificado. En formas de realización, el al menos un nucleótido modificado incluyen una o varias de una modificación en un nucleótido seleccionado del grupo que consiste en un ácido nucleico bloqueado (LNA), un nucleótido acíclico, un hexitol o ácido nucleico de hexosa (HNA), un ácido nucleico de ciclohexeno (CeNA), 2’–metoxietilo, 2’–O–alquilo, 2’–O–alilo, 2’–C–alilo, 2’–fluoro, 2’–desoxi, 2’–hidroxilo, o cualquier combinación de ellos. En una forma de realización, el al menos un nucleótido modificado incluye, pero sin limitación, un

nucleótido modificado 2’–O–metilo, un nucleótido modificado con 2’–fluoro, un nucleótido que tiene un grupo 5’–fosforotioato, y un nucleótido terminal ligado a un ligando, por ejemplo una N–acetilgalactosamina (GalNAc) o un derivado de colesterilo. Como alternativa, el nucleótido modificado puede elegirse del siguiente grupo: un nucleótido modificado por 2’–desoxi–2’–fluor, un nucleótido modificado por 2’–desoxi, un nucleótido bloqueado, un nucleótido acíclico, un nucleótido abásico, un nucleótido modificado por 2’–amino, un nucleótido modificado por 2’–alquilo, un nucleótido morfolino, un fosforamidato, y un nucleótido que comprende una base no natural. Una secuencia modificada de esté tipo puede basarse, por ejemplo, en una primera secuencia de dicho ARNi seleccionada entre el grupo consistente en las secuencias de sentido de **las Tablas** 21–40, y una segunda secuencia seleccionada del grupo consistente en las correspondientes secuencias de antisentido de las Tablas 21–40.

En una forma de realización, un ARNi descrito en la presente apunta a una variante de trascripto ARN de ALAS1 de tipo salvaje, y en otra forma de realización, el ARNi apunta un trascrito mutante (por ejemplo, un ARN de ALAS1 que lleva una variante alélica). Por ejemplo, un ARNi caracterizado en la invención puede hacer blanco en una variante polimórfica, tal como un único polimorfismo de nucleótido (SNP, single nucleotide polymorphism), de ALAS1.

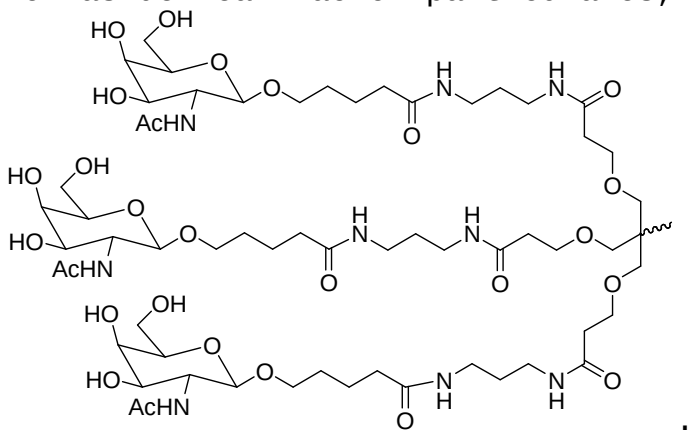
En otra forma de realización, el ARNi apunta tanto a un trascripto de ALAS1 de tipo salvaje como a uno mutante. En otra forma de realización más, el ARNi apunta a una variante transcripta particular de ALAS1 (por ejemplo, la variante ALAS1 humana 1). En otra forma de realización más, el agente ARNi apunta a múltiples variantes transcriptas (por ejemplo, las dos variantes 1 y 2 de ALAS1 humano).

En una forma de realización, un ARNi descrito en la invención apunta a una región no codificante de un ARN de trascripto de ALAS1, tal como la región 5’ o 3’ no traducida de un trascripto.

En algunas formas de realización, un ARNi descrito en la presente se halla en la forma de un conjugado, por ejemplo, un conjugado carbohidrato, que puede servir como una parte de apuntamiento y/o ligando, como se describe en la presente. En una forma de realización, el conjugado está fijado al extremo de la cadena de sentido del ARNds. En algunas formas de realización, el conjugado está fijado mediante un ligador, por ejemplo, por intermedio de un ligador ramificado bivalente o trivalente.

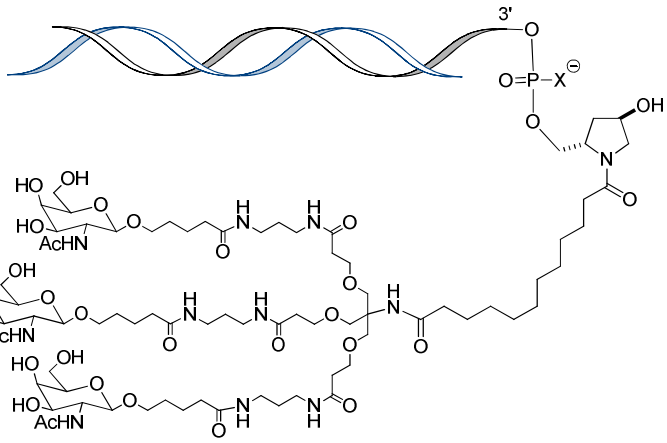
En algunas formas de realización, el conjugado comprende uno o más derivados de N–acetilgalactosamina (GalNAc). En la presente, un conjugado de esté tipo también recibe la denominación de conjugado GalNAc. En algunas formas de realización, el conjugado apunta el agente al agente ARNi a una célula en particular, por ejemplo, una

célula de hígado, por ejemplo, un hepatocito. Los derivados GalNAc pueden ser fijados por medio de un ligador, por ejemplo, un ligador ramificado bivalente o trivalente. En formas de realización particulares, el conjugado es



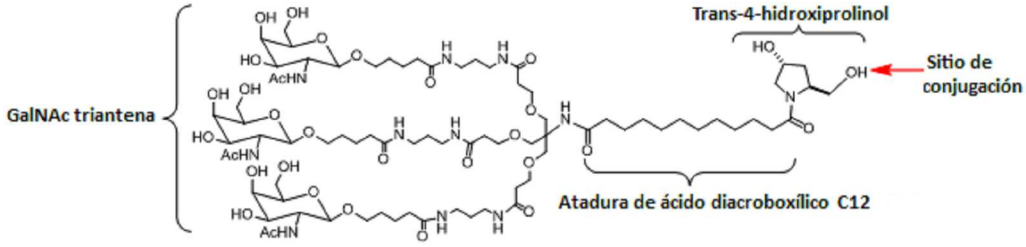
.

En algunas formas de realización, el agente ARNi está fijado al conjugado carbohidrato por intermedio de un ligador, por ejemplo, un ligador como se muestra en el siguiente esquema, en donde X es O o S



En algunas formas de realización, X es O. En algunas formas de realización, X es S.

En algunas formas de realización, el agente ARNi está conjugado a L96 como se define en la Tabla 1 y se muestra seguidamente:




En una forma de realización, el dsARN tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis o todos de los siguientes:

(i) se sintetiza químicamente, por ejemplo, se sintetiza por síntesis de oligonucleótidos en fase sólida;

(ii) todos los nucleótidos en el dsARN están modificados, por ejemplo. todos los nucleótidos son 2’–OMe o 2’–F modificados, o una combinación de 2’–OMe y 2’–F modificados;

(iii) todos los nucleótidos están conectados a través de ligaciones de 3’–5’ fosfodiéster;

(iv) la cadena con sentido comprende o consiste en 21 nucleótidos;

(v) la cadena antisentido comprende o consiste en 23 nucleótidos;

(vi) tiene un extremo romo en el extremo 3’ de la cadena con sentido;

(vii) tiene una saliente 3’, por ejemplo, tiene una saliente de dos nucleótidos, en el extremo 3’ de la cadena antisentido;

(viii) está unido covalentemente a un ligando que contiene tres restos de N–acetilgalactosamina (GalNAc);

(ix) el extremo 3’ de la cadena con sentido se conjuga con el resto de GalNAc trianterario (por ejemplo, mencionado en la presente como L96 tal como se define en la Tabla 1). En una forma de realización, el extremo 3’ está ligado con el resto GalNAc triantenario a través de una ligación de fosfodiéster;

(x) tiene una cadena antisentido que comprende una o varias (por ejemplo, cuatro) ligaciones de fosforotioato. En una forma de realización, las ligaciones de fosforotioato están ubicadas en el extremo 3’ y en el extremo 5’ de la cadena antisentido. En una forma de realización, se ubican dos ligaciones de fosforotioato en el extremo 3’ y dos ligaciones de fosforotioato en el extremo 5’ de la cadena con sentido;

(xi) tiene una cadena con sentido que comprende una o varias (por ejemplo, dos) ligaciones de fosforotioato. En una forma de realización, la una o varias (por ejemplo, dos) ligaciones de fosforotioato se ubican en el extremo 5’ de la cadena con sentido;

(xii) 21 nucleótidos de la cadena con sentido hibridan en los 21 nucleótidos complementarios de la cadena antisentido;

(xiii) forma 21 pares de base de nucleótidos y una saliente de dos bases en el extremo 3’ de la cadena antisentido;

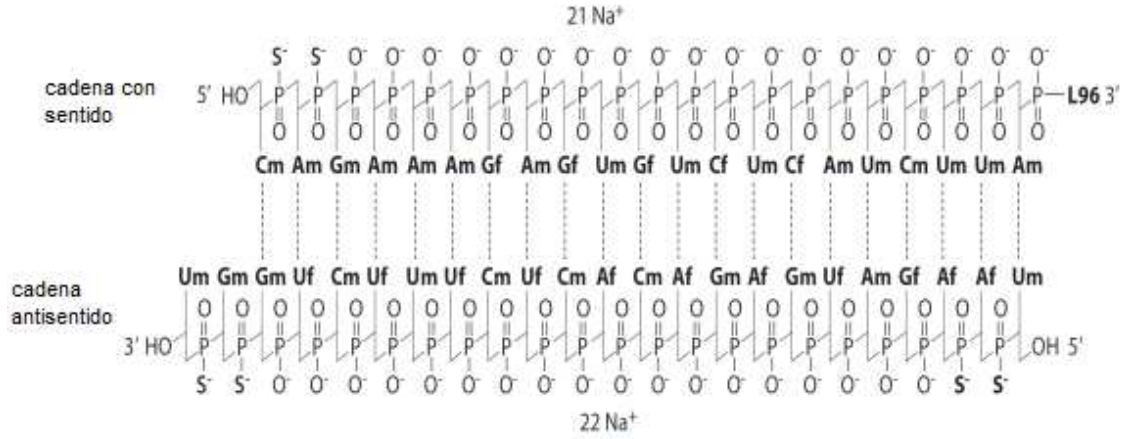
(xiv) comprende o consiste en una cadena con sentido y antisentido que tiene la secuencia de AD–60519;

(xv) tiene una cadena con sentido con 10, 12, 14, 16, 18, 19, 20 o todas las modificaciones de la cadena con sentido de AD–60519;

(xvi) tiene una cadena antisentido con 10, 12, 14, 16, 18, 19, 20 o todas las modificaciones de la cadena antisentido de AD–60519; o

(xvii) tiene la secuencia doble y todas las modificaciones de AD–60519 (SEQ ID NOS 5238–5239, respectivamente, por orden de aparición):.

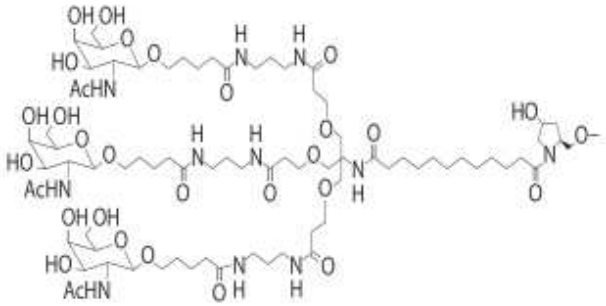
En formas de realización, el dsARN está en la forma de un conjugado que tiene la siguiente estructura (también mencionada en la presente como AD–60519 o ALN–60519):




**ALN-60519**

**Af, Cf, Gf, Uf** = 2'-ribonucleósidos
**Am, Cm, Gm, Um** = 2'-OMe ribonucleósidos
**S** = fosforotioato te

**L96** =



En un aspecto provisto en la presente hay una composición, por ejemplo, una composición farmacéutica que incluye uno o más de los ARNis descritos en la presente y un portador o vehículo de entrega, farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización, la composición se usa para inhibir la expresión de un gen ALAS1 en un organismo, en general, un sujeto humano. En una forma de realización, la composición se usa para el tratamiento de una porfiria, por ejemplo, AIP.

En un aspecto, un ARNi provisto en la presente es un ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds) para inhibir la

expresión de ALAS1, en donde dicho ARNds comprende una cadena de sentido y una cadena de antisentido de 15–30 pares de base de longitud y la cadena de antisentido es complementaria con respecto a por lo menos 15 nucleótidos contiguos de SEQ ID NO: 1 ó 382.

En otro aspecto más, un ARNi provisto en la presente es un ARNi de doble filamento (ARNds) que comprende una cadena de sentido complementaria con respecto a una cadena de antisentido, en donde dicha cadena de antisentido comprende una región de complementariedad con respecto a un trascripto ARN de ALAS1, en donde cada cadena tiene de aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos, en donde dicho agente ARNi de doble filamento está representado por la fórmula de doble filamento (III):

sentido: $5' \; n_p - N_a - (X\ X\ X)_i - N_b - Y\ Y\ Y - N_b - (Z\ Z\ Z)_j - N_a - n_q \; 3'$

antisentido: $3' \; n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' \; 5'$

(III)

en donde:

i, j, k, y l, cada uno de ellos e independientemente entre sí son 0 ó 1;

p, p', q, y q', cada uno de ellos e independientemente entre sí, son de 0 a 10;

cada $N_a$ y $N_a'$ independientemente entre sí, representa una secuencia de nucleótidos que comprende 0–25

nucleótidos que han sido modificados, no han sido modificados, o son combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia por lo menos dos nucleótidos diferentemente modificados;

cada $N_b$ y $N_b'$ independientemente entre sí representa una secuencia de nucleótidos que comprende 0–10 nucleótidos que han sido modificados, no han sido modificados, o son combinaciones de los mismos;

cada $n_p$, $n_p'$, $n_q$, y $n_q'$ independientemente entre sí representa un nucleótido sobresaliente;

XXX, YYY, ZZZ, X′X′X′, Y′Y′Y′, y Z′Z′Z′ , cada uno de ellos e independientemente entre sí, representan un motivo detrás modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos;

las modificaciones sobre $N_b$ difieren de la modificación sobre Y, y las modificaciones sobre $N_b'$ difieren de la modificación sobre Y′.

En formas de realización, la cadena de sentido está conjugada con por lo menos un ligando.

En formas de realización, i es 1; j es 1; o tanto i como j son 1.

En formas de realización, k es 1; l es 1; o tanto k como l son 1.

En formas de realización, XXX es complementario con respecto a X′X′X′, YYY es complementario con respecto a Y′Y′Y′, y ZZZ es complementario con respecto a Z′Z′Z′.

En formas de realización, el motivo Y′Y′Y′ se presenta en las posiciones 11, 12 y 13 de la cadena de antisentido desde el extremo 5′–.

En formas de realización, el Y′ es 2′–O–metilo.

En formas de realización, la región dúplex tiene una longitud de 15–30 pares de nucleótidos.

En formas de realización, la región dúplex tiene una longitud de 17–23 pares de nucleótidos.

En formas de realización, la región dúplex tiene una longitud de 19–21 pares de nucleótidos.

En formas de realización, la región dúplex tiene una longitud de 21–23 pares de nucleótidos.

En formas de realización, la modificación sobre el nucleótido se selecciona del grupo que consiste en ácido nucleico bloqueado (LNA), un nucleótido acíclico, un hexitol o ácido nucleico de hexosa (HNA), un ácido nucleico de ciclohexeno (CaNA), 2′–metoxietilo, 2′–O–alquilo, 2′–O–alilo, 2′–C–alilo, 2′–fluoro, 2′–desoxi, 2′–hidroxilo y cualquiera de sus combinaciones.

En formas de realización, las modificaciones sobre los nucleótidos son seleccionadas del grupo consistente en LNA, HNA, CeNA, 2′–metoxietilo, 2′–O–alquilo, 2′–O–alilo, 2′–C–alilo, 2′–fluor, 2′–desoxi, 2′–hidroxilo, y sus combinaciones.

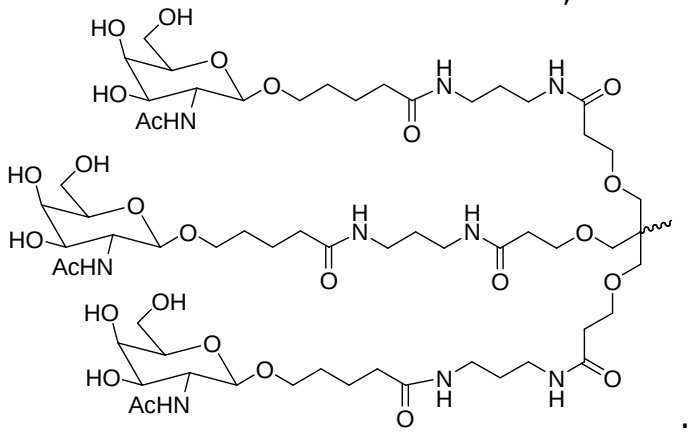
En formas de realización, las modificaciones sobre los nucleótidos son 2′–O–metilo, 2′–fluor o ambos.

En formas de realización, el ligando comprende un carbohidrato.

En formas de realización, el ligando está fijado por intermedio de un ligador.

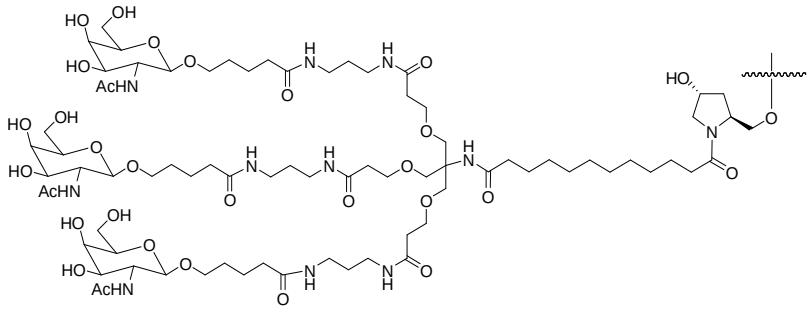
En formas de realización, el ligador es un ligador ramificado bivalente o trivalente.

En formas de realización, el ligando es



.

En formas de realización, el ligando y el ligador son como se muestra en la fórmula XXIV:



En formas de realización, el ligando está fijado al extremo 3’ de la cadena de sentido.

En formas de realización, el ARNds consiste o comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada entre el grupo de secuencias provistas en las Tablas 21–40.

En otro aspecto más, un ARNi provisto en la presente es un ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds) para inhibir la expresión de ALAS1, en donde dicho ARNds comprende una cadena de sentido y una cadena **de** antisentido, donde la cadena de antisentido comprende una región de complementariedad con respecto a un trascripto ALAS1, la cual comprende por lo menos 15 nucleótidos contiguos que no difieren en no más de 3 nucleótidos entre sí de las secuencia de antisentido enumeradas en cualquiera de las Tablas 21–40. En formas de realización, los nucleótidos de la cadena antisentido tienen menores modificaciones, más modificaciones o diferentes modificaciones en comparación con las secuencias antisentido enumerados en cualquiera de las tablas 21–40.

En formas de realización, las secuencias de sentido y de antisentido son aquellas de un dúplex como se divulga en la presente que suprime el ARNm de la expresión de ALAS1 en por lo menos 50%, 60%, 70%, 80%, 85% o 90%, por ejemplo, lo que se evalúa mediante un ensayo revelado en los Ejemplos provistos en la presente.

En formas de realización, la expresión de mARN de ALAS1 se evalúa en base a un nivel de mARN de ALAS1 en el hígado, por ejemplo, como se evalúa usando una muestra de

biopsia de hígado. En formas de realización, la expresión de mARN de ALAS1 se evalúa en base a un nivel de mARN de ALAS1 en un fluido biológico, por ejemplo, sangre, suero, plasma, fluido cerebroespinal u orina. En formas de realización, la expresión de mARN de ALAS1 se evalúa usando un ensayo de detección de ARN extracelular circulante (cERD), por ejemplo, un ensayo de cERD tal como se describe en la presente o en Sehgal, A. et al. Quantitation of tissue–specific target gene modulation using circulating RNA (Poster presented on February 9, 2012 at the Keystone Gene Silencing by small RNAs symposium (Vancouver, 7–12 de febrero de 2012) o Sehgal, A. et al. Tissue–specific gene silencing monitored in circulating RNA, RNA, 20: 1–7, publicado en línea el 19 de diciembre de 2013.

En algunas formas de realización, el ARNds comprende por lo menos un nucleótido modificado.

En algunas formas de realización, por lo menos uno de los nucleótidos modificados se elige del grupo consistente en: un nucleótido modificado por 2’–O–metilo, un nucleótido que comprende un grupo 5’–fosforotioato, y un nucleótido terminal ligado a un derivado de colesterilo o a un grupo bisdecilamina de ácido dodecanoico.

En algunas formas de realización, el nucleótido modificado se elige del grupo consistente en: un nucleótido modificado por 2’–desoxi–2’–flúor, un nucleótido modificado por 2’–desoxi, un nucleótido bloqueado, un nucleótido

acíclico, un nucleótido abásico, un nucleótido modificado por 2’–amino, nucleótido modificado por 2’–alquilo, un nucleótido morfolino, un fosforamidato y un nucleótido que comprende una base no natural.

En algunas formas de realización, la región de complementariedad tiene una longitud de por lo menos 17 nucleótidos.

En algunas formas de realización, la región de complementariedad tiene una longitud de entre 19 y 21 nucleótidos.

En algunas formas de realización, la región de complementariedad tiene una longitud de 19 nucleótidos.

En algunas formas de realización, cada cadena tiene una longitud de no más de 30 nucleótidos.

En algunas formas de realización, por lo menos una cadena comprende una saliente 3’ de por lo menos 1 nucleótido. En algunas formas de realización, la cadena antisentido comprende una saliente 3’ de por lo menos 1 nucleótido.

En algunas formas de realización, por lo menos una cadena comprende una saliente 3’ de por lo menos 2 nucleótidos. En algunas formas de realización, la cadena antisentido comprende una saliente 3’ de por lo menos 2 nucleótidos. En algunas formas de realización, la cadena antisentido comprende una saliente 3’ de 2 nucleótidos.

En algunas formas de realización, un ARNds descrito en la presente comprende adicionalmente un ligando.

En algunas formas de realización, el ligando es un ligando GalNAc.

En algunas formas de realización, el ligando apunta al ARNds a los hepatocitos.

En algunas formas de realización, el ligando está conjugado al extremo 3’ de la cadena de sentido del ARNds.

En algunas formas de realización, la región de complementariedad consiste en una secuencia antisentido seleccionada de las secuencias antisentido enumeradas en las Tablas 21–40, o una correspondiente secuencia antisentido en la que todos o algunos de los nucleótidos son no modificados. En formas de realización, la región de complementariedad consiste en la secuencia UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO: 4153) o UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU (SEQ ID NO: 4154). En algunas formas de realización, la región de complementariedad consiste en la secuencia antisentido del dúplex AD–60489. En algunas formas de realización, la región de complementariedad consiste en la secuencia antisentido del dúplex AD–60519.

En formas de realización, la región de complementariedad consiste en una secuencia antisentido seleccionada de un dúplex como se divulga en la presente que suprime el ARNm de la expresión de ALAS1 en por lo

menos 50%, 60%, 70%, 80%, 85% o 90%, por ejemplo, evaluado mediante un ensayo revelado en los Ejemplos provistos en la presente.

En algunas formas de realización, el dsARN comprende una cadena con sentido que consiste en una secuencia de cadena con sentido seleccionada de las tablas 21–40 y una cadena antisentido que consiste en una secuencia antisentido seleccionada de las tablas 21–40. En formas de realización, el dsARN comprende un par de las correspondientes secuencias con sentido y antisentido seleccionadas de aquellas de los dúplex revelados en las tablas 21–40.

En un aspecto, la invención provee una célula que contiene por lo menos uno de los ARNis (por ejemplo, un ARNds) presentados en la presente. La célula es por lo general una célula de mamífero, tal como una célula human a. En algunas formas de realización, la célula es una célula eritroide. En otras formas de realización, la célula es una célula de hígado (por ejemplo, un hepatocito).

Un aspecto provisto en la presente se refiere a una composición farmacéutica para inhibir la expresión de un gen ALAS1, comprendiendo la composición un ARNi (por ejemplo, un ARNds) descrito en la presente.

En formas de realización de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, el ARNi (por ejemplo, un ARNds) se administra en una solución no

tamponada. En formas de realización, la solución no tamponada es solución salina o agua, por ejemplo, agua para inyección.

En formas de realización, la composición farmacéutica comprende AD–60519 y agua para inyección. En formas de realización, la composición comprende aproximadamente 100 a 300 mg/mL, por ejemplo, 200 mg/mL, de AD–60519. En formas de realización, la composición tiene un pH de 6,0–7,5, por ejemplo, de aproximadamente 7,0. En formas de realización, la composición es para inyección subcutánea. En formas de realización, la composición farmacéutica se envasa en un recipiente (por ejemplo, un vial de vidrio, por ejemplo, un vial de vidrio de 2 mL) a un volumen de aproximadamente 0,3 a 1 mL, por ejemplo, 0,55 mL. En formas de realización, la composición farmacéutica es ALN–AS1 tal como se describe en la presente en los ejemplos.

En formas de realización de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, el ARNi (por ejemplo, el ARNds) se administra junto con una solución tampón. En formas de realización, la solución tampón comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato, o fosfato o cualquier de sus combinaciones. En formas de realización, la solución tampón es PBS (solución fisiológica salina tamponada con fosfato, solución salina tamponada con fosfato).

En formas de realización de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, el ARNi (por ejemplo, un ARNds) se apunta a hepatocitos.

En formas de realización de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, la composición e administra por vía intravenosa.

En formas de realización de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, la composición se administra por vía subcutánea.

En formas de realización, una composición farmacéutica comprende un ARNi (por ejemplo, un ARNds) descrito en la presente que comprende un ligando (por ejemplo, un ligando GalNAc) que apunta el ARNi (por ejemplo, un ARNds) a hepatocitos.

En formas de realización, una composición farmacéutica comprende un ARNi (por ejemplo, un ARNds) descrito en la presente que comprende un ligando (por ejemplo, un ligando GalNAc), y la composición farmacéutica se administra por vía subcutánea. En formas de realización, el ligando apunta el ARNi (por ejemplo, un ARNds) a hepatocitos.

En determinadas formas de realización, una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición descrita en la presente, incluye una formulación lipídica. En algunas formas de realización, el agente ARNi se halla en una formulación de LNP, por ejemplo, una formulación MC3. En algunas formas de realización, la formulación LNP apunta el

agente ARNi a una célula particular, por ejemplo, una célula de hígado, por ejemplo, un hepatocito. En formas de realización, la formulación lipídica es una formulación LNP11. En formas de realización, la composición se administra por vía intravenosa.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica se formula para su administración de acuerdo con un régimen de dosificación descrito en la presente, por ejemplo, no más de una vez cada cuatro semanas, no más de cada tres semanas, no más de cada dos semanas, o no más una vez por semana. En otra forma de realización, la administración de la composición farmacéutica puede mantenerse durante un mes o durante más tiempo, por ejemplo, uno, dos, tres o seis meses, o un año o más.

En otra forma de realización, una composición que contiene un ARNi descrito en la invención, por ejemplo, un ARNds que apunta ALAS1, se administra junto con un agente terapéutico no ARNi, tal como un agente conocido para el tratamiento de una porfiria (por ejemplo, una AIP), o un síntoma de una porfiria (por ejemplo, dolor). En otra forma de realización, una composición que contiene un ARNi descrito en la invención , por ejemplo, un ARNds que apunta al AIP, se administra junto con un régimen terapéutico no ARNi, tal como hemina o glucosa (por ejemplo, una infusión de glucosa (Por ejemplo, glucosa IV)). Por ejemplo, un ARNi descrito en la invención puede administrarse antes, durante

o después, o junto con glucosa, dextrosa, o un tratamiento similar que sirva para restaurar el equilibrio energético (por ejemplo, nutrición parenteral total). Un ARNi descrito en la invención también puede ser antes, después o junto con la administración de un producto hemo (por ejemplo, hemina, hemo arginato, o hemo albúmina), y opcionalmente también en combinación con una glucosa (por ejemplo, glucosa IV) o similar.

Típicamente, la glucosa administrada para el tratamiento de una porfiria se administra por vía intravenosa (IV). En la presente, la administración de glucosa por vía intravenosa se denomina “glucosa IV”. Sin embargo, también se comprenden formas de realización alternativas en las que la glucosa se administra mediante otros medios.

En una forma de realización, se administra un ARNi de ALAS1 a un paciente, y seguidamente el agente no ARNi o un régimen terapéutico (por ejemplo, glucosa y/o un producto hemo) es administrado al paciente (o viceversa). En otra forma de realización, un ARNi de ALAS1 y el agente terapéutico no ARNi o régimen terapéutico se administran al mismo tiempo.

Un aspecto provisto en la presente es un método para inhibir la expresión de ALAS1 en una célula, comprendiendo el método: (a) introducir en la célula un ARNi (por ejemplo, un ARNds) descrito en la presente; y (b) mantener

la célula de la etapa (a) un tiempo suficiente para obtener la degradación del trascripto de ARNm de un Gen de ALAS1, con lo que se inhibe la expresión del Gen de ALAS1 en la célula.

Un aspecto provisto en la presente se refiere a un método para reducir o inhibir la expresión de un gen ALAS1 en una célula (por ejemplo, una célula eritroide o una célula de hígado, tal como, por ejemplo, a hepatocito). El método incluye:

(a) introducir en la célula un ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds), en donde el ARNds incluye al menos dos secuencias que son complementarias entre sí. El ARNds tiene una cadena de sentido que tiene una primera secuencia y una cadena de antisentido que tiene una segunda secuencia; la cadena de antisentido tiene una región de complementariedad que es sustancialmente complementaria con por lo menos una parte de un ARNm que codifica ALAS1, y donde la región de complementariedad tiene una longitud de 30 nucleótidos o menos, es decir, de 15 a 30 nucleótidos, y por lo general de 19–24 nucleótidos de longitud, y donde el ARNds, al entrar en contacto con una célula que expresa ALAS1, inhibe la expresión de un gen ALAS1 en por

lo menos 10%, por ejemplo, en por lo menos 20%, en por lo menos 30%, en por lo menos 40% o más; y

(b) mantener la célula de la etapa (a) durante un tiempo suficiente para obtener la degradación del trascripto de ARNm del gen ALAS1, con lo que se reduce o inhibe la expresión de un gen ALAS1 en la célula.

En formas de realización de los métodos arriba mencionados para la inhibición de la expresión de ALAS1 en una célula, la célula es tratada *ex vivo*, *in vitro*, o *in vivo*. En formas de realización, el celular es un hepatocito.

En formas de realización, la célula se halla presente en un sujeto que necesita un tratamiento, prevención y/o gestión de un trastorno relacionado con la expresión de ALAS1 expresión.

En formas de realización, el trastorno es una porfiria. En formas de realización, la porfiria es la porfiria aguda intermitente o porfiria por deficiencia de ALA–deshidratasa.

En formas de realización, la porfiria es una porfiria hepática, por ejemplo, una porfiria seleccionada de entre las porfiria intermitente (AIP, porfiria aguda intermitente), la coproporfiria aguda hereditaria (HCP, coproporfiria hereditaria), la porfiria variegata (VP, porfiria variegada), la ADP (porfiria por deficiencia de

ALA deshidratasa, porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa), y la porfiria hepatoeritropoyética. En formas de realización, la porfiria es una porfiria hepática homocigoto dominante (por ejemplo, AIP, HCP o VP, homocigoto dominante) o porfiria hepatoeritropoyética. En formas de realización, la porfiria es una porfiria doble.

En formas de realización, la expresión de ALAS1 es inhibida en por lo menos un 30%.

En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, un ARNds) tiene una $IC_{50}$ en el intervalo de 0,01–1 nM.

En determinadas formas de realización, la célula (por ejemplo, el hepatocito) es una célula de mamífero (por ejemplo, una célula de humano, un primate no humano, o roedores).

En una forma de realización, la célula es tratada *ex vivo, in vitro, o in vivo* (por ejemplo, la célula se halla presente un sujeto (por ejemplo, un paciente en necesidad de tratamiento, prevención y/o gestión de un trastorno relacionado con la expresión de ALAS1).

En una forma de realización, el sujeto es un mamífero (por ejemplo, un ser humano) en una situación de riesgo y del que se hecho un diagnóstico de porfiria, por ejemplo, XLSA (X–linked sideroblastic anemia, anemia sideroblástica ligada a X), ADP o Porfiria de Doss (ALA, porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa), AIP (porfiria intermitente aguda), CEP (porfiria eritropoyética

congénita), PCT (profiria cutánea tardía), coproporfiria o HCP (coproporfiria hereditaria), VP (porfiria variegada), EPP (protoporfiria eritropoyética), o eritroporfiria transitoria de la infancia. En algunas formas de realización, el trastorno es una porfiria hepática aguda, por ejemplo, ADP (porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa), AIP, HCP, o VP. En formas de realización específicas, el trastorno es ADP (porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa) o AIP.

En formas de realización, la porfiria es una porfiria hepática, por ejemplo, una porfiria seleccionada de entre las siguientes: AIP (porfiria intermitente aguda), HCP (coproporfiria hereditaria), VP (porfiria variegada), ADP (porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa), y porfiria hepatoeritropoyética. En formas de realización, la porfiria es una porfiria hepática homocigoto dominante (por ejemplo, AIP homocigoto dominante, HCP, o VP) o porfiria hepatoeritropoyética. En formas de realización, la porfiria es una porfiria dual.

En una forma de realización, el ARNds introducido reduce o inhibe la expresión de un gen ALAS1 en la célula.

En una forma de realización, el ARNds introducido reduce o inhibe la expresión de un gen ALAS1, o el nivel de uno masa porfirinas o precursores de porfirina (por ejemplo, ácido δ–aminolevulínico d (ALA), porfopilinógeno (PBG), hidroximetilbilano (HMB), uroporfirinógeno I o III,

coproporfirinógeno I ó II, protoporfironógeno IX, y protoporfirina IX) o productos o metabolitos de porfirina, en por lo menos el 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% o más en comparación con una referencia (por ejemplo, una célula no tratada o una célula tratada o una célula tratada un ARNds de control no apuntador). Sin que deseemos comprometernos con teoría alguna, el ALAS1 es la primera enzima de la vía de la porfirina. Por lo tanto, es probable que la reducción de la expresión del gen ALAS1 reduzca el nivel de uno o más precursores de la porfirina, porfirinas o productos y metabolitos de porfirina.

En otros aspectos, la invención provee métodos para tratar, prevenir o controlar procesos patológicos relacionados con la expresión de ALAS1 (por ejemplo, los procesos patológicos en los que intervienen las porfirinas, los precursores de porfirina, o defectos en la vía de la porfirina, tales como por ejemplo, las porfirias). En una forma de realización, el método incluye administrar a un sujeto, por ejemplo, a un paciente que necesite un tratamiento, prevención o control, de este tipo, una cantidad efectiva (por ejemplo, efectiva desde el punto de vista terapéutico o profiláctico) de uno o más de los ARNis presentados en la presente.

Un aspecto provisto en la presente se refiere a un método para tratar y/o prevenir un trastorno relacionado con la expresión de ALAS1, que comprende administrar a un

sujeto que necesite un tratamiento de este tipo un cantidad terapéuticamente efectiva de un ARNi (por ejemplo, un ARNds) descrito en la presente, o una composición que comprende un ARNi (por ejemplo, un ARNds) descrito en la presente.

Otro aspecto provisto en la presente se refiere a un método para tratar y/o prevenir una porfiria, que comprende administrar a un sujeto que necesite un tratamiento de este tipo un ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds), en donde dicho ARNds comprende una cadena de sentido y una cadena de antisentido de 15–30 pares de base de longitud y cadena de antisentido es complementaria con respecto a por lo menos 15 nucleótidos contiguos de SEQ ID NO:1 o SEQ ID NO:382.

En una forma de realización, un sujeto (por ejemplo, el paciente) tiene una porfiria. En otra forma de realización, el sujeto (por ejemplo, un paciente) se halla en riesgo de contraer una porfiria. En algunas formas de realización, la administración del ARNi que apunte al ALAS1 alivia o reduce la gravedad de por lo menos un síntoma de un trastorno relacionado con ALAS1 en el paciente.

En una forma de realización, el sujeto es un mamífero (por ejemplo, un ser humano) en riesgo, o del que se ha diagnosticado que tiene un trastorno relacionado con la expresión de ALAS1, por ejemplo, una porfiria, por ejemplo, XLSA (X–linked sideroblastic anemia, anemia sideroblástica

ligada a X), porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa (porfiria de Doss), AIP (porfiria aguda intermitente), CEP (porfiria eritropoyética congénita), PCT (porfiria cutánea tardía), coproporfiria o HCP (coproporfiria hereditaria), VP (porfiria variegada), EPP (protoporfiria eritropoyética), o eritroporfiria transitoria de la infancia. En otra forma de realización, la porfiria hepática aguda, por ejemplo, ADP (ALA, porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa), AIP, HCP, o VP. En algunas de tales formas de realización, el trastorno es ADP (porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa) o AIP.

En formas de realización el sujeto tiene o corre el riesgo de desarrollar una porfiria. En formas de realización, la porfiria es una porfiria hepática, por ejemplo, una porfiria seleccionada de entre las siguientes: AIP (porfiria intermitente aguda), HCP (coproporfiria hereditaria), VP (porfiria variegada), ADP (porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa), y porfiria hepatoeritropoyética. En formas de realización, la porfiria es una porfiria hepática homocigoto dominante (por ejemplo, AIP homocigoto dominante, HCP, o VP) o porfiria hepatoeritropoyética. En formas de realización, la porfiria es una porfiria dual.

En formas de realización, una porfiria, un síntoma de porfiria, un pródrome, o un ataque de porfiria es inducida por la exposición a un factor precipitante, como se

describe en la presente. En algunas formas de realización, el factor precipitante es una exposición química. En algunas formas de realización, el factor precipitante es un fármaco, por ejemplo, un medicamento prescrito o un medicamento de venta libre. En algunas formas de realización, es el factor precipitante es el ciclo menstrual, por ejemplo, una fase particular del ciclo menstrual, por ejemplo, la fase lútea.

En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, un ARNds) o la composición que comprende el ARNi se administra después de un ataque agudo de porfiria.

En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, un ARNds) o la composición que comprende el ARNi se administra durante un ataque agudo de porfiria.

En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, un ARNds) o la composición que comprende el ARNi se administra profilácticamente a efectos de prevenir un ataque agudo de porfiria.

En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, el ARNds) está formulado como una formulación de LNP.

En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, un ARNds) se halla en la forma de un conjugado de GalNAc.

En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, un ARNds) se administra con una dosis de 0,05 – 50 mg/kg.

En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, un ARNds) se administra con una concentración de 0,01 mg/kg–5 mg/kg peso corporal del sujeto.

En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, un ARNds) se formula como una formulación LNP y se administra con una dosis de 0,05 – 5 mg/kg.

En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, un ARNds) se halla en la forma de un conjugado GalNAc y se administra con una dosis de 0,5–50 mg/kg. En determinadas formas de realización, el iARN en el conjugado de GalNAc se administra en una dosis de menos de 10 mg/kg (por ejemplo, 5 mg/kg o menos) por ejemplo, una vez por semana; por ejemplo, una dosis de 1 mg/kg o menos, 2,5 mg/kg o menos, o 5 mg/kg o menos, por ejemplo, una vez por semana. En una forma de realización, iARN en el conjugado de GalNAc se administra en una dosis de aproximadamente 2,5 mg/kg o menos, por ejemplo, una vez por semana. En una forma de realización, la administración de iARN en el conjugado de GalNAc es subcutánea.

En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, dsADN) está en la forma de un conjugado de GalNAc y se administra, por ejemplo, por vía subcutánea, a una dosis de 0–5 mg/kg, por ejemplo, 0–2,5 mg/kg o 1–2,5 mg/kg. En formas de realización, el ARNi se administra por semana. En formas de realización, el ARNi se administra como una composición que comprende el ARNi y agua para inyección. En formas de

realización, el ARNi es AD–60519. En formas de realización, la composición comprende el ARNi, por ejemplo, AD–60519, a una concentración de aproximadamente 200 mg/mL.

En formas de realización, el método disminuye un nivel de una porfirina o de un precursor de porfirina en el sujeto.

En formas de realización, se disminuye el nivel en por lo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90%. En una forma de realización, el nivel se reduce en por lo menos 30%.

En formas de realización, el precursor de la porfirina es el ALA (ácido delta–aminolevulínico) o el PBG (porfopilinógeno).

En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, un ARNds) tiene una $IC_{50}$ en el intervalo de 0,01–1 nM.

En formas de realización, un método descrito en la presente

(i) produce una mejoría en un síntoma asociado con un trastorno relacionado por ALAS1 (por ejemplo, una porfiria)

(ii) inhibe la expresión de ALAS1 en el sujeto (por ejemplo, como se evalúa usando el ensayo cERD),

(iii) disminuye un nivel de un precursor de precursor de la porfirina (por ejemplo, ALA o PBG) o una porfirina en el sujeto,

(iv) disminuye la frecuencia de los ataques agudos de síntomas asociados con una porfiria en el sujeto, o

(v) disminuye la incidencia de los ataques agudos de síntomas asociados con una porfiria en el sujeto cuando el sujeto está expuesto a un factor precipitante (por ejemplo, la fase premenstrual o la fase lútea).

En formas de realización, el método alivia el dolor y/o la neuropatía progresiva.

En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, un ARNds) o la composición que comprende el ARNi se administra de acuerdo con un régimen de dosificación.

En algunas formas de realización, el ARNi (por ejemplo, un ARNds) o la composición que comprende el ARNi se administra antes o durante un ataque agudo de porfiria. En algunas formas de realización, el ARNi se administra antes de un ataque agudo de porfiria.

En algunas formas de realización, el ARNi (por ejemplo, un ARNds) o la composición que comprende el ARNi se administra durante pródromo. En formas de realización, el pródromo se caracteriza por dolor abdominal, nauseas, síntomas sicológicos (por ejemplo, ansiedad), inquietud y/o insomnio.

En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, un ARNds) o la composición que comprende el ARNi se

administran durante una fase particular del ciclo menstrual, por ejemplo, durante la fase lútea.

En formas de realización, el método alivia o previene los ataques cíclicos de porfiria, por ejemplo, por el hecho de reducir la gravedad, duración, o frecuencia de los ataques. En formas de realización, los ataques cíclicos están asociados con a factor precipitante. En formas de realización, el factor precipitante es el ciclo mensual, por ejemplo, una fase particular del ciclo menstrual, por ejemplo, la fase lútea.

En formas de realización, el sujeto tiene un nivel elevado de ALA y/o PBG. En formas de realización, el nivel de ALA y/o PBG es elevado en plasma u orina del sujeto. En formas de realización, el sujeto tiene porfiria, o corre el riesgo de desarrollarla, por ejemplo, una porfiria hepática. En formas de realización, el sujeto es asintomático. En formas de realización, el sujeto lleva una alteración genética (por ejemplo, una mutación de gen) asociada con una porfiria, como se describe en la presente.

En formas de realización, el sujeto tiene porfiria o está en riesgo de contraerla, y sufre dolor (por ejemplo, dolor crónico, por ejemplo, dolor neuropático) y/o neuropatía (por ejemplo, neuropatía progresiva). En formas de realización, el sujeto no sufre ataques agudos pero sufre de dolor (por ejemplo, dolor crónico, por ejemplo,

dolor neuropático progresivo). En formas de realización, el dolor es dolor abdominal.

En formas de realización, el sujeto: (a) tiene un nivel elevado de ALA y/o PBG y: (b) sufre de dolor (por ejemplo, dolor crónico, por ejemplo, dolor neuropático crónico) y/o neuropatía (por ejemplo, neuropatía progresiva). En formas de realización, el dolor es el dolor abdominal.

En formas de realización, el sujeto tiene un nivel en plasma y/o un nivel de orina de ALA y/o PBG que es elevado. En formas de realización, el nivel elevado de ALA y/o PBG está acompañado por otros síntomas, por ejemplo, dolor (por ejemplo, dolor crónico, por ejemplo, dolor neuropático crónico) o neuropatía (por ejemplo, neuropatía progresiva). En formas de realización, el dolor es dolor abdominal. En formas de realización, el sujeto es asintomático. En formas de realización, el sujeto tiene una mutación genética asociada con una porfiria, por ejemplo, una mutación como se describe en la presente.

En formas de realización, el sujeto tiene un nivel (por ejemplo, un nivel en plasma o un nivel en orina) de un precursor de porfirina, por ejemplo, ALA y/o PBG, que es elevado, por ejemplo, el nivel es mayor que, o mayor que o igual a, un valor de referencia. En formas de realización, el nivel es superior al valor de referencia. En formas de realización, los valores de referencia se hallan en dos

desviaciones estándar por encima del nivel medio en una muestra de individuos sanos. En formas de realización, el valor de referencia es un límite superior de referencia.

En formas de realización, el sujeto tiene un nivel en plasma y/o un nivel en orina de ALA y/o PBG que es mayor que, o mayor que o igual a, 2 veces, 3 veces, 4 veces o 5 veces el valor de límite de referencia superior. Como se usa en la presente, la expresión “límite superior de referencia” se refiere a un nivel que es el límite superior del intervalo de confianza del 95% para una muestra de referencia, por ejemplo, una muestra de individuos normales (por ejemplo, de tipo salvaje) o de individuos sanos, por ejemplo, de individuos que no llevan una mutación genética asociada con una porfiria y/o individuos que no sufren una porfiria. En formas de realización, el sujeto tiene un nivel en orina de ALA y/o PBG que es mayor que 2 a 4 veces mayor que la de un límite de referencia superior. En formas de realización, el sujeto tiene un nivel en orina de ALA y/o que es más de 4 veces el valor de un límite superior de referencia.

En formas de realización, el valor de referencia para el PBG en el plasma es de 0,12 μmol/L. En formas de realización, el sujeto es un ser humano y tiene un nivel plasmático de PBG que es mayor que, o mayor que, o igual a, 0,12 umol/L, 0,24 μmol/L, 0,36 μmol/L, 0,48 μmol/L o 0,60 μmol/L. En formas de realización, el sujeto es un ser

humano y tiene un nivel en plasma de PBG que es mayor que, o mayor que, o igual a, 0,48 μmol/L.

En formas de realización, el valor de referencia para PBG en orina es de 1,2 mmol/mol de creatinina. En formas de realización, el sujeto es un ser humano y tiene un nivel de PBG en orina que es mayor que o mayor que o igual a 1,2 mmol/mol de creatinina, 2,4 mmol/mol de creatinina, 3,6 mmol/mol de creatinina, 4,8 mmol/mol de creatinina, o 6,0 mmol/mol de creatinina. En formas de realización, el sujeto es un ser humano y tiene un nivel de PBG en orina que es mayor que, o mayor que, o igual a, 4,8 mmol/mol de creatinina.

En formas de realización, el valor de referencia para ALA en el plasma es de 0,12 μmol/L. En forma de realización, el sujeto es un ser humano y tiene un nivel de ALA en el plasma que es mayor que, o mayor que, o igual a, 0,12 μmol/L, 0,24 μmol/L, 0,36 μmol/ L, 0,48 μmol/L o 0,60 μmol/L. En formas de realización, el sujeto es un ser humano y tiene un nivel de ALA en el plasma que es mayor que, o mayor que o igual a 0,48.

En formas de realización, el valor de referencia para ALA en la orina es de 3,1 mmol/mol de creatinina. En formas de realización, el sujeto es un ser humano y tiene un nivel de ALA en la orina que es mayor que, o mayor que o igual a, 3,1 mmol/mol de creatinina, 6,2 mmol/mol de creatinina, 9,3

mmol/mol de creatinina, 12,4 mmol/mol creatinina, o 15,5 mmol/mol de creatinina.

En formas de realización, el método reduce uno o varios signos o síntomas de una porfiria. En formas de realización, el método disminuye un elevado nivel de ALA y/o PBG. En formas de realización, el método disminuye el dolor (por ejemplo, dolor crónico, por ejemplo, dolor neuropático crónico) y/o neuropatía (por ejemplo, neuropatía progresiva). En formas de realización, el dolor es el dolor abdominal. En formas de realización, el dolor es dolor neuropático (por ejemplo, el dolor asociado con la neuropatía progresiva de porfirias agudas). La disminución del dolor puede incluir, por ejemplo, la prevención del dolor, el retardo en la aparición del dolor, la reducción en la frecuencia del dolor, y/o la reducción de la gravedad o intensidad del dolor. En formas de realización, la reducción del dolor se evalúa en base al uso de la medicación para el dolor del sujeto.

En formas de realización, el método produce una mejoría o previene los ataques agudos de porfiria, por ejemplo, por el hecho de reducir la gravedad, duración o frecuencia de los ataques.

En formas de realización, el método disminuye o impide el daño en los nervios.

En formas de realización, el método previene el deterioro (por ejemplo, impide el desarrollo de anomalías)

de o tiene como resultado una mejora en las mediciones clínicas, por ejemplo, mediciones clínicas de la función de los músculos y/o nervios, por ejemplo, EMG y/o velocidades de conducción de los nervios.

En formas de realización, el método reduce el uso de hemo por el sujeto.

En formas de realización, el método reduce el uso de medicación para el dolor por el sujeto.

En formas de realización, el método reduce la hospitalización.

En formas de realización, el método es efectivo para reducir un nivel de ALA y/o PBG (por ejemplo, un nivel de ALA y/o PBG en plasma o orina). En formas de realización, el método es efectivo para producir una reducción predeterminada en el elevado nivel de ALA y/o PBG.

En formas de realización, la reducción predeterminada es una reducción a un valor que es menor o igual a un valor de referencia. En algunas formas de realización, el valor de referencia es un límite superior de referencia. En algunas formas de realización, el valor de referencia es el valor que se halla dos desviaciones estándar por encima de la media del nivel en una muestra de referencia.

En formas de realización, el método es efectivo para reducir el nivel de ALA y/o PBG en un sujeto a un nivel que está a menos de dos veces del límite de referencia superior. En formas de realización, el método es efectivo

para reducir el nivel de ALA a menos de dos veces el límite de referencia superior. En formas de realización, el método es efectivo para reducir el nivel de PBG a menos de dos veces el límite de referencia superior.

En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, un ARNds) o la composición que comprende el ARNi son administrados como una dosis única o múltiples dosis, por ejemplo, de acuerdo con un régimen de dosificación.

En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, un ARNds) o la composición que comprende el ARNi se administra profilácticamente a un sujeto que se halla en riesgo de desarrollar una porfiria. En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, un ARNds o la composición que comprende el ARNi se administra profiláctica a partir de la pubertad. En formas de realización, el sujeto es portador de una mutación genética asociada con una porfiria y/o tiene un nivel elevado de ALA y/o PBG (por ejemplo, un elevado nivel de ALA y/o PBG en plasma u orina). En formas de realización, la mutación hace que un individuo propenso a sufrir un ataque agudo (por ejemplo, tras la exposición a un factor precipitante, por ejemplo, un fármaco, dieta u otro factor precipitante, por ejemplo, un factor precipitante, como se divulga en la presente). En formas de realización, la mutación está asociada con niveles elevados de una porfirina o de un precursor de porfirina (por ejemplo, ALA y/o PBG). En formas de realización, la

mutación está asociada con dolor crónico (por ejemplo, dolor neuropático crónico) y/o neuropatía (por ejemplo, neuropatía progresiva).

En formas de realización, la mutación es una mutación en el gen ALAS1. En formas de realización, la mutación es una mutación en el promotor del gen ALAS1, o en regiones situadas corriente arriba o corriente abajo con respecto al gen ALAS1. En formas de realización, la mutación es una mutación en los factores de transcripción u otros genes que interactúan con ALAS1. En formas de realización, la mutación es una mutación en un gen que codifica una enzima en la vía de biosíntesis de hemo.

En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, un ARNds o uno de sus conjugados) o la composición que comprende el ARNi, se administra por vía subcutánea. En formas de realización, el ARNi se halla en forma de un conjugado de GalNAc. En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, el ARNds) se administra con una dosis de 0,5 a 50 mg/kg. En determinadas formas de realización, el iARN en el conjugado de GalNAc se administra en una dosis de menos de 10 mg/kg (por ejemplo, 5 mg/kg o menos) una vez por semana; por ejemplo, una dosis de 1 mg/kg o menos, 2,5 mg/kg o menos, o 5 mg/kg o menos, por ejemplo, una vez por semana. En una forma de realización, iARN en el conjugado de GalNAc se administra en una dosis de aproximadamente 2,5 mg/kg o menos, por ejemplo, una vez por semana.

En formas de realización, el sujeto por tratar es asintomático y tiene un nivel elevado de ALA y/o PBG. En formas de realización, el sujeto tiene una porfiria, por ejemplo, AIP. En formas de realización, el paciente padece de ataques porfíricos recurrentes.

En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, AD–60519) se administra a una dosis de menos de 5 mg/kg, por ejemplo, a 0,1, 0,35, 1,0 o 2,5 mg/kg. En formas de realización, el ARNi (por ejemplo, AD–60519) se administra en dosis repetidas, por ejemplo, dosis semanales.

En una forma de realización, el sujeto es asintomático y tiene un nivel elevado de ALA y/o PBG, y el ARNi (por ejemplo, AD–60519) se administra en dosis únicas, por ejemplo, a 0,1, 0,35, 1,0 o 2,5 mg/kg; o en dosis semanales repetidas, por ejemplo, de 1 y 2,5 mg/kg durante varias semanas (por ejemplo, durante 4 semanas).

En una forma de realización, el sujeto tiene AIP, por ejemplo, es un paciente con AIP, el ARNi (por ejemplo, AD–60519) se administra en una dosis de 1–2,5 mg/kg por semana.

En formas de realización, se emplea un régimen de tratamiento en el que el ARNi se administra inicialmente con mayor frecuencia, seguido de una administración menos frecuente. En formas de realización, el ARNi se administra inicialmente una vez por día durante varios días (por ejemplo, durante 2–14 días, por ejemplo, durante 2, 3, 4,

5, 6 ó 7 días). En formas de realización, el ARNi se administra posteriormente una vez por semana. En formas de realización, el ARNi se administra posteriormente una vez cada dos semanas. En formas de realización, el ARNi se administra posteriormente a una frecuencia que es efectiva para reducir uno o varios signos o síntomas de una porfiria.

Un aspecto provisto en la presente se refiere a un método para tratar un sujeto con un elevado nivel de ALA y/o PBG, en donde el método comprende administrar al sujeto de un ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds), en donde dicho ARNds comprende una cadena de sentido y una cadena de antisentido de 15–30 pares de bases de longitud y la cadena de antisentido es complementaria para por lo menos 15 nucleótidos contiguos de la SEQ ID Nº: 1 o SEQ ID Nº: 382.

Un aspecto provisto en la presente se refiere a un método para tratar un sujeto con un elevado nivel de ALA y/o PBG, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un ARNds o de una composición que comprende un ARNds, descrita en la presente.

En algunas formas de realización, los métodos descritos en la presente son efectivos para disminuir el nivel de ALA y/o PBG. En algunas formas de realización, el nivel de ALA y/o PBG se disminuye de manera tal que es

inferior a, o inferior o igual a, un valor de referencia, por ejemplo, un límite de referencia superior.

En formas de realización, el sujeto por tratar es asintomático y tiene un nivel elevado de ALA y/o PBG. En formas de realización, el sujeto tiene una porfiria, por ejemplo, AIP.

En formas de realización, el ARNi se administra en una dosis de menos de 5 mg/kg, por ejemplo, a 0,1, 0,35, 1,0 ó 2,5 mg/kg. En formas de realización, el ARNi se administra en dosis repetidas, por ejemplo, dosis semanales.

En otro aspecto, la invención provee métodos para disminuir un nivel de una porfirina o de un precursor de porfirina en una célula (por ejemplo, una célula eritroide o una célula de hígado, tal como, por ejemplo, un hepatocito). En una forma de realización, la célula es tratada *ex vivo*, *in vitro*, o *in vivo* (por ejemplo, la célula se halla presente en un sujeto (por ejemplo, un paciente que requiera un tratamiento, prevención y/o control de un trastorno relacionado con la expresión de ALAS1). El método incluye poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de uno o más de los ARNis que apuntan al ALAS1, por ejemplo, uno o más ARNis como se divulga en la presente, con lo que se disminuye el nivel de una porfirina o de un precursor de la porfirina en la célula; o disminuir el nivel de una porfirina o de un precursor en otras células, tejidos, o fluidos dentro de los que se

halla situada la célula; en comparación con el nivel antes de la puesta en contacto. Dichos métodos pueden utilizarse para tratar ((por ejemplo, producir una mejoría en cuanto a la gravedad) de los trastornos relacionados con la expresión de ALAS1, tal como porfirias, por ejemplo, AIP o porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa.

En una forma de realización, la etapa de la puesta en contacto se lleva a cabo *ex vivo*, *in vitro*, o *in vivo*. Por ejemplo, la célula puede hallarse presente en un sujeto, por ejemplo, un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que está en riesgo de desarrollar una porfiria, o del que se ha diagnosticado que tiene una porfiria. En una forma de realización, la porfiria es una porfiria hepática aguda. En formas de realización, la porfiria es una porfiria hepática, por ejemplo, una porfiria seleccionada de la porfiria aguda intermitente (AIP), la coproporfiria hereditaria (HCP), la porfiria variegada (VP), la porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa (ADP), y la porfiria hepatoeritropoyética. En formas de realización, la porfiria es una porfiria hepática homocigoto dominante ((por ejemplo, AIP, HCP, o VP homocigoto dominante) o porfiria hepatoerithropoiética. En formas de realización, la porfiria es una porfiria dual.

En un aspecto de la presente se provee un método para disminuir un nivel de una porfirina o de un precursor de la porfirina (por ejemplo, ALA o PBG) en una célula, que

comprende poner en contacto la célula con un ARNi (por ejemplo, un ARNds), descrito en la presente, en una cantidad efectiva para disminuir el nivel de la porfirina o del precursor de la porfirina en la célula. En formas de realización, la célula es un hepatocito. En formas de realización, la porfirina o el precursor de la porfirina es un ácido δ–aminolevulínico (ALA), porfopilinógeno (PBG), hidroximetilbilano (HMB), uroporfirinógeno I o III, coproporfirinaógeno I o III, protoporfrinógeno IX, o protoporfirina IX. En formas de realización, el precursor de la porfirina es ALA o PBG.

En una forma de realización, la célula es una célula eritroide. En otra forma realización, la célula es una célula de hígado (por ejemplo, un hepatocito).

En un aspecto de la presente se provee un vector que codifica por lo menos una cadena de un ARNi (por ejemplo, un ARNds) descrito en la presente.

En un aspecto de la presente se provee un vector que codifica por lo menos una cadena de un ARNds, en donde dicho ARNds comprende una región de complementariedad con respecto a por lo menos una parte de un ARNm que codifica ALAS1, en donde dicho ARNds tiene una longitud de 30 pares o menos, y en donde dicho ARNds apunta dicho ARNm para desdoblamiento.

En formas de realización, la región de complementariedad tiene una longitud de por lo menos 15 nucleótidos.

En formas de realización, la región de complementariedad tiene una longitud de 19 a 21 nucleótidos. En un aspecto, la invención provee un vector para inhibir la expresión de un gen ALAS1 en una célula. En una forma de realización, el vector comprende un ARNi descrito en la presente. En una forma de realización, el vector incluye al menos una secuencia reguladora operablemente ligada a una secuencia de nucleótidos que codifica por lo menos una cadena de un ARNi como se describe en la presente. En una forma de realización el vector comprende por lo menos una cadena de ARNi de ALAS1.

En un aspecto de la presente se provee una célula que comprende un vector descrito en la presente. En un aspecto en la presente se provee una célula que contiene un vector para inhibir la expresión de un gen ALAS1 en una célula. El vector incluye una secuencia reguladora operablemente ligada a una secuencia de nucleótidos que codifica por lo menos una cadena de uno de los ARNis descrito en la presente. En una forma de realización, la célula es una célula de hígado (por ejemplo, a hepatocito). En otra forma de realización, la célula es una célula eritroide.

En otro aspecto, se proporciona un método para ensayar el nivel de mARN de ALAS1 extracelular circulante en un

sujeto, donde dicho método comprende detectar (por ejemplo, medir) el nivel de mARN de ALAS1 en una muestra de fluido biológico (por ejemplo, una muestra de sangre (por ejemplo, una muestra de suero o plasma), una muestra de fluido cerebroespinal o una orina del sujeto, donde dicha muestra de fluido biológico comprende el mARN de ALAS1, ensayando así el nivel de mARN de ALAS1 extracelular circulante en el sujeto.

En otro aspecto, se proporciona un método para ensayar el nivel de mARN de ALAS1 extracelular circulante en un sujeto, donde dicho método comprende (i) proporcionar ARN (por ejemplo, ARN extracelular) de una muestra de fluido biológico (por ejemplo, muestra de sangre o plasma) del sujeto, donde dicha muestra de fluido biológico comprende el mARN de ALAS1; (ii) obtener un cADN de ALAS1 del mARN de ALAS1; (iii) poner en contacto del cADN de ALAS1 con un ácido nucleico complementario (por ejemplo, sonda y/o cebador) con el cADN de ALAS1 o una de sus partes, produciendo así una mezcla de reacción; y (iv) detectar (por ejemplo, medir) el nivel de cADN de ALAS1 en la mezcla de reacción, en donde el nivel de cADN de ALAS1 es indicativo del nivel de mARN de ALAS1, ensayando así el nivel de mARN de ALAS1 extracelular circulante en el sujeto.

En formas de realización, dicha muestra de fluido biológico es una muestra de sangre. En formas de

realización, dicha muestra de fluido biológico es una muestra de suero. En formas de realización, dicha muestra de fluido biológico es una muestra de orina.

En formas de realización, el método comprende PCR, qPCR o 5’–RACE.

En formas de realización, dicho ácido nucleico es una sonda o cebador.

En formas de realización, dicho ácido nucleico comprende un resto detectable y el nivel de mARN de ALAS1 se determina por detección de la cantidad del resto detectable.

En formas de realización, dicho método también comprende obtener la muestra de fluido biológico del sujeto. En formas de realización, la muestra de fluido biológico se separa del tejido y contiene exosomas. En formas de realización de estos métodos, la eficacia de un tratamiento de porfiria se evalúa en base a una comparación del nivel de mARN de ALAS1 extracelular circulante en el sujeto respecto a un valor de referencia.

En formas de realización, una reducción en el nivel de mARN de ALAS1 extracelular circulante en el sujeto en respuesta al tratamiento de porfiria, respecto del valor de referencia, indica que el tratamiento de porfiria es eficaz. En formas de realización, el valor de referencia es el nivel de mARN de ALAS1 extracelular circulante en el sujeto anterior al tratamiento de la porfiria.

Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan en su totalidad, a título de referencia.

Los detalles de diversas formas de realización de la invención se establecen en la siguiente descripción. Otros rasgos, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de los dibujos, y de las reivindicaciones.

**Descripción de los dibujos**

La FIG. 1 ilustra la vía o trayectoria biosintética del hemo.

La FIG. 2A y FIG. 2B muestran una tabla que resume determinadas porfirias asociadas con errores genéticos en el metabolismo del hemo.

La FIG. 3A y la FIG. 3B representan un transcripto 1 de secuencia de ARNm de ALAS1 humana (Ref. Seq. NM_000688,4 (GI:40316942, registro fechado Nov 19, 2011), SEQ ID NO: 1).

La FIG. 4A y la FIG. 4B representan un transcripto 2 de secuencia de ARNm de ALAS1 humana (Ref. Seq. NM_000688,5 (GI: 362999011, registro fechado 1 de abril de 2012), SEQ ID NO: 382).

La FIG. 5 muestra la respuesta a las dosis del ARNsi AD–53558 en la supresión del ALAS1 (mALAS1) ARNm de ratón con respecto a control PBS. También se muestran los resultados para un control luciferasa (LUC) AD–1955.

La FIG. 6 muestra la respuesta a las dosis del ARNsi AD–53558 en la supresión del ARNm de ALAS1 en ratas con respecto al control PBS. También se muestran los resultados para un control luciferasa (LUC) AD–1955.

La FIG. 7 muestra la durabilidad de la supresión de ALAS1 (mALAS1) ARNm de rata por el ARNsi AD–53558 con respecto a l control PBS.

La FIG. 8 muestra las desviaciones media ± estándar de niveles de ALA (en μM) en la línea de base, y después de un tratamiento con fenobarbital en los grupos experimental (ALAS1 ARNsi) ay de control (LUC ARNsi).

La FIG. 9 muestra los niveles de ALA en el plasma (en μM) de animales individuales en la línea de base, y después de un tratamiento con fenobarbital en animales que recibieron un tratamiento con ALAS1 ARNsi y control.

La FIG. 10 muestra desviaciones media ± estándar de niveles de PBG en el plasma (en μM) en la línea de base, y después de un tratamiento con fenobarbital en animales que recibieron un tratamiento con ALAS1 ARNsi y de control (LUC ARNsi).

La FIG. 11 muestra los niveles de PBG en el plasma (en μM) de animales individuales en la línea de base, y después de un tratamiento con fenobarbital en animales que recibieron un tratamiento con ALAS1 ARNsi y de control (LUC ARNsi).

La FIG. 12 muestra el nivel relativo de mALAS1 RNAm en el hígado en la línea de base, y después de un tratamiento con fenobarbital en animales experimentales representativos seleccionados (ALAS1 ARNsi) y de control (PBS).

La FIG. 13 muestra los efectos de tres mALAS1 ARNsis conjugados con GalNAc sobre la expresión de mALAS1 (con respecto a un control PBS) en el tejido de hígado de ratón.

La FIG. 14 muestra los niveles de ALA y de PBG en el plasma a lo largo del tiempo después de la administración de fenobarbital y tratamiento con ALAS1 ARNsi o con LUC ARNsi de control.

La FIG. 15 muestra los efectos de un ALAS1 ARNsi conjugado con GalNAc sobre los niveles de ALA en el plasma y de PBG en el plasma en el modelo ratón de inducción de AIP de fenobarbital.

La FIG. 16 muestra los efectos dependientes de las dosis, de un ARNsi de ALAS1 sobre los niveles plasmáticos de ALA y PBG en el modelo ratón de inducción por AIP fenobarbital. Para los animales que recibieron ARNsi de ALAS1, la dosis de ARNsi administrada (0,05 mg/kg, 0, 1 mg/kg, 0.5 mg/kg, o 1,0 mg/kg) se muestra en el eje horizontal.

La FIG. 17, panel superior muestra el diseño experimental utilizado para estudiar la supresión de ALA y PBG con un ARNsi de ALAS1. El panel inferior muestra los niveles de ALA y PBG en el plasma en la línea de base, bajo

la condición de control (Luc), y después de tratamiento con un ARNsi de ALAS1 a la semana 0, semana 2, y semana 4.

La FIG. 18 muestra el diseño experimental utilizado para comparar los efectos del tratamiento con ARNsi de ALAS1 o hemina en un modelo animal de AIP (arriba) y los resultados para los niveles de ALA en el plasma (µmol/L) (en el centro) y de PBG en el plasma (µmol/L) (parte inferior).

La FIG. 19 muestra los niveles relativos de ARNm (ALAS1/GAPDH) en los animales tratados con 30 mg/kg, 10 mg/kg, o 3 mg/kg de AD–58632 en comparación con los animales tratados con el PBS de control.

La FIG. 20 muestra el diseño experimental utilizado para investigar el efecto de la respuesta a la dosis, del conjugado AD–58632 ALAS1 GalNAc en un modelo de rata AIP.

La FIG. 21 muestra los niveles relativos de PBGD de hígado ARNm (gráfico superior) y los niveles relativos de ALAS1 de hígado ARNm (gráfico inferior) en un modelo rata de AIP. Unos grupos de animales fueron sometidos a uno de los siguientes cuatro tratamientos: (1) tratamiento con fenobarbital (PB) solamente, (2) tratamiento con fenobarbital y porfobilinógeno desaminasa (PBGD) ARNsi, (3) fenobarbital, PBGD ARNsi, y 30 mg/kg de ARNsi de ALAS1, (4) fenobarbital, PBGD ARNsi, y 10 mg/kg de ARNsi de ALAS1.

La FIG. 22 muestra los niveles de PBG urinario (panel superior) y ALA (panel inferior) referidos a niveles

de creatinina en un modelo rata de AIP. UNos grupos de animales fueron sometidos a uno de los siguientes cuatro tratamientos: (1) tratamiento con fenobarbital (PB), (2) tratamiento con fenobarbital y porfobilinógeno desaminasa (PBGD) ARNsi, (3) fenobarbital, PBGD ARNsi, y 30 mg/kg de ARNsi de ALAS1, (4) fenobarbital, PBGD ARNsi, y 10 mg/kg de ARNsi de ALAS1.

La FIG. 23 muestra la supresión de ALAS–1 ARNm por el AD–58632, comparado con el PBS de control, en grupos de ratas que recibieron cinco dosis diarias de ARNsi a 6 mg/kg, 2 mg/kg, o 1 mg/kg versus dosis de bolos individuales de ARNsi a 30 mg/kg, 10 mg/kg, o 5 mg/kg.

La FIG. 24 muestra la supresión de ALAS–1 ARNm por el AD–58632, en comparación con PBS de control, en grupos de ratas que recibieron cuatro dosis semanales de ARNsi a 10 mg/kg, 5 mg/kg, o 2,5 mg/kg.

La FIG. 25 muestra la supresión de ALAS–1 ARNm por el AD–58632 y por cinco dúplex 19/19mero.

La FIG. 26 muestra los resultados de una evaluación del efecto de longitud de cadena y salientes sobre los dos mejores 19meros.

La FIG. 27 es un gráfico que muestra los niveles del ARNm de ALAS1 en el hígado (barras a la izquierda) y en el suero (barras a la derecha) para cada grupo de tratamiento en el estudio de NHP descrito en el Ejemplo 34.

La FIG. 28 muestra la supresión de ALAS–1 ARNm, en comparación con PBS de control, en grupos de ratas que recibieron 3 mg/kg o 10 mg/kg de AD–58632 o de AD–60489.

La FIG. 29 muestra el diseño experimental utilizado para investigar la efectividad de ARNsi de ALAS1 AD–58632 y AD–60489 para suprimir ARNm de hígado en primates no humanos.

La FIG. 30 muestra la supresión dependiente de la dosis de ARNm de hígado en primates no humanos después de tratamiento con 1,25 mg/kg, 2,5 mg/kg, o 5 mg/kg de AD–58632 o de AD–60489.

La FIG. 31 muestra una comparación de los resultados de la supresión de ARNm obtenidos de biopsias de hígado y de ensayo cERD en un estudio sobre primates no humanos.

La FIG. 32 muestra el desarrollo temporal de la supresión de ARNm evaluada mediante el ensayo cERD en un estudio con primates no humanos. El eje horizontal muestra el tiempo de acuerdo con el día del estudio.

La FIG. 33 muestra la supresión de ARNm de ALAS1 en ratas que recibieron PBS o una única dosis de 5 mg/kg de uno de los dúplex de ARNsi indicados.

La FIG. 34 muestra las concentraciones en el hígado del ARNsi en ratas que recibieron una única dosis de 5 mg/kg del ARNsi indicado.

La FIG. 35 (parte superior) muestra el diseño experimental utilizado para investigar la eficacia

terapéutica de AD–60925 y AD–60926. La FIG. 35 (parte inferior) muestra los niveles relativos de ALAS1/GAPDH ARNm de rata en ratas tratadas con: (1) AF11–PBGD, (2) AF11–PBGD y PB, (3) AF–11PBGD, PB, y 3 mg/kg de AD–60925, o (4) AF11–PBGD, PB, y AD–60926.

La FIG. 36 muestra los niveles relativos de PBG en la orina (parte superior) y de ALA en la orina (parte inferior) en ratas tratadas con: (1) AF11–PBGD, (2) AF11–PBGD y PB, (3) AF–11PBGD, PB, y 3 mg/kg de AD–60925, o (4) AF11–PBGD, PB, y AD–60926.

La FIG. 37 muestra los niveles relativos de PBG en la orina (parte superior) y de ALA en la orina (parte inferior) a lo largo del tiempo en ratas tratadas con: (1) AF11–PBGD, (2) AF11–PBGD y PB, (3) AF–11PBGD, PB, y 3 mg/kg de AD–60925, o (4) AF11–PBGD, PB, y AD–60926. Las flechas indican los instantes en que se administró PB.

La FIG. 38 muestra los niveles relativos de ALAS1 de rata (rALAS1) ARNm en ratas que recibieron 4 dosis de e PBS o 2,5 mg/kg de uno de los ARNsi indicados.

La FIG. 39 muestra los niveles relativos de ALAS1 de rata (rALAS1) ARNm en ratas que recibieron una única dosis de PBS o 2,5 mg/kg de uno de los ARNsi indicados.

La FIG. 40 (parte superior) muestra los niveles relativos de ALAS1 de rata (rALAS1) ARNm en ratas que recibieron una única dosis de PBS o 3 mg/kg de uno de los

ARNsi indicados. La FIG. 40 (parte inferior) muestra la concentración de ARNsi en el hígado.

La FIG. 41 (parte superior) muestra la supresión de ALAS1 de rata (rALAS1) ARNm por AD–60489, AD–60519, y AD–60901. La FIG. 41 (parte inferior) muestra la concentración del ARNsi en el hígado.

La FIG. 42 muestra los niveles relativos de ALAS1 de rata (rALAS1) ARNm en ratas que fueron tratadas con una única dosis de PBS o con 2,5 mg/kg de uno de los ARNsi indicados.

La FIG. 43 muestra los niveles relativos de ALAS1 de rata (rALAS1) ARNm en ratas que fueron tratadas con PBS o con uno de los ARNsi indicados con una dosis de 2,5 mg/kg dos veces por semana durante 2 semanas.

La FIG. 44 (parte superior) muestra un diagrama esquemático del diseño experimental utilizado para investigar la eficacia terapéutica de múltiples dosis bisemanales de AD–60519. La FIG. 4 (parte inferior) muestra gráficos que ilustran la supresión de PBG en la orina y de ALA en la orina de ratas que fueron tratadas con: (i) PBGD ARNsi y seis dosis de PBS, (ii) PBGD ARNsi, PB, y seis dosis de PBS, (iii) PBGD ARNsi, PB, y seis dosis de 2,5 mg/kg AD–60519, o (iv) PBGD ARNsi, PB, y seis dosis de 5 mg/kg de AD–60519.

La FIG. 45 muestra gráficos que ilustran la supresión de PBG en el suero I(gráfico superior) y de ALA en el suero

(gráfico inferior) en un modelo AIP de ratón que fue tratado con: (i) PBGD ARNsi y seis dosis de PBS (línea de base), (ii) PBGD ARNsi, PB, y seis dosis de PBS (solución salina), (iii) PBGD ARNsi, PB, y seis dosis de 2,5 mg/kg de AD–60519, o (iv) PBGD ARNsi, PB, y seis dosis de 5 mg/kg de AD–60519.

La FIG. 46 (parte superior) muestra un diagrama esquemático del diseño experimental utilizado para investigar la eficacia terapéutica de múltiples dosis semanales de AD–60519. La FIG. 46 (parte inferior) muestra un gráfico que ilustra los niveles relativos de ALAS1 de rata ARNm (rALAS1/GAPDH) en ratas que fueron tratadas con: (i) PBGD ARNsi y cuatro dosis de PBS, (ii) PBGD ARNsi, PB, y cuatro dosis de PBS, (iii) PBGD ARNsi, PB, y cuatro dosis de 3 mg/kg de AD–60519, (iv) PBGD ARNsi, PB, y cuatro dosis de 1 mg/kg AD–60519, o (v) PBGD ARNsi, PB, y cuatro dosis de 0,3 de mg/kg de AD–60519.

La FIG. 47 muestra gráficos que ilustran los niveles de PBG en la orina (gráfico superior) y de ALA en la orina (gráfico inferior) en ratas que fueron tratadas con: (i) PBGD ARNsi y cuatro dosis de PBS, (ii) PBGD ARNsi, PB, y cuatro dosis de PBS, (iii) PBGD ARNsi, PB, y cuatro dosis de 3 mg/kg de AD–60519, (iv) PBGD ARNsi, PB, y cuatro dosis de 1 mg/kg de AD–60519, o (v) PBGD ARNsi, PB, y cuatro dosis de 0,3 mg/kg de AD–60519.

La FIG. 48 es un diagrama esquemático que muestra el diseño de un estudio en primates no humanos en el que se investigaron los efectos de los conjugados ARNsi de ALAS1 GalNAc en la supresión del ARNm de ALAS1 de hígado y del ARNm de ALAS1 circulante.

La FIG. 49 es un gráfico que muestra la supresión de ARNm de hígado en primates no humanos (NHP, non–human primate) después de tratamiento con conjugados ARNsi de ALAS1 GalNAc.

La FIG. 50 es un gráfico que muestra los niveles normalizados en el suero, de ARNm de ALAS1 en primates no humanos (NHPs) en diversos momentos durante el transcurso de un estudio en el que se investigaron los efectos del tratamiento con conjugados ARNsi de ALAS1 GalNAc. Los días en el eje horizontal corresponden a los días en el diagrama esquemático de la Figura 48.

La FIG. 51 muestra los niveles normalizados de ARNm de ALAS1 en el suero (mostrados como una fracción del nivel pre–dosis) evaluados en un estudio de rata con dosis únicas que utiliza cERD en la orina para supervisar la supresión de ALAS1.

La FIG. 52 es un diagrama esquemático que muestra el diseño de un estudio en primates no humanos en el que se investigaron los efectos de múltiples dosis y de dosis única de AD–60519 en la supresión de ARNm de ALAS1 de hígado y en el ARNm de ALAS1 circulante.

La FIG. 53 es un gráfico de barras que muestra los niveles relativos promedios de ARNm de ALAS1 en el hígado ((% de PBS de control) en el día de estudio 24 (grupos de múltiples dosis) o en el día de estudio 4 (grupos de dosis únicas).

La FIG. 54 es un gráfico que muestra los niveles normalizados de ARNm de ALAS1 en el suero (mostrados como una fracción del nivel predosis) evaluado utilizando cERD para los grupos de múltiples dosis (gráfico superior, que muestra los resultados hasta el día 24) y los grupos de dosis simples (gráfico inferior, que muestra los resultados hasta el día 22).

La FIG. 55 es un gráfico que muestra los niveles de ARNm en el hígado, de ARNm en el suero, y de ARNm en la orina en el día de estudio 4 (en los grupos de una sola dosis) o en el día de estudio 24 (en los grupos de múltiples dosis). Se muestran los datos correspondientes a animales individuales y los datos promedios para cada grupo.

La FIG. 56 es un gráfico que muestra niveles séricos normalizados de mARN de ALAS1 (mostrados como una fracción del nivel de predosis) después de 8 semanas tal como se evalúa usando cERD para los grupos multidosis. Cada punto de dato gráfico representa el ARAm de ALAS1 restante para el grupo promedio de 3 muestras de animales ± la desviación estándar del grupo.

La FIG. 57 es un esquema de la estructura de ALN–60519 (también mencionado en la presente como AD–60519). La FIG. 58 revela las SEQ ID NOS 5238–5239, respectivamente, por orden de aparición.

La FIG. 58 muestra niveles de ARNm de ALAS1 tal como se evalúa en muestras coincidentes de suero u orina obtenidas de pacientes con AIP o voluntarios sanos normales (NHV). Los niveles de ARNm de ALAS1 en suero u orina se midieron usando el método cERD. En pacientes con AIP A y B, se recolectó un segundo grupo de muestras de suero y orina para acceder a la variabilidad en el tiempo de ARNm de ALAS1.

**Descripción detallada de la invención**

El ARNi dirige la degradación, específica para secuencias, del ARNm por intermedio de un proceso conocido como interferencia de ARN (ARNi). En la presente se describen ARNis y métodos para utilizarlos con la finalidad de inhibir la expresión de un gen ALAS1 en una célula o en mamífero, donde el ARNi apunta a un gen ALAS1. También se proveen composiciones y métodos para los trastornos relacionados con la expresión de ALAS1, tales como las porfirias (por ejemplo, porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa (ADP o porfiria de Doss), porfiria aguda intermitente, porfiria eritropoyética congénita, porfiria cutánea tardía, coproporfiria hereditaria (coproporfiria), porfiria variegada, protoporfiria eritropoyética (EPP),

anemia sideroblástica relacionada con X (XLSA), y la eritroporfiria transitoria de la infancia.

Las porfirias son trastornos heredados o adquiridos que pueden ser causados por la disminución o aumento de la actividad de enzimas específicas en la ruta de biosíntesis de hemo, que en la presente también lleva la denominación de ruta de porfirina (ver la FIG 1). Las porfirinas son los principales precursores del hemo. Las porfirinas y los precursores de las porfirinas incluyen el ácido δ–aminolevulínico (ALA), el porfopilinógeno (PBG), el hidroximetilbilano (HMB), el uroporfirinaógeno I o III, el coproporfirinaógeno I o III, el protoporfririnógeno IX y la protoporfirina IX. El hemo es una parte esencial de la hemoglobina, la mioglobina, catalasas, peroxidasas, citocromos (este último incluye los citocromos respiratorios y hepáticos P450). El heno se sintetiza en la mayoría o en todas las células humanas. Aproximadamente el 85% de hemo es hecha en células eritroide, principalmente para la hemoglobina. La mayor parte de la hemo restante es hecha en el hígado, 80% del cual se utiliza para la síntesis de los citocromos. La deficiencia de enzimas específicas en la ruta de porfirina conduce a la una producción insuficiente de hemo y también a una acumulación de precursores de la porfirinas y/o porfirinas, que en elevadas concentraciones pueden ser tóxicos para la función de las células u órganos.

Las porfirias se puede manifestar con complicaciones neurológicas (“aguda”), problemas de la piel (“cutáneo”) o ambos. Las porfirias se pueden clasificar por el sitio primario de la sobreproducción y acumulación de porfirinas o de sus precursores. En las porfirias hepáticas, las porfirinas y los precursores de las porfirinas se producen en exceso predominantemente en el hígado, mientras que en porfirias eritropoyéticas, las porfirinas son producidas en exceso en las células eritroide en el hueso. Las porfirias agudas o hepática conducen a la disfunción del sistema nervioso y a manifestaciones neurológicas que pueden afectar tanto el sistema nervioso central como el periférico, lo que resulta en síntomas tales como por ejemplo, dolor (por ejemplo, dolor abdominal y/o dolor neuropático crónico) , vómitos, neuropatía (por ejemplo, neuropatía progresiva aguda), debilidad muscular, convulsiones, alteraciones mentales (por ejemplo, alucinaciones, ansiedad, depresión, paranoia), arritmias cardíacas, taquicardia, estreñimiento y diarrea. Las porfirias cutáneas o eritropoyéticas afectan principalmente a la piel, causando síntomas tal una sensibilidad a la luz que puede ser dolorosa, ampollas, necrosis, picazón, hinchazón y aumento de crecimiento de vello en zonas tales como la frente. Las infecciones subsiguientes de lesiones de la piel pueden conducir a la pérdida de hueso y tejido, así como también a cicatrices, desfiguración, y la pérdida

de dedos (por ejemplo, dedos de la mano, dedos de los pies). La mayoría de las porfirias son causadas por mutaciones que codifican enzimas en la ruta biosintética del hemo. En la Figura 2 se provee un resumen de las porfirias asociadas con errores genéticos en el metabolismo del hemo.

No todas las porfirias son genéticas. Por ejemplo, los pacientes con enfermedad hepática pueden desarrollar una porfiria como resultado de la disfunción hepática, y una forma transitoria de eritroporfiria (eritroporfiria transitoria de la infancia) ha sido descrita en la infancia (ver Crawford, R.I. et al., *J. Am. Acad. Dermatol.* Agosto 1995; 33 (2 Pt 2) :333–6.). Los pacientes con PCT pueden adquirir la actividad deficiente de uroporfirinaógeno decarboxilasa (URO–D), debida a la formación de una enzima ORO–D con una actividad más baja que la actividad enzimática normal (ver Phillips et al. *Blood*, 98:3179–3185, 2001.)

La porfiria aguda intermitente (AIP) (que también recibe la denominación de deficiencia de porfobilinógeno (PBG) deaminasa, o deficiencia de HMBS (hidroximetilbilano sintasa)), es el tipo más común de porfiria hepática aguda. Otros tipos de porfiria hepática agudas incluyen la coproporfiria hereditaria (HCP), la porfiria variegada (VP), y la porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa (ADP). Las porfirias hepáticas agudas se describen, por

ejemplo, en: Balwani, M y Desnick, R.J., *Blood*, 120:4496–4504, 2012.

La AIP es típicamente una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por una deficiencia de la enzima porfobilinógeno deaminasa (PBG deaminasa); esta enzima también se conoce como hidroximetilbilano sintasa (HMB sintasa o HMBS). La PBG deaminasa es la tercera enzima de la vía biosintética de hemo (ver la FIG. 1) y cataliza la condensación de cola a cabeza de cuatro moléculas de porfobilinógeno en el HMB (tetrapirrol, hidroximetilbilano, lineal). Como alternativa se han descrito variantes transcriptas que codifican diferentes isoformas de PBG deaminasa. Las mutaciones en el gen de PBG deaminasa están asociadas con AIP. Tales mutaciones pueden conducir a menores cantidades de PBG deaminasa y/o a una menor actividad de PBG deaminasa (típicamente, los individuos afectadas tiene una reducción de aproximadamente el 50% en la actividad de la PBG deaminasa).

Hay por lo menos dos modelos diferentes de la fisiopatología de la AIP y de otras porfirias hepáticas agudas (ver, por ejemplo, Lin CS–Y et al., Clinical Neurophysiology, 2011; 122:2336–44). De acuerdo con un modelo, la disminución de la producción de hemo resultante de la deficiencia de PBG desaminasa provoca una insuficiencia energética y una degeneración axonal. De acuerdo con el otro modelo en la actualidad más favorecido,

la acumulación del precursor de la porfiria (por ejemplo, ALA y PBG) produce neurotoxicidad.

También se ha encontrado que el AIP tiene una elevada prevalencia, de 1 a 10,000 en determinadas poblaciones (por ejemplo, en el norte de Suecia, ver Floderus Y, et al. Clin. Genet. 2002; 62:288–97). Se estima que la prevalencia en la población general en los Estados Unidos y Europa, excluido el Reino Unido, es de aproximadamente 1 en 10,000 a 1 en 20,000. La enfermedad clínica se manifiesta solamente en aproximadamente el 10–15% de los individuos que portan mutaciones de las que se sabe que están asociadas con la AIP. Sin embargo, la penetrancia es elevada, del 40% en individuos con ciertas mutaciones (por ejemplo, la mutación W198X). El AIP es normalmente latente antes de la pubertad. Los síntomas son comunes en las mujeres que en los hombres. La prevalencia de la enfermedad es probablemente subestimada, debido a su penetrancia incompleta y los prolongados periodos de latencia. En los Estados Unidos, se estima que hay aproximadamente 2,000 pacientes que han sufrido por lo menos un ataque. Se estima que hay aproximadamente 150 casos activos recurrentes en Francia, Suecia, Reino Unido y Polonia; estos pacientes son en su mayoría mujeres jóvenes, con una edad mediana de 30. Ver, por ejemplo, Elder et al, *J. Inherit. Metab. Dis*., Publicado en línea el 01 de noviembre 2012.

El AIP afecta, por ejemplo, los sistemas visceral, periférico, autónomo y nervioso central. Los síntomas de AIP son variables e incluyen síntomas gastrointestinales (por ejemplo, dolor abdominal severo y pobremente localizado, náuseas/vómitos, estreñimiento, diarrea, íleo), síntomas urinarios (disuria, retención/incontinencia urinaria, u orina oscura, por ejemplo, orina roja oscura), síntomas neurológicos (por ejemplo, neuropatía sensorial, neuropatía motora (por ejemplo, que afecta a los nervios craneales y/o conducen a la debilidad en los brazos o piernas), convulsiones, dolor neuropático (por ejemplo, dolor asociado con la neuropatía progresiva, por ejemplo, dolor neuropático crónico), síntomas neuropsiquiátricos (por ejemplo, confusión mental, ansiedad, agitación, alucinaciones, histeria, delirio, apatía, depresión, fobias, psicosis, insomnio, somnolencia, coma), la participación del sistema nervioso autónomo (resultante por ejemplo, en síntomas cardiovasculares tales como taquicardia, hipertensión, y/o arritmias, así como otros síntomas, tales como por ejemplo, el aumento de los niveles circulantes de catecolaminas, sudoración, inquietud, y/o temblor), deshidratación y alteraciones electrolíticas. Los síntomas más comunes son el dolor abdominal y la taquicardia. Las manifestaciones neurológicas incluyen neuropatía motriz y autonómica y ataques convulsivos. Los pacientes con frecuencia tienen dolor neuropático crónico y

desarrollan una neuropatía progresiva. Los pacientes con ataques recurrentes a menudo tienen un pródromo. Puede presentarse una parálisis permanente después de un ataque severo. La recuperación de los ataques severos que no son tratados a tiempo, puede llevar semanas o meses. Un ataque agudo puede ser fatal, por ejemplo, debido a la parálisis de los músculos respiratorios o a la insuficiencia cardiovascular debida al desequilibrio de los electrolitos.(Ver, por ejemplo, Thunell S. Hydroximetilbilane Synthase Deficiency. 2005 Sep 27 [Actualizado 2011 Sep 1]. En: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993– (que en lo que sigue se designa como Thunell (1993)), y que se incorpora en la presente en su totalidad en su totalidad, a título de referencia). Antes de la disponibilidad de los tratamientos de hemo, hasta el 20% de los pacientes con AIP murieron de la enfermedad.

En los individuos que llevan los genes de AIP, es mayor el riesgo de cáncer hepatocelular. En las personas con ataques recurrentes, el riesgo de cáncer hepatocelular es especialmente grave: después de los 50 años; el riesgo es casi 100 veces mayor que en la población general.

Los ataques de porfiria aguda pueden ser precipitados por factores endógenos o exógenos. Los mecanismos por los que estos factores inducen ataques pueden incluir, por

ejemplo, el aumento de la demanda de enzimas P450 hepática y/o la inducción de la actividad de ALAS1 en el hígado. La mayor demanda de enzimas hepáticas P450 se traduce en una disminución hepática de hemo libre, induciéndose de esta manera la síntesis hepática de ALAS1.

Los factores precipitantes incluyen el ayuno (u otras formas de reducido o inadecuada ingesta de calorías, debido a las dietas de choque, atletismo de larga distancia, etc.), el estrés metabólico (por ejemplo, infecciones, cirugía, transporte aéreo internacional, y estrés psicológico), hormonas endógenas (por ejemplo, progesterona), tabaquismo, sustancias químicas extrañas liposolubles (inclusive, por ejemplo, sustancias químicas presentes en el humo del tabaco, determinados fármacos recetados, solventes orgánicos, biocidas, componentes de las bebidas alcohólicas), los factores endocrinos (por ejemplo, hormonas reproductivas (las mujeres pueden experimentar exacerbaciones durante el período premenstrual), estrógenos sintéticos, progesteronas, estimulantes de la ovulación, y la terapia de reemplazo hormonal). Ver, por ejemplo, Thunell (1993).

Hay más de 1.000 drogas contraindicadas en las porfirias hepáticas agudas (por ejemplo, AIP, HCP, ADP, y VP), que incluyen por ejemplo, alcohol, barbitúricos, carbamazepina, carisoprodol, clonazepam (dosis altas), danazol, diclofenac y posiblemente otros NSAIDs,

cornezuelos, estrógenos, etillorvinol, glutetimida, griseofulvina, mefentoína, meprobamato (también mebutamato y tibutamato), metiprilona, metodopramida, fenitoína, primidona, progesterona y progestinas sintéticas, pirazinamida, pirazolonas (aminopirina y antipirina), rifampicina, succinimidas (etosuximida y metsuximida), antibióticos de sulfonamida y ácido valproico.

Los signos objetivos de AIP incluyen la decoloración de la orina durante un ataque agudo (la orina puede aparecer de color rojo o rojo–marrón), y el aumento de las concentraciones de PBG y ALA en la orina durante un ataque agudo. Las pruebas de genética molecular identifican mutaciones en el gen de PBG desaminasa (también conocida como HMBS) en más de 98% de los individuos afectados. Thunell (1993).

El diagnóstico diferencial de las porfirias puede implicar la determinación del tipo de porfiria mediante la medición de los niveles individuales de porfirinas o precursores de la porfirinas (por ejemplo, ALA, PBG) en la orina, las heces, y/o en el plasma (por ejemplo, por cromatografía y fluorometría) durante un ataque. El diagnóstico de AIP se puede confirmar mediante el establecimiento de que la actividad de la PBG desaminasa de los eritrocitos es de un 50% o menos del nivel normal. Es posible llevar a cabo pruebas de ADN para las mutaciones en los pacientes y sus familiares en situación de riesgo. El

diagnóstico de AIP es típicamente confirmado por las pruebas de ADN para identificar una mutación específica del gen causante (por ejemplo, una mutación de HMBS).

El control actual de ataques agudos de AIP implica la hospitalización, el control de los síntomas y la eliminación de fármacos inseguros. El tratamiento de los ataques agudos suele requerir la hospitalización para controlar y tratar los síntomas agudas, inclusive, por ejemplo, el dolor abdominal, convulsiones, deshidratación/hiponatremia, náuseas/vómitos, taquicardia/hipertensión, retención urinaria/íleo. Por ejemplo, el dolor abdominal se puede tratar, por ejemplo, con analgésicos narcóticos, las convulsiones pueden tratarse con las precauciones para las convulsiones y posiblemente medicamentos (aunque muchos medicamentos anticonvulsivos están contraindicados), las náuseas/vómitos pueden ser tratadas, por ejemplo, con fenotiazinas, y la taquicardia/hipertensión puede ser tratada, por ejemplo, con betabloqueantes. El tratamiento puede incluir el retiro de los medicamentos no seguros, el seguimiento de la función respiratoria, así como también de la fuerza muscular y la condición neurológica. Los ataques leves (por ejemplo, los que no tienen paresia ni hiponatremia) pueden ser tratados con por lo menos 300 g por vía intravenosa de glucosa al 10% por día, aunque cada vez más se provee hemina de inmediato. Los ataques severos se tratan

típicamente tan pronto como sea posible con hemina intravenosa (3–4 mg/kg al día durante 4–14 días) y con glucosa intravenosa a la espera de que la hemina IV surta efecto. Típicamente, los ataques son tratados con hemina IV durante 4 días y con glucosa intravenosa mientras se espera la administración IV de la hemina. En un lapso de 3–4 días después del inicio de la administración de hemina, hay usualmente una mejora clínica acompañada por la reducción de los niveles de ALA y PBG.

La hemina (Panhematin® o hemina para inyecciones, anteriormente conocido como hematina) es el único producto hemo aprobado para su uso en los Estados Unidos, y fue el primer fármaco aprobado bajo la Ley de Medicamentos Huérfanos. Panhematin® es hemina derivado de células rojas de la sangre procesados (PRBC de glóbulos rojos procesados), y es protoporfirina IX que contiene un ion hierro férrico (hemo B) con un ligando cloruro. El hemo también actúa de manera de limitar la síntesis hepática y/o en la columna de base. El mecanismo exacto por el cual la hemina produce una mejoría en los síntomas en pacientes con episodios agudos de las porfirias hepáticas, no se ha aclarado; sin embargo, su acción es probablemente debida a la inhibición de la sintasa de ácido δ–aminolevulínico (ALA) (retroalimentación), la enzima que limita la velocidad de la ruta biosintética de porfirina/hemo. Ver la etiqueta del producto Panhematin®, Lundbeck, Inc., octubre

de 2010. La inhibición de la ALA sintasa debe resultar en reducción de la producción de ALA y PBG, así como porfirinas e intermediarios de porfirina.

Los inconvenientes de los productos de hemo (por ejemplo, de la hemina) incluyen su efecto retardado sobre los síntomas clínicos y su fracaso para prevenir la recurrencia de los ataques. Las reacciones adversas asociadas con la administración de hemo (por ejemplo, hemina) pueden incluir la flebitis (por ejemplo, tromboflebitis, la anticoagulación (o coagulopatías), trombocitopenia, función renal desactivada, o la sobrecarga de hierro, que es particularmente probable en pacientes que requieren múltiples ciclos de tratamiento de hemina para ataques recurrentes. Para prevenir la flebitis, se necesita un catéter venoso catéter permanente para acceder a los pacientes con ataques recurrentes. El daño renal se puede producir con altas dosis. Los efectos secundarios poco frecuentemente informados incluyen fiebre, dolor, malestar, hemólisis, anafilaxis y colapso circulatorio. Ver Anderson, K.E., Approaches to Treatment and Prevention of Human Porphyrias, in *The Porphyrin Handbook: Medical Aspects of Porphyrines*, editado por Karl M. Kadish, Kevin M. Smith, Roger Guilard (2003) (de ahora en más en la presente, Anderson).

El hemo es difícil de preparar en una forma estable para su administración intravenosa. Es insoluble a pH

neutro, pero se puede preparar como hidróxido de hemo a un pH 8 o superior. Anderson. La panhematina es una preparación liofilizada de hemina. Cuando se solubiliza la hemina liofilizada para su administración intravenosa, los productos de degradación se forman rápidamente; y estos productos de degradación son responsables de un efecto anticoagulante transitorio y de la flebitis en el sitio de la infusión. Anderson. La albúmina de hemo y el arginato de hemo (Normosang, la versión europea de la hemina) son más estables y pueden potencialmente causar menos tromboflebitis. Sin embargo, el arginato de hemo no está aprobado para su uso en los Estados Unidos. La panhemina puede ser estabilizada mediante su solubilización por infusión en albúmina humana al 30% en lugar de en agua estéril; sin embargo, la albúmina añade efectos de volumen en expansión volumétricos intravasculares y aumenta el coste del tratamiento, así también como el riesgo de agentes patógenos, ya que es aislado a partir de sangre humana. Ver, por ejemplo, Anderson, supra.

El éxito del tratamiento de un ataque agudo no impide ni retarda la recurrencia. Hay una cuestión de si la hemina de por si puede desencadenar ataques recurrentes debido a la inducción de la hemo oxigenasa. Sin embargo, en algunas áreas (especialmente en Francia), las mujeres jóvenes con múltiples ataques recurrentes reciben tratamientos

semanales con hemina con el objetivo de lograr la prevención.

La limitada experiencia con el trasplante de hígado sugiere que si tiene éxito, es un tratamiento efectivo para la AIP. Ha habido aproximadamente 12 trasplantes en Europa en pacientes humanos, con efectos curativos o variables. El trasplante de hígado puede restaurar la excreción normal de ALA y PBG y prevenir los ataques agudos. Ver, por ejemplo, Dar, F. S. et al. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.,* 9(1):93–96 (2010). Por otra parte, si el hígado de un paciente con AIP es transplantado en otro paciente (“transplante domino”), el paciente que recibe el transplante puede desarrollar AIP.

Entre los efectos clínicos a largo plazo de las porfirias agudas se halla el dolor neuropático crónico que puede resultar de una neuropatía progresiva debido a los efectos neurotóxicos, por ejemplo, de elevados precursores de la porfirina (por ejemplo, ALA y/o PBG). Los efectos neurotóxicos se pueden asociar con la producción de intermediarios de hemo tóxicos, por ejemplo, señalización alterada de GABA y/o producción de oxidación mediada por hierro y especies de oxígeno reactivas (ROS). Los pacientes pueden sufrir de dolor neuropático antes de o durante un ataque agudo. Los pacientes de edad avanzada pueden experimentar un aumento del dolor neuropático con la edad, a la que típicamente se prescriben diversos medicamentos

que son narcóticos. Se han documentado casos de anomalías de electromiograma y la disminución de los tiempos de conducción, en pacientes con porfirias hepáticas agudas. Cabe observar que los ratones no tratados, no inducidas con AIP (deficiencia de PBG desaminasa) desarrollan una neuropatía motora progresiva de la que se ha demostrado que causa la degradación y pérdida progresivas de los axones del nervio cuádriceps debidas a niveles constitutivamente elevados de precursor de porfirina (ALA y PBG), porfirinas/o deficiencia o hemo (Lindberg et al, J. Clin. Invest. 103 (8): 1127–1134, 1999). En los pacientes con porfiria aguda (por ejemplo, ADP, AIP, HCP, o VP), los niveles de precursor de la porfirinas (ALA y PBG) son a menudo elevados en pacientes asintomáticos y en los pacientes sintomáticos entre los ataques. Por lo tanto, se prevé que la reducción de los precursores de la porfirinas y la reanudación de la biosíntesis normal de hemo mediante la reducción del nivel de expresión y/o actividad prevendrá y/o minimizará el desarrollo de la neuropatía crónica y progresiva. El tratamiento, por ejemplo, el tratamiento crónico (por ejemplo, el tratamiento periódico con ARNi como se describe en la presente, por ejemplo, el tratamiento de acuerdo con un régimen de dosificación descrito en la presente, por ejemplo, el tratamiento semanal o cada dos semanas) puede reducir de manera continua la Expresión de ALAS1 en pacientes con porfiria

aguda que tienen niveles elevados de precursor de la porfirinas, porfirinas, productos de porfirina o sus metabolitos. Se puede proveer tal tratamiento según sea necesario para prevenir o reducir la frecuencia o gravedad de los síntomas de un paciente individual (por ejemplo, el dolor y/o neuropatía) y/o para reducir un nivel de un precursor de la porfirina, de la porfirina, de un producto o de un metabolito.

Existe la necesidad de identificar nuevas terapias que puedan utilizarse para el tratamiento de las porfirias. Como se expuso en la que precede, los tratamientos existentes tales como productos de hemo (por ejemplo, hemina) tienen numerosos inconvenientes. Por ejemplo, la hemina tiene un impacto retardado sobre los síntomas clínicos, es costoso, y puede tener efectos secundarios (por ejemplo, tromboflebitis, anticoagulación, trombocitopenia, sobrecarga de hierro, desactivación renal). Las nuevas terapias tal como las descritas en la presente pueden abordar estos inconvenientes y las necesidades no satisfechas de los pacientes mediante, por ejemplo, el hecho de actuar más rápidamente, no inducir flebitis, además de proveer la comodidad de la administración subcutánea, evitándose con éxito ataques recurrentes, prevenir o aliviar el dolor (por ejemplo, el dolor neuropático crónico) y/o la neuropatía progresiva, y/o no causar ciertos efectos adversos asociados con hemina

(por ejemplo, sobrecarga de hierro, aumento del riesgo de cáncer hepatocelular).

Los pacientes con AIA incluyen aquellos que sufren de ataques recurrentes y aquellos que sufren de ataques agudos, esporádicos. En los pacientes que sufren de ataques recurrentes, aproximadamente 5–10% tienen ataques intermitentes recurrentes (2–3 ataques por año) o ataques recurrentes (> 4 ataques por año). Estos pacientes son más propensos a considerar trasplante de hígado o a recibir infusiones de hemo profilácticos (por ejemplo, hemina). Los pacientes con ataques recurrentes son propensos a tener una mala calidad de vida debido a largas estancias hospitalarias, adicción a los opiáceos, y/o toxicidad de la red venosa. La administración crónica de hemo puede inducir hemo oxigenasa (HO–1). Por lo tanto, puede ser difícil destetar los pacientes del hemo y algunos requieren un tratamiento más frecuente. Por tanto, algunos médicos clínicos están restringiendo el uso de hemo a los ataques más graves. En consecuencia, existe una necesidad insatisfecha de una profilaxis más conveniente y efectiva y de tratamientos más tolerables.

Para los pacientes que sufren de ataques agudos, las directivas clínicas sugieren la administración de hemo tan pronto como sea posible. Sin embargo, dados los desafíos en materia de diagnóstico y la falta de disponibilidad inmediata de medicamentos, es posible que la administración

sufra atrasos. El lento inicio de los efectos de hemo (por ejemplo, hemina) y su mala tolerabilidad retardan el tiempo para una mejoría. La persistencia de un fuerte dolor abdominal, incluso después de la administración de hemo, puede requerir que los pacientes reciban opiáceos durante varios días. El atraso en la administración de hemo o la exposición continua a los factores precipitantes puede conducir a complicaciones más graves, incluyendo neuropatía motora y síntomas acompañantes (por ejemplo, debilidad, paresia). En casos graves puede presentarse una insuficiencia respiratoria y parálisis. La recuperación a partir de los síntomas neurológicos puede requerir mucho más tiempo. Por consiguiente, en el contexto de los ataques agudos, se necesitan tratamientos que tengan un inicio de acción más rápido y una mejor tolerabilidad.

La validación farmacológica de ALAS1 como un objetivo para el silenciamiento de ARNm es apoyada por al menos los siguientes hallazgos: el ARNm de ALAS1 se regula fuertemente de manera ascendente durante un ataque; la panhematina regula descendentemente el ALAS–1; y la adición de hemo a células de hígado en cultivo conduce a una reducción de ALAS–1 ARNm. Varios hallazgos indican también que la supresión de ARNm de ALAS1 se puede lograr apuntando al hígado. Por ejemplo, se ha comprobado que el transplante de hígado tiene un efecto curativo; y los metabolitos derivados de hígado impulsan ataques (véase, por ejemplo,

Dar *et al. Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 9:93–6 (2010); Dowman *et al. Ann Intern Med* 154:571–2 (2011); y Wu *et al. Genes Dev* 23:2201–2209 (2009). Por lo tanto, la reducción de la expresión de ALAS1, por ejemplo, en el hígado, usando composiciones de ARNi puede ser utilizada para tratar una porfiria. En determinadas formas de realización, es posible utilizar composiciones de ARNi para profilaxis y tratamiento de las porfirias agudas. Por ejemplo, las composiciones de ARNi pueden utilizarse profilácticamente en un entorno de ataque recurrente para inducir la supresión a largo plazo o crónica de la expresión de ALAS1 (lo que conduce a una supresión a largo plazo o crónica de ALA/PBG), y debilitándose así la regulación ascendente recurrente de ALAS1 que impulsa los ataques. Dicho tratamiento profiláctico puede reducir el número y la severidad de los ataques. Durante un entorno de ataque agudo, la administración de una composición de ARNi puede tratar un ataque agudo, por ejemplo, mediante la reducción de los niveles de ALA/ PBG.

La presente divulgación provee métodos y composiciones de ARNI para modular la expresión de un gen ALAS1. En determinadas formas de realización, la expresión de ALAS1 se reduce o inhibe mediante el uso de un ARNi específico para ALAS1, lo que conduce a una disminución en la expresión de un gen ALAS1. La reducción de la expresión de un gen ALAS1 puede reducir el nivel de uno o más

precursores de las porfirinas, porfirinas, o productos de porfirina o sus metabolitos. La disminución de la expresión de un gen ALAS1, así como también la disminución relacionada en el nivel de uno o más precursores de las porfirinas y/o porfirinas, pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con la expresión de ALAS1, por ejemplo, las porfirias.

Los ARNis de las composiciones presentado en la presente incluyen una cadena de ARN (la cadena de antisentido) que tiene una región que tiene una longitud de 30 nucleótidos o menos, es decir, de 15 a 30 nucleótidos de longitud, por lo general 19–24 nucleótidos de longitud, la cual es sustancialmente complementaria con respecto a por lo menos una parte de un transcripto de ARNm de un gen ALAS1 (también denominado en la presente como un “ARNi específico para ALAS1”). El uso de un ARNi de esté tipo permite la degradación apuntada de los ARNm de genes que intervienen en patologías asociadas con la expresión de ALAS1 en los mamíferos, por ejemplo, las porfirias tales como las porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa (también conocida como porfiria de Doss o plumboporfiria) o la porfiria aguda intermitente. Las dosis muy dosis bajas de ARNis específicos para ALAS1 pueden mediar el ARNi de manera específica y eficientemente, resultando una inhibición significativa de la expresión de un gen ALAS1. Los ARNis que apuntan a ALAS1 pueden específica y

eficientemente mediar el ARNi, resultando una inhibición significativa de la expresión de un gen ALAS1, por ejemplo, en ensayos basados en células. Por lo tanto, los métodos y composiciones que incluyen estos ARNis son útiles para el tratamiento de los procesos patológicos relacionados con la expresión de ALAS1, tales como las porfirias (por ejemplo, anemia sideroblástica relacionada con X (XLSA), porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa (porfiria de Doss), porfiria aguda intermitente (AIP), porfiria eritropoyética congénita, porfiria cutánea tardía, coproporfiria hereditaria (coproporfiria), porfiria variegada, protoporfiria eritropoyética (EPP), y eritroporfiria transitoria de la infancia).

En la siguiente descripción se da a conocer cómo preparar y utilizar composiciones que contienen ARNis para inhibir la expresión de un gen ALAS1, así como también composiciones y métodos para tratar enfermedades y trastornos causados por o modulada por la expresión de este gen. Las formas de realización de las composiciones farmacéuticas descritas en la invención incluyen un ARNi que tiene una cadena antisentido que comprende una región que tiene un longitud de 30 nucleótidos o menos, por lo general de 19 a 24 nucleótidos de longitud, la cual es sustancialmente complementaria con respecto a por lo menos parte de un trascrito de ARN de un gen ALAS1, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las formas de

realización de composiciones descritas en la invención también incluyen un ARNi que tiene una cadena de antisentido que tiene una región de complementariedad que tiene una longitud de 30 muestras menos, por lo general de 19 a 24 nucleótidos de longitud, y es sustancialmente complementaria con respecto a por lo menos una parte de una transcripción de ARN de un gen ALAS1.

Por lo tanto, en algunos aspectos, en la invención se describen composiciones farmacéuticas que contienen un ARNi de ALAS1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, métodos para la utilización de las composiciones para inhibir la expresión de un gen ALAS1, y métodos para la utilización de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos relacionados con la expresión de ALAS1.

I. Definiciones

Por conveniencia, seguidamente se provee el significado de determinados términos y frases utilizados en la especificación, ejemplos, y reivindicaciones adjuntas. Si hay una aparente discrepancia entre el uso de un término en otras partes de esta memoria y su definición proporcionada en esté capítulo, prevalecerá la definición dada en esté capítulo.

Por lo general, cada uno de los siguientes: “G”, “C”, “A”, “T” y “U” representa un nucleótido que contiene guanina, citosina, adenina, timidina y uracilo como base, respectivamente. Sin embargo, se entenderá que el término

“ribonucleótido” o “nucleótido” también puede referirse a un nucleótido modificado, como se detalla a continuación, o a parte de reemplazo sustituto. La persona experta está consciente de que la guanina, citosina, adenina y uracilo pueden ser sustituidos por otras partes sin alterar sustancialmente las propiedades de apareamiento de un nucleótido que comprende un nucleótido portador de tales partes de reemplazo. Por ejemplo, y sin limitación, un nucleótido que comprende inosina como su base puede aparearse de a bases con nucleótidos que contienen adenina, citosina, o uracilo. Por lo tanto, los nucleótidos que contienen uracilo, guanina o adenina, pueden ser sustituidos en las secuencias de nucleótidos de ARNds descritas en la invención por un nucleótido que contiene, por ejemplo, inosina. En otro ejemplo, la adenina y la citosina en cualquier lugar en el oligonucleótido pueden ser reemplazados con guanina y uracilo, respectivamente, para formar un apareamiento de bases de Wobble G–U con el ARNm al que se apunta. Las secuencias que contienen dicha sustitución son adecuadas para las composiciones y métodos descritos en la invención.

Tal como se lo utiliza en la presente, el término “ALAS1” (también conocido como ALAS–1; δ–aminolevulinato sintasa 1; δ–ALA sintasa 1; sintasa 1 de ácido 5’–aminolevulínico; ALAS–H; ALASH; ALAS–N; ALAS3; EC2,3,137; 5–aminolevulinato sintasa, no específica, mitocondrial;

ALAS; MIG4; OTTHUMP00000212619; OTTHUMP00000212620; OTTHUMP00000212621; OTTHUMP00000212622; proteína 4 que induce la migración; EC 2.3.1) se refiere a una enzima mitocondrial codificada en el núcleo que es la enzima primera y típicamente limitadora de velocidad en la ruta biosintética del hemo de mamífero. ALAS1 cataliza la condensación de la glicina con succinil–CoA de manera de formar ácido δ–aminolevulínico (ALA). El gen ALAS1 humano se expresa de forma ubicua, se encuentra en el cromosoma 3p21.1 y típicamente codifica típicamente una secuencia de 640 aminoácidos. En contraste, el gen de ALAS–2, que codifica una isoenzima, es expresada sólo en eritrocitos, se encuentra es el cromosoma Xp11.21, y típicamente codifica una secuencia de 550 aminoácidos. Como se usa en la presente, una “proteína ALAS1” significa cualquier variante de la proteína de ALAS1 de cualquier especie (por ejemplo, humano, ratón, primate no humano), así como cualquier mutante y fragmento de los mismos que conservan una actividad ALAS1. Del mismo modo, un “trascripto de ALAS1” se refiere a cualquier variante de trascripto de ALAS1, de cualquier especie (por ejemplo, humano, ratón, primate no humano). Una secuencia de un transcripto de ALAS1 humano se puede encontrar en NM_000688.4 (FIG. 3A y FIG. 3B; SEQ ID NO: 1). Otro transcripto de ALAS1 humano de ARNm, se puede encontrar en NM_000688.5 (FIG. 4A y FIG. 4B; SEQ ID NO: 382). El nivel de la proteína ALAS1 madura

codificada es regulado por hemo: los elevados niveles de hemo regulan descendentemente la enzima madura en las mitocondrias, mientras que los bajos niveles de hemo regulan ascendentemente. Se han identificado múltiples variantes alternativas escindidas, que codifican la misma proteína.

Tal como se los usa en la presente, los términos “ARNi”, “ARNi”, “agente ARNi”, o “agente ARNi” se refieren a un agente que contiene ARN tal como redefine esté término en la presente, y que median la escisión apuntada de un trascrito de ARN, por ejemplo, por intermedio de un complejo de vía de silenciamiento inducido por ARN (RISC, RNA–induced silencing complex). En una forma de realización, un ARNi como se describe en la presente lleva a cabo la inhibición de la expresión de ALAS1. La inhibición de la expresión de ALAS1 puede evaluarse sobre la base de una reducción en el nivel de ARNm de ALAS1 o en base a una reducción en el nivel de la proteína ALAS1. Tal como se la usa en este documento, la expresión “secuencia apuntada” se refiere a una porción contigua de la secuencia de nucleótidos de la molécula de ARNm formada durante la transcripción de un gen ALAS1, lo que incluye un ARNm que es un producto del procesamiento del ARN de un producto de transcripción primario. La porción apuntada de las secuencia será por lo menos lo suficientemente larga para servir como un sustrato para el desdoblamiento, dirigido

por ARNi, en o cerca de la porción. Por ejemplo, la secuencia objetivo tendrá por lo general 9–36 nucleótidos de longitud, por ejemplo, de 15–30 nucleótidos de longitud, lo que incluye todos los subintervalos intermedios. A título de ejemplo no limitante, la secuencia objetivo puede ser de 15–30 nucleótidos, 15–26 nucleótidos, 15–23 nucleótidos, 15–22 nucleótidos, 15–21 nucleótidos, 15–20 nucleótidos, 15–19 nucleótidos, 15–18 nucleótidos, 15–17 nucleótidos, 18–30 nucleótidos, 18–26 nucleótidos, 18–23 nucleótidos, 18–22 nucleótidos, 18–21 nucleótidos, 18–20 nucleótidos, 19–30 nucleótidos, 19–26 nucleótidos, 19–23 nucleótidos, 19–22 nucleótidos, 19–21 nucleótidos, 19–20 nucleótidos, 20–30 nucleótidos, 20–26 nucleótidos, 20–25 nucleótidos, 20–24 nucleótidos,20–23 nucleótidos, 20–22 nucleótidos, 20–21 nucleótidos, 21–30 nucleótidos, 21–26 nucleótidos, 21–25 nucleótidos, 21–24 nucleótidos, 21–23 nucleótidos, ó 21–22 nucleótidos.

Como se la utiliza en la presente, la expresión “cadena que comprende una secuencia” se refiere a un oligonucleótido que comprende una cadena de nucleótidos que es descrita por la secuencia a la que se refiere para la utilización de la nomenclatura estándar de los nucleótidos.

Tal como se lo usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término “complementario”, cuando se lo usa para describir una primera secuencia de nucleótidos en relación con una segunda secuencia de

nucleótidos, se refiere a la capacidad de un oligonucleótido o polinucleótido que comprende la primera secuencia de nucleótidos para hibridar y formar una estructura dúplex en determinadas condiciones con un oligonucleótido o polinucleótido que comprende la segunda secuencia de nucleótido, como entenderá el persona experta en el arte. Tales condiciones pueden, por ejemplo, ser condiciones rigurosas, en donde las condiciones rigurosas pueden incluir: NaCl 400 mM, PIPES 40 mM pH 6,4, EDTA 1 mM, 50 ºC o 70 C durante 12–16 horas, seguido por lavado. Pueden ser de aplicación otras condiciones, tales como las condiciones fisiológicamente pertinentes encontradas en un organismo. La persona experta en el arte será capaz de determinar el conjunto de condiciones más apropiadas para una prueba de la complementariedad de dos secuencias de acuerdo con la utilización final prevista de los nucleótidos hibridados.

Las secuencias complementarias dentro de un ARNi, por ejemplo, dentro de un ARNds descrito en la presente, incluyen apareamiento de bases del oligonucleótido o polinucleótido que comprende una primera secuencia de nucleótidos de un oligonucleótido o polinucleótido que comprende una segunda secuencia de nucleótidos en toda la longitud de una o ambas secuencias de nucleótidos. Tales secuencias pueden recibir la denominación de “totalmente complementaria” la una con respecto a la otra. Sin embargo,

cuando una primera secuencia se considera como “sustancialmente complementaria” con respecto a una segunda secuencia en la presente, las dos secuencias pueden ser totalmente complementarias, o pueden formar uno o más, pero por lo general no más de 5, 4, 3 ó 2 pares de base no concordantes en ocasión de un dúplex de hasta 30 pares de base, sin dejar de conservar la capacidad de hibridar bajo las condiciones más relevantes para su aplicación final, por ejemplo, la inhibición de la expresión génica a través de una vía de RISC. Sin embargo, donde dos oligonucleótidos ha sido diseñados para formar, tras la hibridación, uno o más salientes monocatenarios, tales salientes no se considerarán como faltas de concordancia con respecto a la determinación de la complementariedad. Por ejemplo, un ARNds que comprende un oligonucleótido de 21 nucleótidos de longitud y otro oligonucleótido de 23 nucleótidos de longitud, es donde el oligonucleótido de mayor longitud comprende una secuencia de 21 nucleótidos que es totalmente complementaria con respecto al oligonucleótido más corto, puede ser considerado como “totalmente complementaria” a los efectos descritos en la presente.

Las secuencias “complementarias”, como se usa en la presente, también pueden incluir, o estar formados enteramente, por pares de base de Watson–Crick y/o pares de base formada a partir de nucleótidos no naturales y nucleótidos modificados, siempre y cuando se satisfagan las

condiciones arriba mencionadas con respecto a su capacidad de hibridar. Tales pares de base no Watson–Crick incluyen, sin limitación, el apareamiento G:U Wobble o Hoogstein.

Los términos “complementario”, “totalmente complementaria” y “sustancialmente complementario” en la presente pueden ser utilizados con respecto al apareamiento de bases entre la cadena de sentido y la cadena de antisentido de un ARNds, o entre la cadena de antisentido de agente de ARNi y una secuencia objetivo, como se entenderá a partir del contexto de su uso.

Como se usa en la presente, la expresión un polinucleótido que es “sustancialmente complementario con respecto a por lo menos una parte de” un ARN mensajero (ARNm) se refiere a un polinucleótido que es sustancialmente complementario con respecto a una porción contigua del ARNm de interés (por ejemplo, un ARNm que codifica una proteína ALAS1). Por ejemplo un polinucleótido es complementario con respecto a por lo menos una parte de un ARNm de ALAS1 si la secuencia es sustancialmente complementaria con respecto a una porción no interrumpida de un ARNm que codifica ALAS1. Como otro ejemplo, un polinucleótido es complementario con respecto a por lo menos una parte de un ARNm de ALAS1 si la secuencia es sustancialmente complementaria con respecto a una porción no interrumpida de un ARNm que codifica ALAS1.

La expresión “ARN de doble cadena” o “ARNds”, tal como se usa en la presente, se refiere a un ARNi que incluye una molécula o complejo de ARN que tiene una región dúplex hibridada que comprende dos cadenas de ácido nucleico anti–paralelas y sustancialmente complementarias, que en la que sigue reciben la denominación que tiene orientaciones de “sentido” y orientaciones de “antisentido” con respecto a un ARN objetivo. La región dúplex puede ser de cualquier longitud que permita la degradación específica de un ARN objetivo deseado, por ejemplo, por intermedio de una ruta RISC, pero variará típicamente entre 9–36 pares de bases de longitud, por ejemplo, 15–30 pares de base de longitud. Teniendo en cuenta un dúplex entre 9 y 36 pares de base, el dúplex puede ser de cualquier longitud en este intervalo, por ejemplo, 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 ó 36 y cualquier subintervalo entre los mismos, lo que incluye sin limitación 15–30 pares de base, 15–26 pares de base, 15–23 pares de base, 15–22 pares de base, 15–21 pares de base, 15–20 pares de base, 15–19 pares de base, 15–18 pares de base, 15–17 pares de base, 18–30 pares de base, 18–26 pares de base, 18–23 pares de base, 18–22 pares de base, 18–21 pares de base, 18–20 pares de base, 19–30 pares de base, 19–26 pares de base, 19–23 pares de base, 19–22 pares de base, 19–21 pares de base, 19–20 pares de base, 20–30 pares de base, 20–26 pares de base, 20–25 pares de

base, 20–24 pares de base, 20–23 pares de base, 20–22 pares de base, 20–21 pares de base, 21–30 pares de base, 21–26 pares de base, 21–25 pares de base, 21–24 pares de base, 21–23 pares de base, ó 21–22 pares de base. Los ARNds generados en la célula mediante el procesamiento mediante enzima Dicer y enzimas similares enzimas se hallan por lo general en el intervalo de 19–22 pares de bases de longitud. Una cadena de la región dúplex de una secuencia de ADNds comprende una secuencia que es sustancialmente complementaria con respecto a una región de un ARN objetivo. Las dos cadenas que forman la estructura dúplex pueden ser de un sola molécula de ARN que tiene por lo menos una región de auto complementariedad, o se pueden formar a partir de dos o más moléculas de ARN separadas. Cuando la región dúplex es formada a partir de dos cadenas de una sola molécula, la molécula puede tener una región dúplex separada por una sola cadena monocatenaria de nucleótidos (en adelante denominado “bucle de horquilla”) entre el extremo 3 ‘de una cadena y el extremo 5 ‘de la respectiva otra cadena que forma la estructura dúplex. El bucle de horquilla puede comprender por lo menos un nucleótido desapareado; en algunas Formas horquilla de realización el bucle de horquilla puede comprender por lo menos 3, por lo menos 4, por lo menos 5, por lo menos 6, por lo menos 7, por lo menos 8, por lo menos 9, por lo menos 10, por lo menos 20, por lo menos 23 o más

nucleótidos no apareados. Cuando las dos cadenas sustancialmente complementarias de ARNds están compuestas por moléculas de ARN separadas, no es necesario que estas moléculas estén conectados covalentemente, si bien pueden estarlo. Cuando las dos cadenas están conectados covalentemente por medios distintos de un bucle de horquilla, la estructura conectante se conoce como un “enlazador o ligador”. El término “ARNsi” también se utiliza en la presente para referirse a un ARNds como se describió anteriormente.

En otra forma de realización, el agente ARNi puede ser un “ARNsi monocatenario” que es introducido en una célula u organismo para inhibir un ARNm objetivo. Los agentes ARNi de cadena simple se unen a la endonucleasa de RISC Argonauta 2, que a su vez desdobla el ARNm objetivo. Los ARNsis monocatenario tienen por lo general una longitud de 15–30 nucleótidos y están químicamente modificados. El diseño y ensayo de ARNsis de una sola cadena se ha descrito en la patente US N.º 8.101.348 y en Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150: 883–894, la totalidad de cuyos respectivos contenidos se incorpora en la presente a título de referencia. Cualquiera de las secuencias de nucleótidos descritas en la presente (por ejemplo, las secuencias provistas en las Tablas 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 18 y 20 o en las Tablas 21–40) puede ser utilizada como un ARNi de una sola cadena como se describe en la presente o como ha

sido modificado químicamente mediante los métodos descritos en Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150:883–894.

En otro aspecto, el agente ARN es una “molécula RNA anti sentido de una sola cadena”. Una molécula de ARN antisentido de una sola cadena” es complementaria con respecto a una secuencia dentro del ARNm objetivo. Las moléculas de ARN antisentido de cadena simple pueden inhibir la traducción de una manera estequiométrica mediante apareamiento de bases al ARN y obstrucción física de a maquinaria de traducción, ver Dias, N. et al., (2002) *Mo.l CanceR. Ther.* 1:347–355. Como alternativa, las moléculas antisentido de una sola cadena inhiben un ARNm objetivo mediante hibridación y desdoblamiento del objetivo por intermedio de un evento de escisión RNasaH. La molécula de ARN antisentido de una sola cadena puede tener de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud y tener una secuencia que es complementaria a una secuencia objetivo. Por ejemplo, la molécula de una sola cadena de ARN antisentido puede comprender una secuencia que es de por lo menos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o más nucleótidos contiguos de uno cualquiera de las secuencias de nucleótidos descritas en la presente, por ejemplo, las secuencias provistas en cualquiera de las Tablas 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 18 y 20 o en las Tablas 21–40.

El experto en la técnica reconocerá que la expresión “molécula de ARN” o “molécula de ácido ribonucleico” abarca no sólo las moléculas de ARN tal como se expresan o se encuentran en la naturaleza, sino también análogos y derivados de ARN que comprende uno o más ribonucleótido/análogos de ribonucleósido o derivados como se describe en la presente o como se conoce en la técnica. Estrictamente hablando, un “ribonucleósido” comprenderá una base de nucleósido y un azúcar ribosa, y un “ribonucleótido” es un ribonucleósido con uno, dos o tres fracciones fosfato. Sin embargo, los términos “ribonucleósido” y “ribonucleótido” pueden ser considerados equivalente en su uso en la presente. El ARN se puede modificar en la estructura de núcleo base, en la estructura de ribosa o en la estructura de esqueleto de ribosa–fosfato, por ejemplo, como se describe en lo que sigue en la presente. Sin embargo, las moléculas que comprenden ribonucleósidos análogos o derivados deben conservar la capacidad para formar un dúplex. Como ejemplos no limitativos, una molécula de ARN también puede incluir por lo menos un ribonucleósido modificados, lo que incluye, sin limitación, un nucleósido modificado por 2’–O–metilo, un nucleósido que comprende un grupo 5 ‘fosforotioato, un nucleósido terminal unido a un derivado colesterilo grupo o grupo bisdecilamida de ácido dodecanoico, un nucleósido bloqueado, un nucleósido abásico, un nucleósido acíclico,

un nucleósido modificado por 2’–desoxi–2’–flúor, un nucleósido modificado por 2’–amino, un nucleósido modificado por 2’–alquilo, un nucleósido morfolino, un fosforamidato o un nucleósido que contiene una base no natural, o cualquiera de sus combinaciones. Como alternativa, una molécula de ARN puede comprender por lo menos dos ribonucleósidos modificados, por lo menos 3, por lo menos 4, por lo menos 5, por lo menos 6, por lo menos 7, por lo menos 8, por lo menos 9, por lo menos 10, por lo menos 15, por ejemplo, 20 o más, a todo lo largo de la molécula de ANRds. No es necesario que las modificaciones sean las mismas para cada uno de entre dicha pluralidad de ribonucleósidos modificados en una molécula de ARN. En una forma de realización, los ARNs modificados considerados para su uso en los métodos y composiciones descritos en la presente son ácidos nucleicos de péptidos (PNAs) que tienen la capacidad de formar la estructura dúplex requerida y que permiten o median la degradación específica de un ARN objetivo, por ejemplo, por intermedio de una vía RISC.

En un aspecto, un ribonucleósido modificado incluye un desoxirribonucleósido. En tal caso, el agente ARNi puede comprender uno o más desoxinucleosidós, incluyendo, por ejemplo, uno o más salientes de desoxinucleósido, o uno o más desoxinucleósidos dentro de la porción de doble cadena de un ARNds. En determinadas formas de realización, la molécula de ARN comprende un porcentaje de

desoxirribonucleosas de al menos 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95% o más (pero no el 100%) de desoxirribonucleósidos, por ejemplo, en una o varias cadenas. En otras formas de realización, el término “ARNi” no comprende una molécula de ADN bicatenaria (por ejemplo, una molécula de ADN bicatenaria natural o una molécula de ADN que contiene 100% de desoxinucleósido).

En un aspecto, un agente de la interferencia de ARN Incluye un ARN de cadena sencilla que interactúa con una secuencia de ARN objetivo para dirigir la escisión del ARN objetivo. Sin desear comprometernos con teoría alguna, un largo de ARN de doble cadena introducido en las células es desintegrado ARNsi por una endonucleasa de Tipo III Tipo conocida como dicer (Sahara et al., *Genes Dev*. 2001, 15:485). El dicer, una enzima similar a ribonucleasa III, procesa el ARNds en 19–23 pares de bases de ARNs cortos con dos salientes de base 3’ característicos (Bernstein, *et. al*., (2001) Nature 409:363). Los ARNsis son seguidamente incorporados en un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC, RNA–induced silencing complex), donde una o más helicasas desenrollan el dúplex de ARNsi, lo que permite a la cadena de antisentido complementaria guiar el reconocimiento del objetivo (Nykanen, et al., (2001) *Cel*l 107:309). Tras la unión al ARNm objetivo apropiado, una o más endonucleasas dentro del RISC escinde el objetivo para inducir el silenciamiento (Elbashir, *et al*., (2001) *Genes*

Dev. 15:188). Por lo tanto, en un aspecto la invención se refiere a un ARN de cadena sencilla que promueve la formación de un complejo RISC para llevar a cabo el silenciamiento del gen objetivo.

Tal como se la usa en la presente, la expresión “saliente de nucleótido” se refiere a por lo menos un nucleótido no apareado que sobresale de la estructura dúplex de un ARNi, por ejemplo, ARNds. Por ejemplo, cuando un extremo 3 ‘de una cadena de un ARNds se extiende más allá del extremo 5’ de la otra cadena, o viceversa, allí hay una saliente de nucleótido. Un ARNds puede comprender una saliente de por lo menos un nucleótido; como alternativa, la saliente puede comprender por lo menos dos nucleótidos, por lo menos tres nucleótidos, por lo menos cuatro nucleótidos, por lo menos cinco nucleótidos, o más. Una saliente de nucleótido puede comprender o consistir de un nucleótido/análogo de nucleósido, lo que incluye un desoxinucleótido / nucleósido. La o las salientes pueden estar en la cadena de sentido, la cadena de antisentido o cualquiera de sus combinaciones. Por otra parte, el o los nucleótidos de una saliente pueden estar presente en el extremo 5 ‘, en el extremo 3’ o en ambos extremos de ya sea un cadena de sentido sea una cadena antisentido de un ARNds.

En una forma de realización, la cadena de antisentido de un ARNds tiene un saliente de 1–10 nucleótidos en el

extremo 3’ y/o en el extremo 5’. En una forma de realización, la cadena de sentido de un ARNds tiene un voladizo de 1–0 nucleótidos en el extremo 3’ y/o en el extremo 5’. En otra forma de realización, uno o más de los nucleótidos en la saliente está sustituido por un fosfonato nucleósido.

Las expresiones “romo” o “de terminación roma” tal como se utilizan en la presente con referencia a un ARNds significa que son nucleótidos no desapareados ni análogos de nucleótidos en un dado extremo término de un ARNds, es decir, que no son una saliente de nucleótidos. Uno o ambos extremos de un ARNds pueden ser romos. Si ambos extremos de un ARNds son romos, se dice que el ARNds es de terminación roma. Para ser claros, un ARNds “de terminación roma” es un ARNds que está romo en sus dos extremos, es decir, no hay ninguna saliente de nucleótidos en ninguno de los extremos de la molécula. Lo más frecuente es que una molécula de esté tipo será de doble cadena en toda su longitud.

Las expresiones “cadena antisentido” o “cadena de guía” se refieren a la cadena de un ARNi, por ejemplo, un ARNds, que incluye una región que es sustancialmente complementaria con respecto a una secuencia objetivo. Tal como se la utiliza en la presente, la expresión “región de complementariedad” se refiere a la región sobre la cadena de antisentido que es sustancialmente complementaria con respecto a una secuencia, por ejemplo, una secuencia

objetivo, definida en la presente. Cuando la región de complementariedad no es completamente complementaria con respecto a la secuencia objetivo, las faltas de concordancia pueden estar en las regiones internas o terminales de la molécula. Por lo general, las faltas de concordancia más toleradas se hallan en las regiones terminales, por ejemplo, dentro de 5, 4, 3 ó 2 nucleótidos del terminal 5’ y/o 3’.

Las expresiones “cadena de sentido” o “cadena pasajera”, tal como se utilizan en la presente, se refieren a la cadena de un ARNi que incluye una región que es sustancialmente complementaria con respecto a una región de la cadena de antisentido tal como dicha expresión se define en la presente.

Tal como se lo utiliza en la presente, el término “SNALP” (stable nucleic acid–lípido particle). Un SNALP representa una vesícula de lípidos que recubre un interior acuoso reducido que comprende un ácido nucleico tal como un ARNi o un plásmido del que se transcribe un ARNi. Los SNALPs se describen por ejemplo, en las publicaciones de patentes US Nros. 20060240093, 20070135372, y en la solicitud internacional N.º WO 2009082817. Estas solicitudes se incorporan en la presente en su totalidad a título de referencia.

La expresión “introducir en una célula”, cuando se refiera a un ARNi, significa facilitar o efectuar la

incorporación o la absorción en la célula, como lo entienden los expertos en la técnica. La absorción o incorporación de un ARNi puede ocurrir a través de procesos celulares difusivos no ayudados o activo, o mediante agentes o dispositivos auxiliares. El significado de este término no se limita a las células in vitro; también es posible “introducir un ARNi en una célula”, en donde la célula es parte de un organismo vivo En tal caso, la introducción en la célula incluirá la entrega al organismo. Por ejemplo, para el suministro in vivo, el ARNi puede ser inyectado en un sitio del tejido o ser administrado sistémicamente. La entrega in vivo también puede ser mediante un sistema de entrega de β–glucano, tal como los descritos en las patentes US Nros. 5.032.401 y 5.607.677, y en la publicación US N.º 2005/0281781, las que son incorporadas en la presente en su totalidad a título de referencia. La introducción in vitro en una célula incluye métodos conocidos en la técnica tales como la electroporación y la lipofección. En la presente se describen otros enfoques, o se los conoce en la técnica.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión “modular la expresión de” se refiere a una “inhibición” por lo menos parcial o a una “activación” parcial de un gen de la expresión de ALAS1 en una célula tratada con una composición de ARNi descrita en la presente en comparación con la expresión de ALAS1 en una célula de control. Una

célula de control incluye una célula no tratada, o una célula tratada con un ARNi.

Los términos “activar, “reforzar”, “regular ascendentemente la expresión”, “incrementar la expresión de”, y similares, siempre y cuando se refieran a un gen ALAS1, en la presente se refieren a la activación por lo menos parcial de la expresión de un gen ALAS1, manifestada por un incremento en la cantidad de ARNm de ALAS1, que puede ser aislado de o detectado en, una primera célula o primer grupo de células en las que se transcribe un gen ALAS1 y que ha sido tratadas de manera tal que la expresión de un gen ALAS1 se incrementa en comparación con una segunda célula o un segundo grupo de células sustancialmente idénticos a la primera célula o primer grupo de células pero que no han sido tratadas de esta manera (células de control).

En una forma de realización, la expresión de un gen ALAS1 es activada en por lo menos aproximadamente 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, o 50% mediante la administración de un ARNi como se describe en la presente. En algunas formas de realización, se activa un gen ALAS1 en por lo menos aproximadamente 60%, 70%, o 80% mediante la administración de un ARNi descrito en la invención. En algunas formas de realización, se activa la expresión de un gen ALAS1 en por lo menos aproximadamente 85%, 90%, o 95% o más mediante la administración de un ARNi como se describe

en la presente. En algunas formas de realización, se incrementa la expresión de un gen ALAS1 en por lo menos aproximadamente una vez, por lo menos aproximadamente el doble, o por lo menos aproximadamente el quíntuplo, por lo menos aproximadamente el décuplo, por lo menos aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces, por lo menos aproximadamente 500 veces, por lo menos aproximadamente 1000 veces, o más, en células tratadas con un ARNi como se describe en la presente en comparación con la expresión en una célula no tratada. La activación de la expresión mediante ARNdss pequeños se describe, por ejemplo, en Li *et al*., 2006 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103:17337–42, y en US20070111963 y US2005226848, cada uno de los cuales se incorpora en la presente a título de referencia.

En la presente, los términos “silenciar”, “inhibir la expresión de”, “regular descendentemente la expresión de”, “suprimir la expresión de”, y similares, siempre y cuando se refieren a un gen ALAS1, se refieren a la supresión por lo menos parcial de la expresión de un gen ALAS1, evaluada, por ejemplo, en base al ARNm de la expresión de ALAS1, la expresión de la proteína ALAS1, u otro parámetro funcionalmente relacionado con gen de la expresión de ALAS1 (por ejemplo, la concentración de ALA o PBG en plasma u orina). Por ejemplo, la inhibición de la expresión de ALAS1 puede manifestarse por una reducción de la cantidad de ARNm

de ALAS1 que se puede aislar a partir de, o que se detecta en, una primera célula o primer grupo de células en las que ha sido trascrito un gen ALAS1 y que han sido tratadas de tal manera que la expresión de un gen ALAS1 está inhibida, en comparación con un control. El control puede ser una segunda célula o un segundo grupo de células sustancialmente idénticas a la primera célula o primer grupo de células, con la salvedad que la segunda célula o el segundo grupo de células no han sido tratadas de esta forma (células de control). El grado de inhibición se expresa usualmente como un porcentaje de un nivel de control, por ejemplo:

((ARNm en células de control) – (ARNm en células tratadas) / (ARNm en células de control)) x 100 %

Como alternativa, el grado de inhibición puede estar dado en términos de una reducción de un parámetro que está funcionalmente ligado al gen de expresión de ALAS1, por ejemplo, la cantidad de proteína codificada por un gen ALAS1, o el nivel de una o más porfirinas. La reducción de un parámetro funcionalmente ligado a un gen de expresión de ALAS1 puede ser expresada de manera similar en forma de un porcentaje de un nivel de control. En principio, el silenciamiento del gen ALAS1 puede determinarse en cualquier célula que exprese ALAS1, sea constitutivamente sea mediante ingeniería genómica, y mediante cualquier ensayo adecuado. Sin embargo, cuando se necesite una

referencia para determinar si un ARNi dado inhibe la expresión del gen ALAS1 en un determinado grado y por ello está abarcado por la presente invención, los ensayos provistos en los siguientes ejemplos servirán como dicha referencia.

Por ejemplo, en determinados casos, la expresión de un gen ALAS1 es suprimida es por lo menos aproximadamente 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, o 50% mediante la administración de un ARNi descrito en la invención. En algunas formas de realización, un gen ALAS1 es suprimido en por lo menos aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, u 80% mediante la administración de un ARNI descrito en la invención. En algunas formas de realización, un gen ALAS1 es suprimido en por lo menos aproximadamente 85%, 90%, 95%, 98%, 99%, o más, mediante la administración de un ARNi descrito en la presente.

Tal se los utilizan en la presente en el contexto de la expresión de ALAS1, los términos “tratar”, “tratamiento”, “tratamiento” y similares, se refieren a la exención o alivio en los procesos patológicos relacionados con la expresión de ALAS1 (por ejemplo, los procesos patológicos que implican porfirinas o defectos en la vía de porfirina, tales como, por ejemplo, las porfirias). En el contexto de la presente invención y en la medida en que se refiere a cualquiera de las otras condiciones mencionadas en la presente en lo que sigue (que no sean los procesos

patológicos relacionados con la expresión de ALAS1), los términos “tratar”, “tratamiento”, y similares significan prevenir, reducir o aliviar por lo menos un síntoma asociado a dicha condición, o retardar o revertir la progresión o progresión prevista de dicho estado. Por ejemplo, los métodos presentados en la presente, cuando se los emplea para tratar la porfiria, pueden servir para reducir o prevenir uno o más síntomas asociados con la porfiria (por ejemplo, el olor), para reducir la gravedad y frecuencia de los ataques asociados con porfiria, para reducir la probabilidad de que un ataque de uno más síntomas asociados con la porfiria tendrá lugar tras la exposición a una condición precipitante, para acortar un ataque asociado con porfiria, y/o para reducir el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con porfiria (por ejemplo, cáncer hepatocelular o neuropatía (por ejemplo, neuropatía progresiva),). Por lo tanto, y a menos que el contexto indique claramente otra cosa, los términos “tratar”, “tratamiento” y similares tienen por objeto incluir la prevención, por ejemplo, la prevención de los trastornos y/o síntomas de trastornos relacionados con la expresión de ALAS1.

El término “inferior” en el contexto de un marcador o síntoma de enfermedad tiene por objeto referirse a una disminución estadísticamente o clínicamente significativa en dicho nivel. La disminución puede ser, por ejemplo, de

por lo menos 10%, por lo menos 20%, por lo menos 30%, por lo menos 40% o más, y es típicamente inferior a un nivel aceptado como dentro del rango de lo normal para un individuo sin dicho trastorno.

Tal se las utilizan en la presente, las expresiones “cantidad terapéuticamente efectiva” y “cantidad profilácticamente efectiva”, se refieren a una cantidad que provee un beneficio terapéutico en el tratamiento, prevención o tratamiento de procesos patológicos relacionados con la expresión de ALAS1. La cantidad específica que es terapéuticamente efectiva puede ser determinada fácilmente por un profesional médico ordinario, y puede variar en función de factores conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, el tipo de proceso patológico, la historia clínica y la edad del paciente, la etapa del procesos patológico, y la administración de otros agentes.

Tal como se las utilizan en la presente, la expresión “composición farmacéutica” comprende una cantidad farmacológicamente efectiva de un ARNi y de un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tal se los utiliza en la presente, las expresiones “cantidad farmacológicamente efectiva”, “cantidad terapéuticamente efectiva” o simplemente “cantidad efectiva” se refieren a la cantidad de un ARNi que es efectiva para producir el resultado farmacológico, terapéutico o preventivo previsto. Por

ejemplo, en un método para tratar un trastorno relacionado con la expresión de ALAS1 (por ejemplo, en un método para tratar una porfiria), una cantidad efectiva incluye una cantidad efectiva para reducir uno o más síntomas asociados con una porfiria, una cantidad efectiva para reducir la frecuencia de los ataques, una cantidad efectiva para reducir la probabilidad de que un ataque de uno o más síntomas asociados con la porfiria tendrá lugar después de la exposición a un factor precipitante, o una cantidad efectiva para reducir el riesgo de desarrollar condiciones asociadas con la porfiria (por ejemplo, neuropatía (por ejemplo, neuropatía progresiva), cáncer hepatocelular). Por ejemplo, si un tratamiento clínico dado es considerado efectivo cuando existe una reducción de por lo menos el 10% en un parámetro medible asociado con una enfermedad o trastorno, una cantidad terapéuticamente efectiva de un fármaco para el tratamiento de dicha enfermedad o trastorno es la cantidad necesaria para efectuar una reducción de por lo menos el 10% en dicho parámetro. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de ARNi dirigido ALAS1 puede reducir los niveles de proteína ALAS1 en cualquier cantidad medible, por ejemplo, en por lo menos 10%, 20%, 30%, 40% o 50%.

La expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un vehículo o portador para la administración de un agente terapéutico. Tales vehículos incluyen, sin

limitación, solución salina, solución salina tamponada, dextrosa, agua, glicerol, etanol, y combinaciones de los mismos. La expresión excluye específicamente el medio de cultivo celular. Para los fármacos administrados por vía oral, los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, los excipientes farmacéuticamente aceptables tales como los diluyentes inertes, agentes de desintegración, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Los diluyentes aceptables incluyen carbonato de sodio y de calcio, fosfato de sodio y de calcio, y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, será por lo general estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retardar la absorción en el tracto gastrointestinal. Los agentes incluidos en formulaciones de fármacos se describen con más detalle más adelante.

El término “aproximadamente”, cuando se haga referencia a un número o un intervalo numérico significa que el número o intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad

experimental (o dentro del error experimental estadístico), y por lo tanto el número o intervalo numérico puede variar entre, por ejemplo, 1% y 15% de la cantidad o intervalo numérico especificados.

II. Agentes de ARNi

En la presente se describen agentes ARNi que inhiben la expresión de un gen ALAS1. En una forma de realización, el agente ARNi incluye moléculas de ácido ribonucleico de doble cadena (ARNds)) para inhibir la expresión de un gen ALAS1 en una célula o en un sujeto (por ejemplo, en un mamífero, por ejemplo, en un ser humano que tiene porfiria), donde el ARNds incluye una cadena de antisentido que tiene una región de complementariedad que es complementaria con respecto a por lo menos una parte de un ARNm formado en la expresión de un gen ALAS1, y donde la región de complementariedad tiene una longitud de 30 nucleótidos o menos, por lo general una longitud de 19 a 24 nucleótidos, y donde el ARNds, al entrar en contacto con una célula que expresa el gen ALAS1, inhibe la expresión del gen ALAS1 en por lo menos 10% como se ensaya, por ejemplo, mediante un método PCR o de ADN ramificado (ADNb), o mediante un método basado en proteína, tal como un Western blot. En una forma de realización, el agente ARNi activa la expresión de un gen ALAS1 en una célula o mamífero. La expresión de un gen ALAS1 en cultivo celular, tal como en células COS, células HeLa, hepatocitos

primarios, células HepG2, células cultivadas primarias o en una muestra biológica de un sujeto, puede someterse a ensayo mediante la medición de los niveles de ARNm de ALAS1, tal como mediante un ensayo de ADNb o TaqMan, o midiendo los niveles de proteína, tal como mediante el análisis de inmunofluorescencia, utilizándose, por ejemplo, Western Blot o técnicas de citometría de flujo.

Un ARNds incluye dos cadenas de ARN que son suficientemente complementarios para hibridar para formar una estructura dúplex en condiciones en las que se utilizará el ARNds. Una cadena de un ARNds (la cadena de antisentido) incluye una región de complementariedad que es sustancialmente complementaria, y por lo general totalmente complementaria, con respecto a una secuencia objetivo, derivada de la secuencia de ARNm de un ARNm formado durante la expresión de un gen ALAS1. La otra cadena (la cadena de sentido) incluye una región que es complementaria a la cadena de antisentido, de tal manera que las dos cadenas se hibridan y forman una estructura dúplex cuando se combinan bajo condiciones adecuadas. Por lo general, la estructura dúplex tiene una longitud de 15 a 30 inclusive de pares de base, inclusive, más por lo general l entre 18 y 25 inclusive, aún más por lo general 19 y 24 inclusive, y predominantemente 19 y 21. Del mismo modo, la región de complementariedad de la secuencia objetivo tiene una longitud de 15 a 30 inclusive de nucleótidos, por lo

general entre 18 y 25, aún generalmente entre 19 y 24, y de manera predominante entre 19 y 21. En algunas formas de realización, el ARNds tiene una longitud de entre 15 y 20 inclusive de nucleótidos, y en otras formas de realización, el ARNds tiene una longitud de 25 a 30 nucleótidos, ambos inclusive. Como reconocerá la persona experta en el arte, la región apuntada de un ARN apuntada para la escisión será más a menudo parte de una molécula de ARN más grande, frecuentemente una molécula de ARNm. Si corresponde, una "parte" del ARNm objetivo es una secuencia contigua de un ARNm de longitud suficiente para ser un sustrato para la escisión dirigida por ARNi (es decir, la escisión o desdoblamiento por intermedio de una vía RISC). Los ARNdss que tienen dúplex cortos, de 9 pares de base, pueden, en algunas circunstancias, mediar la escisión de ARN dirigida por ARNi. Lo más frecuente es que un objetivo tendrá una longitud de por lo menos 15 nucleótidos, por ejemplo, 15 a 30 nucleótidos de longitud.

Un experto en la técnica también reconocerá que la región dúplex es una porción funcional primaria de un ARNds, por ejemplo, una región dúplex de 9 a 36, por ejemplo, 15–30 pares de base. Por lo tanto, en una forma de realización, en la medida en que se procese para un dúplex funcional de por ejemplo, 15–30 pares de bases que apunta a un ARN deseado para la escisión, una molécula de ARN, o un complejo de moléculas de ARN que tiene una región dúplex

más de 30 pares de bases es un ARNds. Por lo tanto, entonces una persona experta en el arte reconocerá que en una forma de realización, un ARNds no es un ARNmi de presentación natural. En otra forma de realización, un agente ARNi útil para apuntar a la expresión de ALAS1 no es generada en la célula objetivo mediante la escisión de un ARNds más grande.

Un ARNds como se describe en la presente puede además incluir uno o más salientes de nucleótidos monocatenarios. El ARNds se puede sintetizar mediante métodos estándar conocidos en la técnica, como se discute más adelante, por ejemplo, mediante el uso de un sintetizador de ADN automatizado comercializado por ejemplo, por Biosearch, Applied Biosystems, Inc. En una forma de realización, un gen ALAS1 es un gen ALAS1 humano.

En formas de realización específicas, la primera secuencia es una cadena con sentido de un dsARN que incluye una secuencia con sentido revelada en la presente, por ejemplo, en las tablas 21–40 y la segunda secuencia es una cadena antisentido de un dsARN que incluye una secuencia antisentido revelada en la presente, por ejemplo, en las tablas 21–40.

En otra forma de realización el Gen de ALAS1 es un gen ALAS1 de ratón o rata. En formas de realización específicas, la primera secuencia es una cadena de sentido de un ARND que incluye una secuencia de sentido de la Tabla

2 y Tabla 3, y la 2az secuencia es una cadena de antisentido de un ARNds que incluye una secuencia antisentido de la Tabla 2 o Tabla 3. En formas de realización, la primera secuencia es una cadena de sentido de un ARNds que incluye una secuencia de sentido de la Tabla 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14 ó 15, y la segunda secuencia es una cadena de antisentido de un ARNds que incluye una secuencia de antisentido de **la Tabla** 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14 ó 15. En formas de realización, la primera secuencia es una cadena de sentido de un ARNds que incluye una secuencia de sentido de la Tabla 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 18 ó 20, y la segunda secuencia es una cadena de antisentido de un ARNds que incluye una secuencia de antisentido de **la** Tabla 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 18 ó 20.

En un aspecto, un dsARN puede incluir al menos secuencias de nucleótidos con sentido y antisentido, donde la cadena con sentido se selecciona de las secuencias con sentido proporcionadas en la presente, por ejemplo, en las tablas 21–40 y la correspondiente cadena antisentido de la cadena con sentido se selecciona de las secuencias antisentido proporcionadas en la presente, por ejemplo, en las tablas 21–40.

En un aspecto, un dsARN puede incluir al menos secuencias de nucleótidos con sentido y antisentido, en donde la cadena con sentido se selecciona de los grupos de secuencias proporcionadas en las tablas 2 and 3 y la

correspondiente cadena antisentido de la cadena con sentido se selecciona de las tablas 2 y 3. En otro aspecto, un dsARN puede incluir al menos secuencias de nucleótidos con sentido o antisentido, en donde la cadena con sentido se selecciona de los grupos de secuencias proporcionadas en las tablas 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14 y 15 y la correspondiente cadena antisentido de la cadena con sentido se selecciona de las tablas 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14 y 15. En otro aspecto, un dsARN puede incluir al menos secuencias de nucleótidos con sentido y antisentido, en donde la cadena con sentido se selecciona de los grupos de secuencias proporcionadas en las tablas 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 18 y 20 y la correspondiente cadena antisentido de la cadena con sentido se selecciona de las tablas 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 18 y 20.

En formas de realización, el ARNi es AD–60501, AD–60519, AD–60901, AD–60495, AD–60900, AD–60935, AD–60879, AD–61190, AD–61191, AD–60865, AD–60861, AD–60876, AD–61193, AD–60519, AD–60519, AD–60901, AD–60405, AD–60887, AD–60923, AD–60434, AD–60892, AD–60419, AD–60924, AD–60445, AD–60925, AD–60926, AD–60820, AD–60843, AD–60819, AD–61140, AD–61141, AD–61142, AD–60835, AD–60839, AD–61143, AD–61144, AD–61145, AD–61146, AD–60892, o AD–60419 (por ejemplo, incluyendo la secuencia de nucleótidos y/o una o varias (por ejemplo, todas) de las modificaciones de los ARNAds antes mencionados). En formas de realización, el ARNi comprende

una cadena antisentido que comprende o consiste en una secuencia antisentido (que incluye uno o varios (por ejemplo, todas las modificaciones)) seleccionadas de la secuencia antisentido de AD–60501, AD–60519, AD–60901, AD–60495, AD–60900, AD–60935, AD–60879, AD–61190, AD–61191, AD–60865, AD–60861, AD–60876, AD–61193, AD–60519, AD–60519, AD–60901, AD–60405, AD–60887, AD–60923, AD–60434, AD–60892, AD–60419, AD–60924, AD–60445, AD–60925, AD–60926, AD–60820, AD–60843, AD–60819, AD–61140, AD–61141, AD–61142, AD–60835, AD–60839, AD–61143, AD–61144, AD–61145, AD–61146, AD–60892, o AD–60419. En formas de realización, el ARNi comprende una cadena con sentido que comprende o consiste una secuencia con sentido (y/o uno o varios (por ejemplo, todas) de las modificaciones)) seleccionadas de AD–60501, AD–60519, AD–60901, AD–60495, AD–60900, AD–60935, AD–60879, AD–61190, AD–61191, AD–60865, AD–60861, AD–60876, AD–61193, AD–60519, AD–60519, AD–60901, AD–60405, AD–60887, AD–60923, AD–60434, AD–60892, AD–60419, AD–60924, AD–60445, AD–60925, AD–60926, AD–60820, AD–60843, AD–60819, AD–61140, AD–61141, AD–61142, AD–60835, AD–60839, AD–61143, AD–61144, AD–61145, AD–61146, AD–60892, o AD–60419.

En formas de realización, el ARNi comprende (i) una cadena antisentido que comprende o consiste en la secuencia de UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU o UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU y/o (ii) una cadena con sentido que comprende o consiste en la secuencia de CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA. En formas de

realización, uno o varios nucleótidos de la cadena antisentido y/o la cadena con sentido se modifican como se describe en la presente.

En formas de realización, el ARNi comprende (i) una cadena antisentido que comprende o consiste de la secuencia antisentido de AD–60489 y/o (ii) una cadena con sentido que comprende o consiste de la secuencia con sentido de AD–60489 (y/o una o varias (por ejemplo, todas) de las modificaciones de la cadena con sentido y/o la cadena antisentido de AD–60489).

En formas de realización, el ARNi comprende (i) una cadena antisentido que comprende o consiste de la secuencia antisentido de AD–60519 y/o (ii) una cadena con sentido que comprende o consiste de la secuencia con sentido de AD–60519 (y/o una o varias (por ejemplo, todas) de las modificaciones de la cadena con sentido y/o la cadena antisentido de AD–60489).

En formas de realización, el ARNi comprende (i) una cadena antisentido que comprende o consiste de la secuencia antisentido de AD–61193 y/o (ii) una cadena con sentido que comprende o consiste de la secuencia con sentido de AD–61193 (y/o una o varias (por ejemplo, todas) de las modificaciones de la cadena con sentido y/o la cadena antisentido de AD–60489).

En formas de realización, el ARNi comprende (i) una cadena antisentido que comprende o consiste de la secuencia

antisentido de AD–60819 y/o (ii) una secuencia con sentido que comprende o consiste de la secuencia con sentido de AD–60819 (y/o una o varias (por ejemplo, todas) de las modificaciones de la cadena con sentido y/o la cadena antisentido de AD–60489).

En formas de realización, se proporciona el ARNi para inhibir la expresión de ALAS1, en donde el ARNds comprende (i) una cadena antisentido que comprende o consiste de la secuencia antisentido de AD–60489, AD–60519, AD–61193, o AD–60819 (o una correspondiente secuencia antisentido no modificada) y/o (ii) una cadena con sentido que comprende o consiste de la secuencia con sentido de AD–60489, AD–60519, AD–61193, o AD–60819 (o una correspondiente secuencia antisentido no modificada). En formas de realización, el ARNi comprende (i) una cadena antisentido que consiste en la secuencia antisentido de AD–60489, AD–60519, AD–61193, o AD–60819 y/o (ii) una cadena con sentido que consiste en la secuencia con sentido de AD–60489, AD–60519, AD–61193, o AD–60819, excepto porque la cadena antisentido y/o la cadena con sentido de ARNds difiere en 1, 2 ó 3 nucleótidos de la correspondiente secuencia antisentido y/o con sentido de AD–60489, AD–60519, AD–61193, o AD–60819.

Las secuencias y modificaciones de AD–60489, AD–60519, AD–61193, y AD–60819 se muestran en la Tabla 44 revelada en la presente.

En una forma de realización, el ARNi es ALN–60519. ALN–60519 es un oligonucleótido bicatenario químicamente sintetizado ligado a un ligando que contiene tres residuos de N–acetilgalactosamina (GalNAc) (representados en la FIG. 57). En una forma de realización, todos los nucleótidos de ALN–60519 son modificados con 2’–OMe o 2’–F y están conectados a través de ligaciones de 3’–5’ fosfodiéster, formando así la estructura de azúcar–fosfato del oligonucleótido. La cadena con sentido y la cadena antisentido de ALN–60519 contienen 21 a 23 nucleótidos, respectivamente. El extremo 3’ de la cadena con sentido de ALN–60519 se conjuga con el resto de GalNAc triantenario (mencionado como L96) a través de una ligación de fosfodiéster. La cadena antisentido contiene cuatro ligaciones de fosforotioato – dos en el extremo 3’ y dos en el extremo 5’. La cadena con sentido de ALN–60519 contiene dos ligaciones de fosforotioao en el extremo 5’. Los 21 nucleótidos de la cadena con sentido de ALN–60519 hibridan con los 21 nucleótidos complementarios de la cadena antisentido, formando así 21 pares de bases de nucleótidos y una saliente de dos bases en el extremo 3’ de la cadena antisentido. Las dos cadenas simples, la cadena con sentido y la cadena antisentido, de ALN–60519 se pueden sintetizar por síntesis de oligonucleótidos convencionales en fase sólida, empleando química estándar de fosforamidita con el grupo 5’–hidroxilo protegido como dimetoxitrifenilmetil

(DMT) éter. Cada cadena se puede reunir desde el término 3’ hasta el término 5’ por adición secuencial de fosforamiditas nucleosídicas.

En estos aspectos, una de las dos secuencias es complementaria con respecto a la otra de las dos secuencias, siendo una de las secuencias sustancialmente complementaria con respecto a una secuencia de un ARNm generada por la expresión de un gen ALAS1. Como tal, un ARNds incluirá dos oligonucleótidos, donde uno de los oligonucleótidos se describe aquí como la cadena de sentido, y el primero oligonucleótido se describe como la correspondiente cadena de antisentido de la cadena de sentido. Como se describió en la que precede y como es sabido en la técnica, las secuencias complementarias de un ARNds también pueden estar contenidas como regiones autocomplementarias de una molécula individual de ácidos nucleicos, en lugar de estar en oligonucleótidos separados.

La persona experta en el arte sabe que los ARNds que tienen una estructura dúplex de entre 20 y 23, pero específicamente 21, pares de base han sido aclamados como particularmente efectivos para inducir una interferencia de ARN (Elbashir *et al.*, EMBO 2001, 20:6877–6888). Sin embargo, otros han descubierto que las estructuras dúplex de ARN mas cortas o más largas también pueden ser efectivas. En las formas de realización anteriormente descritas, en virtud de la naturaleza de las secuencias de

oligonucleótido provistas en las tablas reveladas en la presente, los ARNds descritos en la presente pueden incluir por lo menos una cadena con una longitud mínima de 21 nucleótidos. Puede preverse de manera razonable que los dúplex más cortos que tienen una de las secuencias reveladas en la presente menos unos pocos nucleótidos en uno de sus extremos, o en ambos, pueden ser similarmente efectivos en comparación con el ARNds arriba descrito. Por ello, los ARNds que tienen una secuencia parcial de por lo menos 15, 16, 17, 18, 19, 20, o más, nucleótidos contiguos de una de las secuencias reveladas en la presente y que difieran en su capacidad de inhibir la expresión de un gen ALAS1 en no más de 5, 10, 15, 20, 25 ó 30 % de inhibición con respecto a un ARNds que comprende la secuencia completa, se hallan incluidos de acuerdo con la invención.

Además, los ARNs provistos en las tablas de la presente identifican un sitio en un trascripto de ALAS1 que puede desdoblarse o escindirse con mediación de RISC. Como tal, la presente invención presenta además ARNis que apuntan dentro de tales secuencias. Tal como se utiliza en la presente, se afirma que un ARNi apunta dentro de un sitio particular de un trascripto de ARN si el ARNi promueve el desdoblamiento o escisión del transcripto en cualquier parte en dicho sitio en particular. Por lo general, un ARNi de este tipo incluirá por lo menos 15 nucleótidos contiguos de una de las secuencias provistas en

la presente, por ejemplo, en las Tablas 2, 3, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 18, 20 y en las Tablas 21–40 acopladas a secuencias de nucleótido adicionales tomadas de la región contigua a la secuencia seleccionada en un gen ALAS1.

Si bien una secuencia objetivo tiene por lo general una longitud de 15–30 nucleótidos, existe una amplia variación en la aptitud de secuencias particulares en este intervalo para dirigir la escisión de los ARN objetivo dado. Varios paquetes de software y los lineamientos establecidos en la presente proveen una guía para la identificación de las secuencias objetivo óptimas para cualquier gen objetivo determinado, pero también es posible adoptar una aproximación empírica en la que una “ventana” o “máscara” de un tamaño determinado (como ejemplo no limitativo, 21 nucleótidos) es colocado de manera literal o figurado (incluyéndose, por ejemplo, in silico) en la secuencia de ARN objetivo para identificar secuencias en el intervalo de tamaño que pueden servir como secuencias objetivo. Mediante el movimiento progresivo de la “ventana” en un nucleótido corriente arriba o corriente abajo con respecto a una ubicación inicial de la secuencia objetivo, es posible identificar la siguiente secuencia objetivo potencial, hasta que el conjunto completo de posibles secuencias haya sido identificado para cualquier tamaño de destino seleccionado dado. Este proceso, junto con la síntesis y el ensayo sistemáticos de las secuencias

identificadas (para lo cual se utilizan ensayos como se describe en la presente o se conoce en la técnica) para identificar aquellas secuencias que cumplen de manera óptima, permite identificar aquellas secuencias de ARN que, cuando se dirigen con un agente ARNi, median la mejor inhibición de la expresión del gen objetivo. Por lo tanto, y si bien las secuencias identificadas, por ejemplo, en las tablas de la presente, representan secuencias objetivo efectivos, se contempla que es posible lograr una mayor optimización de la eficiencia en la inhibición mediante el "paseo progresivo de la ventana" a razón de un nucleótido corriente arriba o corriente abajo de las secuencias dadas para identificar las secuencias con características de inhibición iguales o mejores.

Además, se contempla que es para cualquier secuencia identificada, por ejemplo, en las tablas de la presente, es posible lograr una mayor optimización mediante la adición o remoción sistemáticos de nucleótidos de manera de generar secuencias más largas o más cortas y ensayar las mismas y las secuencias generadas paseando una ventana del tamaño más largo o más corto corriente arriba o corriente abajo del ARN objetivo a partir de ese punto. Una vez más, el acoplamiento de esté enfoque para generar nuevos objetivos candidatos con ensayos para establecer la efectividad de los ARNis sobre la base de aquellos secuencias objetivo en un ensayo de inhibición tal como se conoce en la técnica o

como se describe en la presente, puede conducir a mejoras adicionales en la eficiencia de la inhibición. Más aún, dichas secuencias optimizadas se pueden ajustar por ejemplo, mediante la introducción de nucleótidos modificados como se describe en la presente o como se conoce en la técnica, mediante la adición o cambios en la saliente, o mediante otras modificaciones como se conoce en la técnica y/o se expone en la presente para optimizar aún más la molécula (por ejemplo, mediante el aumento de la estabilidad en el suero o en la semivida circulante, el aumento de la estabilidad térmica, la mejora de la entrega de transmembrana, apuntando a un lugar en particular o tipo de célula, aumento de la interacción con enzimas de vía de silenciamiento, el incremento de la liberación desde los endosomas, etc.) como un inhibidor de la expresión.

Un ARNi como se describe en la presente puede contener uno o más faltas de concordancia con respecto a la secuencia objetivo. En una forma de realización, un ARNi como se describe en la presente no contiene más de 3 faltas de concordancias. Si la cadena de antisentido del ARNi contiene faltas de concordancia en una secuencia objetivo, es preferible que el área de la falta de concordancia no se encuentre en el centro de la región de complementariedad. Si la cadena de antisentido del ARNi contiene faltas de concordancia con respecto a la secuencia objetivo, es preferible que la falta de concordancia se

limite a estar dentro de los últimos 5 nucleótidos desde el extremo 5 ‘o 3’ de la región de complementariedad. Por ejemplo, para una cadena de agente ARN de ARNi de 23 nucleótidos que es complementaria con respecto a una región de gen ALAS1, la cadena de ARN por lo general no contiene ninguna falta de concordancia dentro de las 13 nucleótidos centrales. Los métodos descritos en la presente o los métodos conocidos en la técnica pueden utilizarse para determinar si un ARNi que contiene una falta de concordancia con respecto a una secuencia objetivo es efectivo para inhibir la expresión de un gen ALAS1. El examen de la eficacia de los ARNis con faltas de concordancia en la inhibición de la expresión de un gen ALAS1 es importante, sobre todo si la región particular de complementariedad en un gen ALAS1 es conocida por tener una variación de secuencias polimórfica dentro de la población.

En una forma de realización, por lo menos un extremo de un ARNds tiene un saliente de nucleótidos monocatenario de 1 a 4, por lo general, 1 ó 2 nucleótidos. Los ARNdss que tienen por lo menos un saliente de nucleótidos tienen propiedades inhibidoras inesperadamente superiores en relación con sus homólogos de extremo romo. En otra forma de realización más, el ARN de un RNAi, por ejemplo, un ARNds, es modificado químicamente para mejorar la estabilidad y otras características beneficiosas. Los ácidos nucleicos descritos en la invención pueden

sintetizarse y/o modificarse mediante métodos bien establecidos en la técnica, tal como los descritos en “Current protocols in nucleic acid chemistry”, Beaucage, S.L. *et al*. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA, que se incorpora en la presente a título de referencia. Las modificaciones incluyen por ejemplo, (a) modificaciones extremas, por ejemplo, modificaciones en el extremo 5’ (fosforilación, conjugación, enlaces invertidos, etc.), modificaciones en el extremo 3’ (conjugación, nucleótidos de ADN, enlaces invertidos, etc.); (b) modificaciones de base, por ejemplo, reemplazo con bases estabilizantes, o pares de bases con un repertorio ampliado de acompañantes, la remoción de bases (nucleótidos abásicos), o bases conjugadas; (c) modificaciones de azúcar (por ejemplo, en la posición 2’ o en la posición 4’) o reemplazo del azúcar, como también: (d) modificaciones de la columna de base, lo que incluye la modificación o reemplazo de los enlaces fosfodiester. Los ejemplos específicos de compuestos de ARNs útiles en esta invención incluyen, sin limitación, ARNs que contienen columnas básicas modificadas o enlaces internucleósido no naturales. Los ARNs que tienen columnas de base modificadas incluyen, entre otros, aquellos que no tienen un átomo de fósforo en la columna de base. A los fines de la presente memoria descriptiva, y a veces objeto de referencia en la técnica, los ARNs modificados que no tienen un átomo de fósforo en

su columna de base internucleósido también pueden ser considerados como oligonucleósidos. En formas de realización particulares, el ARN modificado tendrá un átomo de fósforo en su columna de base internucleósida.

Las columnas de base modificadas incluyen, por ejemplo, fosforotioatos, fosforotioatos quirales, fosforoditioatos, fosfotriésteres, aminoalquilfosfotriésteres, metilo y otros alquilfosfonatos que incluyen 3’–alquilenfosfonatos y fosfonatos quirales, fosfinatos, fosforamidatos que incluyen fosforamidato y 3’–aminoalquilfosforamidatos, tionofosforamidatos, tionoalquilfosfonatos, tionoalquilfosfotriésteres y boranofosfatos que tienen enlaces normales 3’–5’ normales, análogos 2’–5’ ligados de estos), que tienen una polaridad invertida en donde los pares adyacentes de unidades de nucleósido están vinculados en 3’–5 ‘a 5’ 3 ‘ó 2’–5’ a 5 ‘2’. También se incluyen diversas sales, sales mixtas y formas de ácido libres.

Las patentes de los Estados Unidos representativas que enseñan la preparación de los enlaces que contienen fósforo incluyen sin limitación, las siguientes patentes US Nros. 3.687.808, 4.469.863, 4.476.301, 5.023.243, 5.177.195, 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, 5.541.316, 5.550.111, 5.563.253, 5.571.799, 5.587.361, 5.625.050,

6.028.188, 6.124.445, 6.160.109, 6.169.170, 6.172.209, 6.239.265, 6.277.603, 6.326.199, 6.346.614, 6.444.423, 6.531.590, 6.534.639, 6.608.035, 6.683.167, 6.858.715, 6.867.294, 6.878.805, 7.015.315, 7.041.816, 7.273.933, 7.321.029 y la US Pat RE 39464, cada una de cuales se incorpora en la presente a título de referencia.

Las columnas de base modificadas de ARN que no incluyen un átomo de fósforo en ella tienen columnas de base que están formadas por enlaces internucleósidos alquilo o ciclo alquilo de cadena corta, heteroátomos mixtos y enlaces alquilo internucleósidos alquilo o heterocíclico, o uno o más enlaces internucleósidos heteroatómicos o heterocíclicos de cadena corta. Los mismos incluyen aquellos que tienen enlaces morfolinos (formadas en parte de la porción de azúcar de un nucleósido); columnas de base siloxano, sulfuro, sulfóxido y sulfona, columnas troncales formacetilo y tioformacetilo; columnas de base formacetilo y tioformacetilo; alqueno que contiene columnas de base, redes troncales de sulfamato; metilenimino y columnas de base metilenhidrazino; columnas de base sulfonato y sulfonamida; columna de base amida, y otros que tienen partes de componentes mixtos N, O, S y $CH_2$.

Las patentes de los Estados Unidos representativas que enseñan la preparación de los oligonucleósidos arriba mencionados incluyen sin limitación, las siguientes

patentes US Nros. 5.034.506, 5.166.315, 5.185.444, 5.214.134, 5.216.141, 5.235.033, 5.64.562, 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, 5.608.046, 5.610.289, 5.618.704, 5.623.070, 5.663.312, 5.633.360, 5.677.437 y 5.677.439, cada una de cuales se incorpora en la presente a título de referencia.

En otros miméticos de ARN adecuados o contempladas para su uso en ARNis, el azúcar y el enlace entre nucleósidos, es decir, la columna de base, de las unidades de nucleótido están sustituidos con grupos nuevos. Las unidades básicas se mantienen para la hibridación con un compuesto objetivo de ácido nucleico apropiado. Uno de tales compuestos oligoméricos, un mimético de ARN del que se ha demostrado que tiene excelentes propiedades de hibridación, recibe la denominación de PNA (ácido nucleico péptido). En compuestos de PNA, la columna de base de un ARN está sustituida con una amida que contiene una columna de base de aminoetilglicina.

Las nucleobases son conservadas y se ligan directa o indirectamente a átomos de aza nitrógeno de la porción amida de la columna principal. Las patentes de Estados Unidos representativas que enseñan la preparación de compuestos PNA incluyen, pero no se limitan: las patentes US Nros. 5.539.082, 5.714.331 y 5.719.262, cada una de las cuales es incorporada en la presente a título de

referencia. Además es posible encontrar mayores enseñanzas acerca de los PNA en por ejemplo, Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497–1500.

Algunas formas de realización de la invención incluyen ARNs con columnas de base fosforotioato y oligonucleósidos con columnas de heteroátomos, y en particular ––$CH_2$––NH––$CH_2$––, ––$CH_2$––N($CH_3$)––O––$CH_2$––[conocido como metilen (metilimino) o columna de base MMI], ––$CH_2$––O––N($CH_3$)––$CH_2$––, ––$CH_2$––N($CH_3$)––N($CH_3$)––$CH_2$—y ––N($CH_3$)––$CH_2$––$CH_2$––[en donde la columna de base fosfodiester nativo se representa como ––O––P––O––$CH_2$––] de la patente US arriba mencionada N.º 5,489,677, y las columnas de base de la patente US arriba mencionada N.º 5.602.240. En algunas formas de realización, los ARNs presentados en la presente tienen estructuras básicas morfolino de la patente US arriba mencionada N.º 5.034.506.

Los ARNs modificados también pueden contener una o más partes de azúcar sustituidas. Los ARNis, por ejemplo, un ARNdss, presentado en la presente pueden incluir uno de los siguientes en la posición 2´: OH; F; O–, S–, o N–alquilo; O–, S–, o N–alquenilo; O–, S– o N–alquinilo; o O–alquil–O–alquilo, en donde el alquilo, alquenilo y alquinilo pueden ser alquilo $C_1$ a $C_{10}$ o alquenilo $C_2$ a $C_{10}$ y alquinilo sustituido o no sustituido. Las modificaciones adecuadas dadas a título de ejemplo incluyen O[($CH_2$)$_n$O]$_m$$CH_3$, O($CH_2$).$_n$O$CH_3$, O($CH_2$)$_n$$NH_2$, O($CH_2$)$_n$$CH_3$, O($CH_2$)$_n$O$NH_2$, y

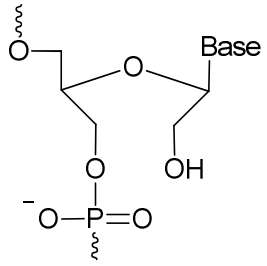
$O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3)]_2$, donde n y m son de 1 a aproximadamente 10. En otras formas de realización, los ARNds incluyen uno de los siguientes en la posición 2': alquilo inferior $C_1$ a $C_{10}$ , alquilo inferior sustituido, alcarilo, aralquilo, O–alcarilo u O–aralquilo, SH, $SCH_3$, OCN, Cl, Br, CN, $CF_3$, $OCF_3$, $SOCH_3$, $SO_2CH_3$, $ONO_2$, $NO_2$, $N_3$, $NH_2$, heterocicloalquilo, heterocicloalcarilo, aminoalquilamino, polialquilamino, sililo sustituido, un grupo que desdobla ARN, un grupo informante, un intercalador, un grupo para mejorar las propiedades farmacocinéticas de un ARNi, o un grupo para mejorar las propiedades farmacodinámicas de un ARNi, y otros sustituyentes que tienen propiedades similares. En algunas formas de realización, la modificación incluye un 2'–metoxietoxi (2'–O––$CH_2CH_2OCH_3$, también conocido como 2'–O–(2–metoxietilo) ó 2'–MOE) (Martin *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78:486–504) es decir, un grupo alcoxi–alcoxi. Otra modificación dada a título de ejemplo es 2'–dimetilaminooxietoxi, es decir, un grupo $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$ también conocido como 2'–DMAOE, como se describe en los ejemplos que siguen, y 2'–dimetilaminoetoxietoxi (también conocido en la técnica como 2'–O–dimetilaminoetoxietilo o 2'–DMAEOE), es decir, 2'–O––$CH_2$––O––$CH_2$––$N(CH_2)_2$, también descrito en los siguientes ejemplos.

En otras formas de realización, un agente de ARNi comprende uno o varios (por ejemplo, aproximadamente 1, 2,

3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) nucleótidos acíclicos (o nucleósidos). En ciertas formas de realización, la cadena con sentido o la cadena antisentido o tanto la cadena con sentido como la cadena antisentido incluyen menos de cinco nucleótidos acíclicos por cadena (por ejemplo, cuatro, tres, dos o un nucleótido acíclico por cadena). Los uno o varios nucleótidos acíclicos se pueden hallar, por ejemplo, en la región bicatenaria de la cadena con sentido o antisentido o ambas cadenas; en el extremo 5', el extremo 3', tanto el extremo 5' como el extremo 3' de la cadena con sentido o antisentido del agente de ARNi. En una forma de realización, uno o varios nucleótidos acíclicos están presentes en las posiciones 1 a 8 de la cadena con sentido o antisentido o ambas. En una forma de realización, uno o varios nucleótidos acíclicos se hallan en la cadena antisentido en las posiciones 4 a 10 (por ejemplo, las posiciones 6–8) del extremo 5' de la cadena antisentido. En otra forma de realización, los uno o varios nucleótidos acíclicos se hallan en una o ambas salientes 3'–terminales del agente de ARNi.

La expresión "nucleótido acíclico" o “nucleósido acíclico” tal como se usa en la presente se refiere a cualquier nucleótido o nucleósido que tiene un azúcar acíclico, por ejemplo, una ribosa acíclica. Un nucleótido o nucleósido acíclico de ejemplo puede incluir una nucleobasa, por ejemplo, una nucleobase natural o

modificada (por ejemplo, una nucleobase tal como se describe en la presente). En determinadas formas de realización, un enlace entre cualquiera de los carbonos de ribosa (C1, C2, C3, C4 o C5), está ausente independientemente o en combinación del nucleótido. En una forma de realización, el enlace entre los carbonos C2–C3 del anillo ribosa está ausente, por ejemplo, un monómero acíclico de 2’–3’–seco–nucleótido. En otras formas de realización, el enlace entre C1–C2, C3–C4 o C4–C5 está ausente (por ejemplo, un monómero de nucleótido 1’–2’, 3'–4' o 4’–5’–seco). Los nucleótidos acíclicos de ejemplo se revelan en el documento US 8.314.227, incorporado en la presente por referencia en su totalidad. Por ejemplo, un nucleótido acíclico puede incluir cualquiera de los monómeros D–J en las Figuras 1–2 del documento US 8.314.227. En una forma de realización, el nucleótido acíclico incluye el siguiente monómero:




en donde Base es una nucleobase, por ejemplo, una nucleobase natural o modificada (por ejemplo, una nucleobase como se describe en la presente).

En determinadas formas de realización, el nucleótido acíclico se puede modificar o derivar, por ejemplo, por

acoplamiento del nucleótido acíclico con otro resto, por ejemplo, un ligando (por ejemplo, un GalNAc, un ligando de colesterol), un alquilo, una poliamina, un azúcar, un polipéptido, entre otros.

En otras formas de realización, el agente de ARN incluye uno o varios nucleótidos acíclicos y uno o varios LNAs (por ejemplo, un LNA como se describe en la presente). Por ejemplo, uno o varios nucleótidos acíclicos y/o uno o varios pueden estar presentes en la cadena con sentido, la cadena antisentido o ambas. La cantidad de nucleótidos acíclicos en una cadena puede ser igual o diferente a la cantidad de LNAs en la cadena opuesta. En determinadas formas de realización, la cadena con sentido y/o la cadena antisentido comprende menos de cinco LNAs (por ejemplo, cuatro, tres, dos o un LNAs) ubicado en la región bicatenaria o una saliente 3’. En otras formas de realización, uno o dos LNAs están ubicados en la región bicatenaria o la saliente 3’ de la cadena con sentido. Alternativamente o en combinación, la cadena con sentido y/o la cadena antisentido comprende menos de cinco nucleótidos acíclicos (por ejemplo, cuatro, tres, dos o un nucleótido acíclico) en la región bicatenaria o una saliente 3’. En una forma de realización, la cadena con sentido del agente de ARNi comprende uno o dos LNAs en la saliente 3’ de la cadena con sentido, y uno o dos nucleótidos acíclicos en la región bicatenaria o la cadena

antisentido (por ejemplo, en las posiciones 4 a 10 (por ejemplo, posiciones 6–8) del extremo 5' de la cadena antisentido) del agente de ARNi.

En otras formas de realización, la inclusión de uno o varios nucleótidos acíclicos (solos o además de uno o varios LNAs) en el agente de ARNi resulta en uno o varios (o todos de): (i) una reducción en un efecto desplazado; (ii) una reducción en la participación de la cadena del pasajero en ARNi; (iii) un incremento de la especificidad de la cadena guía por su ARNm blanco; (iv) una reducción en un efecto desplazado de microARN; (v) un incremento en la estabilidad; o (vi) un incremento en la resistencia a degradación de la molécula de ARNi.

Otras modificaciones incluyen 2’–metoxi (2’–$OCH_3$), 2’–aminopropoxi (2’–$OCH_2CH_2CH_2NH_2$) y 2’–fluor (2’–F). También es posible efectuar modificaciones similares en otras posiciones en el ARN de un ARNi, particularmente en la posición 3’ del azúcar sobre el nucleótido terminal 3’ o en los ARNds ligados en 2’–5’ y la posición 5’ del nucleótido terminal 5’. Los ARNis también pueden tener miméticos de azúcar tales partes ciclobutilo en lugar del azúcar pentofuranosilo. Las patentes de los EE. UU. representativas que enseñan la preparación de tales estructuras de azúcar modificadas incluyen sin limitación, las patentes US Nros. 4.981.957, 5.118.800, 5.319.080, 5.359.044, 5.393.878, 5.446.137, 5.466.786, 5.514.785,

5.5193.134, 5.567.811, 5.576.427, 5.591.722, 5.597.909, 5.610.300, 5.627.053, 5.639.873, 5.646.265, 5.658.873, 5.670.633 y 5.700.920, algunas de las cuales son de propiedad con la solicitud de la presente, y cada una de las cuales se incorpora en la presente a título de referencia.

Un ARNi también puede incluir modificaciones o sustituciones de nucleobases (que en la presente se designan sencillamente como “bases”). Tal como se utilizan en la presente, las nucleobases “no modificadas” o “ naturales” incluyen las bases de purina adenina (A) y guanina (G), y las bases de pirimidina timina (T), citosina (C) y uracilo (U). Las nucleobases modificadas incluyen otras nucleobases sintéticas o modificadas tales como 5–metilcitosina (5–me–C), 5–hidroximetil citosina, xantina, hipoxantina, 2–aminoadenina, 6–metilo y otros derivados alquilo de adenina y guanina, 2–propilo y otros derivados alquilo de adenina y guanina, 2–tiouracilo, 2–tiotimina y 2–tiocitosina, 5–halouracilo y citosina, 5–propinil uracilo y citosina, 6–azo uracilo, citosina y timina, 5–uracilo (pseudouracilo), 4–tiouracilo, 8–halo, 8–amino, 8–tiol, 8–tioalquilo, 8–hidroxilo y otros adeninas y guaninas 8–sustituidos, 5–halo, particularmente 5–bromo, 5–trifluormetilo y otros uracilos y citosinas 5–sustituidos, 7–metilguanina y 7–metiladenina, 8–azaguanina y 8–azaadenina, 7–desazaguanina y 7–desazaadenina y 3–

desazaguanina y 3–desazaadenina. Otras nucleobases incluyen las divulgadas en la patente US N.º 3,687,808, los divulgados en: Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley–VCH, 2008; los divulgados en The Concise Enciclopedia Of Polymer Science And Engineering, páginas 858–859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990, los divulgados por Englisch *et al*., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613, y los revelados por Sanghvi, Y S., Chapter 15, ARNds Research and Applications, páginas 289–302, Crooke, S. T. y Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993. Determinadas de estas nucleobases son particularmente útiles para incrementar la afinidad de ligación de los compuestos oligoméricos descritos en la invención. Los mismos incluyen pirimidinas 5–sustituidas, 6–azapirimidinas y purinas N–2, N–6 y 0–6 sustituidas, lo que incluye 2–aminopropiladenina, 5–propiniluracilo y 5–propinilcitosina. Las sustituciones 5–metilcitosina han demostrado incrementar la estabilidad de los dúplex de ácido nucleico en 0,6 –1,2°C (Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. y Lebleu, B., Eds., ARNds Research and Applications, CRC Press, Boca ratón, 1993, pp. 276–278) y son sustituciones de base dadas a título de ejemplo, más particularmente aún, cuando se combina con modificaciones de 2’–O–metoxietil azúcar.

Las patentes de los Estados Unidos representativas que enseñan la preparación de las nucleobases modificados

arriba mencionados así como también de otras nucleobases incluyen sin limitación la patente US anteriormente mencionada N.º 3,687,808, así como también las patentes US Nros. 4.845.205, 5.130.30, 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, 5.594.121, 5.596.091, 5.614.617, 5.681.941, 6.015.886, 6.147.200, 6.166.197, 6.222.025, 6.235.887, 6.380.368, 6.528.640, 6.639.062, 6.617.438, 7.045.610, 7.427.672 y 7.495.088, cada una de las cuales se incorpora en la presente a título de referencia, y la patente US N.º 5.750.692, también incorporada en la presente a título de referencia.

El ARN de un ARNi también puede ser modificado para incluir uno o más (por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) ácidos nucleicos bloqueados (LNA) (también mencionados en la presente como “nucleótidos bloqueados”). En una forma de realización, un ácido nucleico bloqueado es un nucleótido que tiene una parte de ribosoma modificado en el que la parte ribosa comprende un puente adicional extra que conecta, por ejemplo, los carbonos 2’ y 4’. Esta estructura “bloquea” de manera efectiva la ribosa en la conformación estructural 3’–endo. La adición de los ácidos nucleicos bloqueados a ARNsis ha demostrado que aumenta la estabilidad del ARNsi en el suero, incrementa la estabilidad térmica y reduce los efectos de fuera del objetivo. (Elmen, J. *et al*., (2005)

*Nucleic Acids Research* 33(1):439–447; Mook, OR. *et al.*, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833–843; Grunweller, A. *et al.*, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185–3193).

Las patentes de los Estados Unidos representativas que enseñan la preparación de los ácidos nucleicos bloqueados incluyen sin limitación, los siguientes: patentes US Nros. 6.268.490, 6.670.461, 6.794.499, 6.998.484, 7.053.207, 7.084.125, 7.399.845 y 8.314.227, cada una de las cuales se incorpora en la presente en su totalidad, a título de referencia. Los LNAs de ejemplo incluyen, pero sin limitación, biciclonucleótido de 2', 4'–C metileno (ver, por ejemplo, Wengel et al., publicación internacional PCT N.º WO 00/66604 y WO 99/14226).

En otras formas de realización, los agentes de ARNi incluyen uno o varios (por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más) nucleótidos G–clamp. Un nucleótido G–clamp es un análogo modificado de citosina, en donde las modificaciones confieren la capacidad del hidrógeno de unir tanto las caras de Watson–Crick como Hoogsteen de una guanina complementaria dentro de un dúplex, ver, por ejemplo, Lin y Matteucci, 1998, J. Am. Chem. Soc., 120, 8531–8532. Una sustitución de análogo de G–clamp simple dentro de un oligonucleótido puede dar como resultado una estabilidad térmica helicoidal sustancialmente mejorada y descarta la discriminación cuando se hibrida con oligonucleótidos complementarios. La

inclusión de tales nucleótidos en las moléculas de ARNi puede dar como resultado mayor afinidad y especificidad por blancos de ácido nucleico, secuencias complementarias o cadenas de plantilla.

Las modificaciones potencialmente estabilizantes en los extremos de las moléculas de ARN pueden incluir N–(acetilaminocaproil)–4–hidroxiprolinol (Hyp–C6–NHAc), N–(caproil–4–hydroxiprolinol (Hyp–C6), N–(acetil–4–hidroxiprolinol (Hyp–NHAc), timidin–2’–O–desoxitimidina (eter), N–(aminocaproil)–4–hidroxiprolinol (Hyp–C6–amino), 2–docosanoil–uridina–3”– fosfato, base invertida dT(idT) y otros. La revelación de esta modificación puede hallarse en la publicación PCT N.º WO 2011/005861.

**Motivos de ARNi**

En una forma de realización, la secuencia de cadena con sentido puede estar representada por la fórmula (I):

$$5' \; n_p–N_a–(X\ X\ X)_i–N_b–Y\ Y\ Y\ –N_b–(Z\ Z\ Z)_j–N_a–n_q\ 3' \qquad (I)$$

en donde:

i y j son cada uno, de modo independiente, 0 ó 1;

p y q son cada uno, de modo independiente, 0–6;

cada $N_a$ representa, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0–25 nucleótidos modificados, donde cada secuencia comprende al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada $N_b$ representa, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0–10 nucleótidos modificados;

cada $n_p$ y $n_q$ representan, de modo independiente, un nucleótido pendiente;

en donde Nb e Y no tienen la misma modificación; y

XXX, YYY y ZZZ representan cada uno, de modo independiente, un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos. Con preferencia, YYY son todos los nucleótidos 2’–F modificados.

En una forma de realización, $N_a$ y/o $N_b$ comprenden modificaciones de patrón alternante.

En una forma de realización, el motivo YYY se produce en o cerca del sitio de clivaje de la cadena de sentido. Por ejemplo, cuando el agente de ARNi tiene una región dúplex de 17–23 nucleótidos de longitud, el motivo YYY se puede producir en o en la vecindad del sitio de clivaje (por ejemplo: se puede producir en las posiciones 6, 7, 8; 7, 8, 9; 8, 9, 10; 9, 10, 11; 10, 11,12 u 11, 12, 13) de la cadena de sentido, comenzando el conteo a partir del primer nucleótido, desde el extremo 5’; u opcionalmente, comenzando el conteo en el primer nucleótido de a pares dentro del la región dúplex, desde el extremo 5’.

En una forma de realización, i es 1 y j es 0 o i es 0 y j es 1 o tanto i como j son 1. La cadena de sentido puede

estar representada, por ello, por medio de las siguientes fórmulas:

5′ $n_p$–$N_a$–YYY–$N_b$–ZZZ–$N_a$–$n_q$ 3′ (Ib);

5′ $n_p$–$N_a$–XXX–$N_b$–YYY–$N_a$–$n_q$ 3′ (Ic); or

5′ $n_p$–$N_a$–XXX–$N_b$–YYY–$N_b$–ZZZ–$N_a$–$n_q$ 3′ (Id).

Cuando la cadena de sentido está representada por la fórmula (Ib), $N_b$ representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0–10, 0–7, 0–5, 0–4, 0–2 ó 0 nucleótidos modificados. Cada $N_a$ puede representar, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2–20, 2–15 ó 2–10 nucleótidos modificados.

Cuando la cadena de sentido está representada como la fórmula (Ic), $N_b$ representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0–10, 0–7, 0–5, 0–4, 0–2 ó 0 nucleótidos modificados. Cada $N_a$ puede representar, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2–20, 2–15 ó 2–10 nucleótidos modificados.

Cuando la cadena de sentido está representada como la fórmula (Id), cada $N_b$ representa, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0–10, 0–7, 0–5, 0–4, 0–2 ó 0 nucleótidos modificados. Con preferencia, $N_b$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6. Cada $N_a$ puede representar, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2–20, 2–15 ó 2–10 nucleótidos modificados.

Cada uno de X, Y y Z puede ser igual o diferente entre sí.

En otras formas de realización, i es 0 y j es 0 y la cadena de sentido puede estar representada por la fórmula:

5′ $n_p$–$N_a$–YYY– $N_a$–$n_q$ 3′ (Ia).

Cuando la cadena de sentido está representada por la fórmula (Ia), cada $N_a$ puede representar, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2–20, 2–15 ó 2–10 nucleótidos modificados.

En una forma de realización, la secuencia de cadena antisentido de ARNi puede estar representada por la fórmula (II):

5′ $n_{q'}$–$N_a$′–(Z′Z′Z′)$_k$–$N_b$′–Y′Y′Y′–$N_b$′–(X′X′X′)$_l$–$N'_a$–$n_p$′ 3′ (II)

en donde:

k y l son cada uno, de modo independiente, 0 ó 1;

p′ y q′ son cada uno, de modo independiente, 0–6;

cada $N_a$′ representa, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0–25 nucleótidos modificados, donde cada secuencia comprende al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada $N_b$′ representa, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0–10 nucleótidos modificados;

cada $n_p$′ y $n_q$′ representan, de modo independiente, un nucleótido pendiente;

en donde $N_b$′ e Y′ no tienen la misma modificación;

y

X′X′X′, Y′Y′Y′ y Z′Z′Z′ representan cada uno, de modo independiente, un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos.

En una forma de realización, $N_a$′ y/o $N_b$′ comprenden modificaciones de patrón alternante.

El motivo Y′Y′Y′ se produce en o cerca del sitio de clivaje de la cadena antisentido. Por ejemplo, cuando el agente de ARNi tiene una región dúplex de 17–23 nucleótidos de longitud, el motivo Y′Y′Y′ se puede producir en las posiciones 9, 10, 11;10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14; ó 13, 14, 15 de la cadena antisentido, comenzando el conteo a partir del primer nucleótido, desde el extremo 5′; o opcionalmente, comenzando el conteo en el primer nucleótido de a pares dentro del la región dúplex, desde el extremo 5′. Con preferencia, el motivo Y′Y′Y′ se produce en las posiciones 11, 12, 13.

En una forma de realización, el motivo Y′Y′Y′ son todos los nucleótidos 2′–OMe modificados.

En una forma de realización, k es 1 y l es 0 o k es 0 y l es 1 o tanto k como l son 1.

La cadena antisentido puede estar representada, por ello, por medio de las siguientes fórmulas:

5′ $n_{q'}$–$N_a$′–Z′Z′Z′–$N_b$′–Y′Y′Y′–$N_a$′–$n_{p'}$ 3′ (IIb);

5′ $n_{q'}$–$N_a$′–Y′Y′Y′–$N_b$′–X′X′X′–$n_{p'}$ 3′ (IIc); o

5′ $n_{q'}$–$N_a$′– Z′Z′Z′–$N_b$′–Y′Y′Y′–$N_b$′– X′X′X′–$N_a$′–$n_{p'}$ 3′ (IId).

Cuando la cadena antisentido está representada por la fórmula (IIb), $N_b'$ representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0–10, 0–7, 0–5, 0–4, 0–2 ó 0 nucleótidos modificados. Cada $N_a'$ representa, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2–20, 2–15 ó 2–10 nucleótidos modificados.

Cuando la cadena antisentido está representada como la fórmula (IIc), $N_b'$ representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0–10, 0–7, 0–5, 0–4, 0–2 ó 0 nucleótidos modificados. Cada $N_a'$ representa, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2–20, 2–15 ó 2–10 nucleótidos modificados.

Cuando la cadena antisentido está representada como la fórmula (IId), cada $N_b'$ representa, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0–10, 0–7, 0–5, 0–4, 0–2 ó 0 nucleótidos modificados. Cada $N_a'$ representa, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2–20, 2–15 ó 2–10 nucleótidos modificados. Con preferencia, $N_b$ es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

En otras formas de realización, k es 0 y l es 0 y la cadena antisentido puede estar representada por la fórmula:

5′ $n_{p'}$–$N_{a'}$–Y′Y′Y′– $N_{a'}$–$n_{q'}$ 3′ (Ia).

Cuando la cadena antisentido está representada como la fórmula (IIa), cada $N_a'$ representa, de modo independiente,

una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2–20, 2–15 ó 2–10 nucleótidos modificados.

Cada uno de X′, Y′ y Z′ puede ser igual o diferente entre sí.

Cada nucleótido de la cadena de sentido y la cadena antisentido puede estar independientemente modificada con LNA, HNA, CeNA, 2′–metoxietilo, 2′–O–metilo, 2′–O–alilo, 2′–C–alilo, 2′–hidroxilo ó 2′–fluoro. Por ejemplo, cada nucleótido de la cadena de sentido y la cadena antisentido se modifica independientemente con 2′–O–metilo ó 2′–fluoro. Cada X, Y, Z, X′, Y′ y Z′, en particular, puede representar una modificación de 2′–O–metilo o una modificación de 2′–fluoro.

En una forma de realización, la cadena de sentido del agente ARNi puede contener el motivo YYY que se produce en las posiciones 9, 10 y 11 de la cadena cuando la región dúplex es 21 nt, comenzando el conteo a partir del primer nucleótido desde el extremo 5′ u opcionalmente, comenzando el conteo en el primer nucleótido de a pares dentro de la región dúplex, desde el extremo 5′; e Y representa la modificación 2′–F. La cadena de sentido puede contener adicionalmente el motivo XXX o el motivo ZZZ como modificaciones de alas en el extremo opuesto de la región dúplex; y XXX y ZZZ representan cada uno, de modo independiente, una modificación 2′–OMe o modificación 2′–F.

En una forma de realización la cadena antisentido puede contener el motivo Y′Y′Y′ que se produce en las posiciones 11, 12, 13 de la cadena, comenzando el conteo a partir del primer nucleótido desde el extremo 5′ o opcionalmente, comenzando el conteo en el primer nucleótido de a pares dentro del la región dúplex, desde el extremo 5′; e Y′ representa modificación de 2′–O–metilo. La cadena antisentido puede contener adicionalmente el motivo X′X′X′ o el motivo Z′Z′Z′ como modificaciones de alas en el extremo opuesto de la región dúplex; y X′X′X′ y Z′Z′Z′ representan cada uno, de modo independiente, una modificación 2′–OMe o una modificación 2′–F.

La cadena de sentido representada por cualquiera de las fórmulas anteriores (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) forma un dúplex con una cadena antisentido representada por cualquiera de las fórmulas (IIa), (IIb), (IIc) y (IId), respectivamente.

Conforme a ello, los agentes de ARNi para usar en los métodos de la invención pueden comprender una cadena de sentido y una cadena antisentido, donde cada cadena tiene 14 a 30 nucleótidos, donde el dúplex ARNi está representado por la fórmula (III):

de sentido: 5′ $n_p$ –$N_a$–(X X X)$_i$ –$N_b$– Y Y Y –$N_b$ –(Z Z Z)$_j$–$N_a$–$n_q$ 3′

antisentido: 3′ $n_p'$–$N_a'$–(X′X′X′)$_k$–$N_b'$–Y′Y′Y′–$N_b'$–(Z′Z′Z′)$_l$–$N_a'$–$n_q'$ 5′

(III)

en donde:

i, j, k y l son cada uno, de modo independiente, 0 ó 1;

p, p′, q y q′ son cada uno, de modo independiente, 0–6;

cada $N_a$ y $N_a'$ representa, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0–25 nucleótidos modificados, donde cada secuencia comprende al menos dos nucleótidos modificados de forma diferente;

cada $N_b$ y $N_b'$ representa, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0–10 nucleótidos modificados;

en donde

cada $n_p'$, $n_p$, $n_q'$ y $n_q$, cada uno de los cuales puede estar presente o no, representa, de modo independiente, un nucleótido pendiente; y

XXX, YYY, ZZZ, X′X′X′, Y′Y′Y′ y Z′Z′Z′ representan cada uno, de modo independiente, un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos.

En una forma de realización, i es 0 y j es 0; o i es 1 y j es 0; o i es 0 y j es 1; o tanto i como j son 0; o tanto i como j son 1. En otra forma de realización, k es 0 y l es 0; o k es 1 y l es 0; k es 0 y l es 1; o tanto k como l son 0; o tanto k como l son 1.

Las combinaciones de ejemplo de la cadena de sentido y la cadena antisentido que forma un dúplex de ARNi incluyen las siguientes fórmulas:

5′ $n_p$ – $N_a$ –Y Y Y –$N_a$–$n_q$ 3′

3′ $n_p'$–$N_a'$–Y′Y′Y′ –$N_a'n_q'$ 5′

(IIIa)

5′ $n_p$ –$N_a$ –Y Y Y –$N_b$ –Z Z Z –$N_a$–$n_q$ 3′

3′ $n_p'$–$N_a'$–Y′Y′Y′–$N_b'$–Z′Z′Z′–$N_a'n_q'$ 5′

(IIIb)

5′ $n_p$–$N_a$– X X X –$N_b$ –Y Y Y – $N_a$–$n_q$ 3′

3′ $n_p'$–$N_a'$–X′X′X′–$N_b'$–Y′Y′Y′–$N_a'$–$n_q'$ 5′

(IIIc)

5′ $n_p$ –$N_a$ –X X X –$N_b$–Y Y Y –$N_b$– Z Z Z –$N_a$–$n_q$ 3′

3′ $n_p'$–$N_a'$–X′X′X′–$N_b'$–Y′Y′Y′–$N_b'$–Z′Z′Z′–$N_a$–$n_q'$ 5′

(IIId)

Cuando el agente de ARNi está representado por la fórmula (IIIa), cada $N_a$ representa, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2–20, 2–15 ó 2–10 nucleótidos modificados.

Cuando el agente de ARNi está representado por la fórmula (IIIb), cada $N_b$ representa, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1–10, 1–7, 1–5 ó 1–4 nucleótidos modificados. Cada $N_a$ representa, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2–20, 2–15 ó 2–10 nucleótidos modificados.

Cuando el agente de ARNi está representado como la fórmula (IIIc), cada $N_b$, $N_b'$ representa, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0–10, 0–7, 0–5, 0–4, 0–2 ó 0 nucleótidos modificados. Cada $N_a$ representa, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2–20, 2–15 ó 2–10 nucleótidos modificados.

Cuando el agente de ARNi está representado como la fórmula (IIId), cada $N_b$, $N_b'$ representa, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0–10, 0–7, 0–5, 0–4, 0–2 ó 0 nucleótidos modificados. Cada $N_a$, $N_a'$ representa, de modo independiente, una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2–20, 2–15 ó 2–10 nucleótidos modificados. Cada uno de $N_a$, $N_a'$, $N_b$ y $N_b'$ comprende, de modo independiente, modificaciones de patrón alternativo.

Cada uno de X, Y y Z en las fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId) puede ser igual o diferente entre sí.

Cuando el agente de ARNi está representado por la fórmula (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId), al menos uno de los nucleótidos Y puede formar un par de bases con uno de los nucleótidos Y'. De modo alternativo, al menos dos de los nucleótidos Y forman partes de bases con los correspondientes nucleótidos Y'; o los tres de los

nucleótidos Y forman todos pares de bases con los correspondientes nucleótidos Y′.

Cuando el agente de ARNi está representado por la fórmula (IIIb) o (IIId), al menos uno de los nucleótidos Z pueden formar un par de bases con uno de los nucleótidos Z′. De modo alternativo, al menos dos de los nucleótidos Z forman pares de bases con los correspondientes nucleótidos Z′; o los tres de los nucleótidos Z forman pares de bases con los correspondientes nucleótidos Z′.

Cuando el agente de ARNi está representado como la fórmula (IIIc) o (IIId), al menos uno de los X nucleótidos puede formar un par de bases con uno de los nucleótidos X′. De modo alternativo, al menos dos de los nucleótidos X forman pares de bases con los correspondientes nucleótidos X′; o los tres de los nucleótidos X forman todos pares de bases con los correspondientes nucleótidos X′.

En una forma de realización, la modificación en el nucleótido Y es diferente a la modificación en el nucleótido Y’, la modificación en el nucleótido Z es diferente a la modificación en el nucleótido Z’, y/o la modificación en el nucleótido X es diferente a la modificación en el nucleótido X’.

En una forma de realización, cuando el agente de ARNi está representado por la fórmula (IIId), las modificaciones de $N_a$ son modificaciones de 2’–O–metilo ó 2’–fluoro. En otra forma de realización, cuando el agente de ARNi está

representado por la fórmula (IIId), las modificaciones de $N_a$ son modificaciones de 2'–O–metilo ó 2'–fluoro y $n_p' > 0$ y al menos un $n_p'$ está ligado con un nucleótido vecino por medio de una ligación de fosforotioato. En otra forma de realización más, cuando el agente de ARNi está representado por la fórmula (IIId), las modificaciones de $N_a$ son modificaciones de 2'–O–metilo ó 2'–fluoro, $n_p' > 0$ y al menos un $n_p'$ está ligado con un nucleótido vecino por medio de una ligación de fosforotioato y la cadena de sentido se conjuga con uno o varios derivados de GalNAc unidos a través de un ligador ramificado bivalente o trivalente. En otra forma de realización, cuando el agente de ARNi está representado por la fórmula (IIId), las modificaciones de $N_a$ son modificaciones de 2'–O–metilo ó 2'–fluoro, $n_p' > 0$ y al menos un $n_p'$ está ligado con un nucleótido vecino por medio de una ligación de fosforotioato, la cadena de sentido comprende al menos una ligación de fosforotioato y la cadena de sentido se conjuga con uno o varios derivados de GalNAc unidos a través de un ligador ramificado bivalente o trivalente.

En una forma de realización, cuando el agente de ARNi está representado por la fórmula (IIIa), las modificaciones $N_a$ son modificaciones de 2'–O–metilo ó 2'–fluoro, $n_p' > 0$ y al menos un $n_p'$ está ligado con un nucleótido vecino por medio de una ligación de fosforotioato, la cadena de sentido comprende al menos una ligación de fosforotioato y

la cadena de sentido se conjuga con uno o varios derivados de GalNAc unidos a través de un ligador ramificado bivalente o trivalente.

En una forma de realización, el agente de ARNi es un multímero que contiene al menos dos dúplex representados por la fórmula (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId), en donde los dúplex están conectados por medio de un ligador. El ligador puede ser clivable o no clivable. Opcionalmente, el multímero también comprende un ligando. Cada uno de los dúplex puede dirigirse al mismo gen o a dos genes diferentes; o cada uno de los dúplex puede dirigirse al mismo gen en dos diferentes sitios blanco.

En una forma de realización, el agente de ARNi es un multímero que contiene tres, cuatro, cinco, seis o más dúplex representados por la fórmula (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId), en donde los dúplex están conectados por medio de un ligador. El ligador puede ser clivable o no clivable. Opcionalmente, el multímero también comprende un ligando. Cada uno de los dúplex puede dirigirse al mismo gen o a dos genes diferentes; o cada uno de los dúplex se puede dirigir al mismo gen en dos diferentes sitios blanco.

En una forma de realización, dos agentes de ARNi representados por la fórmula (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId) se ligan entre sí en el extremo 5’ y uno o dos de los extremos 3’ y se conjugan opcionalmente con un ligando. Cada uno de los agentes puede dirigirse al mismo gen o dos

genes diferentes; o cada uno de los agentes puede dirigirse al mismo gen en dos diferentes sitios blanco.

Conjugados de ARNi

Los agentes de ARNi revelados en la presente pueden estar en forma de conjugados. El conjugado se puede unir en cualquier ubicación apropiada en la molécula de ARNi, por ejemplo, en el extremo 3’ o el extremo 5’ de la cadena de sentido o antisentido. Los conjugados se unen opcionalmente por medio de un ligador.

En algunas formas de realización, un agente de ARNi descrito en la presente se liga químicamente con uno o varios ligandos, restos o conjugados, que pueden conferir funcionalidad, por ejemplo, afectando (por ejemplo, mejorando) la actividad, la distribución celular o la captación celular del ARNi. Estos restos incluyen, pero sin limitación, restos de lípidos tales como un resto de colesterol (Letsinger *et al*., Proc. Natl. Acid. Sci. USA, 1989, 86: 6553–6556), ácido cólico (Manoharan *et al*., Biorg. Med. Chem. Let., 1994, 4:1053–1060), un tioéter, por ejemplo, beril–S–tritiltiol (Manoharan *et al*., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306–309; Manoharan *et al*., Biorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765–2770), un tiocolesterol (Oberhauser *et al*., Nucl. Acids Res., 1992, 20:533–538), una cadena alifática, por ejemplo, residuos de dodecanodiol o undecilo (Saison–Behmoaras *et al*., EMBO J, 1991, 10:1111–1118; Kabanov *et al*., FEBS Lett., 1990, 259:327–330;

Svinarchuk *et al*., Biochimie, 1993, 75:49–54), un fosfolípido, por ejemplo, di–hexadecil–rac–glicerol o trietil–amonio 1,2–di–O–hexadecil–rac–glicero–3–fosfonato (Manoharan *et al*., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651–3654; Shea *et al*., Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777–3783), una cadena de poliaminas o de polietilenglicol (Manoharan *et al*., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969–973) o ácido adamantanacético (Manoharan *et al*., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651–3654), un resto de palmitilo (Mishra *et al*., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229–237) o un resto de octadecilamina o hexilamino–carboniloxicolesterol (Crooke *et al*., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923–937).

En una forma de realización, un ligando altera la distribución, el direccionamiento o la vida útil de un agente de ARNi en el que se incorpora. En algunas formas de realización, un ligando proporciona una afinidad mejorada por un blanco seleccionado, por ejemplo, molécula, célula o tipo celular, compartimiento, por ejemplo, un compartimiento celular u orgánico, tejido, órgano o región del organismo, por ejemplo, en comparación con una especie ausente como un ligando. Los ligandos típicos no son parte de los pares de dúplex en ácido nucleico dúplex.

Los ligandos pueden incluir una sustancia natural, como una proteína (por ejemplo, albúmina de suero humano (HSA), lipoproteína de baja densidad (LDL) o globulina); carbohidrato (por ejemplo, un dextrano, pululano, quitina,

quitosano, inulina, ciclodextrina o ácido hialurónico); o un lípido. El ligando también puede ser una molécula recombinante o sintética como un polímero sintético, por ejemplo, un ácido poliamino sintético. Los ejemplos de ácidos poliamino incluyen ácido poliamino es una polilisina (PLL), ácido poli L–aspártico, ácido poli L–glutámico, copolimero de estireno–anhídrido de ácido maleico, copolímero de poli(L–láctido–co–glicolado), copolímero de éter divinílico–anhídrido maleico, copolímero de N–(2–hidroxipropil)metacrilamida (HMPA), polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA), poliuretano, ácido poli(2–etilacrílico), polímeros de N–isopropilacrilamida o polifosfazina. El ejemplo de poliaminas incluyen: polietilenimina, polilisina (PLL), espermina, espermidina, poliamina, pseudopéptido–poliamina, poliaminas peptidomimética, poliaminas dendrímera, arginina, amidina, protamina, lípido catiónico, porfirina catiónica, sal cuaternaria de una poliamina o un péptido de hélice $\alpha$.

Los ligandos pueden incluir también grupos blanco, por ejemplo, una célula o un agente direccionado a tejido, por ejemplo, una lectina, glucoproteína, lípido o proteína, por ejemplo, un anticuerpo, que se une con un tipo celular específico como una célula de riñón. Un grupo blanco puede ser una tirotropina, melanotropina, lectina, glucoproteína, proteína tensioactiva A, carbohidrato de mucina, lactosa multivalente, galactosa multivalente, N–acetil–

galactosamina, N–acetil–glucosamina multivalente manosa, fucosa multivalente, poliaminoácidos glucosilados, galactosa multivalente, transferrina, bisfosfonato, poliglutamato, poliaspartato, un lípido, colesterol, un esteroide, ácido biliar, folato, vitamina B12, biotina o un péptido RGD o un péptido mimético RGD.

En algunas formas de realización, el ligando es un ligando de GalNAc que comprende uno o varios derivados de N–acetilgalactosamina (GalNAc). La descripción adicional de ligandos de GalNAc se proporciona en la sección intitulada Conjugados de carbohidrato.

Otros ejemplos de ligandos incluyen tinturas, agentes intercalantes (por ejemplo, acridinas), reticuladores (por ejemplo, psoraleno, mitomicina C), porfirinas (TPPC4, texapirina, safirina), hidrocarburos aromáticos policíclicos (por ejemplo, fenazina, dihidrofenazina), endonucleasas artificiales (por ejemplo, EDTA), moléculas lipofílicas, por ejemplo, colesterol, ácido cólico, ácido adamantanacético, ácido 1–pirenbutírico, dihidrotestosterona, 1,3–Bis–O(hexadecil)glicerol, grupo geraniloxihexilo, hexadecilglicerol, borneol, mentol, 1,3–propanodiol, grupo heptadecílico, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido O3–(oleoil)litocólico, ácido O3–(oleoil)colénico, dimetoxitritilo o fenoxazina) y conjugados peptídicos (por ejemplo, péptido antennapedia, péptido Tat), agentes alquilantes, fosfato, amino,

mercapto, PEG (por ejemplo, PEG–40K), MPEG, $[MPEG]_2$, poliamino, alquilo, alquilo sustituido, marcadores radiorrotulados, enzimas, haptenos (por ejemplo, biotina), facilitadores del transporte/absorción (por ejemplo, aspirina, vitamina E, ácido fólico), ribonucleasas sintéticas (por ejemplo, imidazol, bisimidazol, histamina, grupos de imidazol, conjugados de acridina–imidazol, complejos Eu3+ de tetraazamacrociclos), dinitrofenilo, HRP o AP.

Los ligandos pueden ser proteínas, por ejemplo, glucoproteínas o péptidos, por ejemplo, moléculas que tienen una afinidad específica para un coligando o anticuerpos, por ejemplo, un anticuerpo que se une con un tipo celular específico como una célula cancerosa, una célula endotelial o una célula ósea. Los ligandos también pueden incluir hormonas y receptores de hormonas. También pueden incluir especies no peptídicas tales como lípidos, lectinas, carbohidratos, vitaminas, cofactores, lactosa multivalente, galactosa multivalente, N–acetil–galactosamina, N–acetil–gulucosamina multivalente mannosa o fucosa multivalente. El ligando puede ser, por ejemplo, un lipopolisacárido, un activador de p38 MAP quinasa o un activador de NF–$\kappa$B.

El ligando puede ser una sustancia, por ejemplo, un fármaco, que puede incrementar la captación del agente de ARNo en la célula, por ejemplo, disrumpiendo el

citoesqueleto celular, por ejemplo, disrumpiendo los microtúbulos celulares, microfilamentos y/o filamentos intermediarios. El fármaco puede ser, por ejemplo, taxona, vincristina, vinblastina, citocalasina, nocodazol, japlakinolida, latrunculina A, faloidina, swinholida A, indanocina o mioservina.

En algunas formas de realización, un ligando unido con un ARNi tal como se describe en la presente actúa como un modulador farmacocinético (modulador PK). Los moduladores PK incluyen lipófilos, ácidos biliares, esteroides, análogos de fosfolípidos, péptidos, agentes ligadores de proteínas, PEG, vitaminas, *etc*. Los moduladores PK de ejemplo incluyen, pero sin limitación, colesterol, ácidos grasos, ácido cólico, ácido lithocólico, dialquilglicéridos, diacilglicérido, fosfolípidos, esfingolípidos, naproxeno, ibuprofeno, vitamina E, biotina, *etc*. Los oligonucleótidos que pueden comprender una cantidad de ligaciones de fosforotioato también se conocen por unirse con proteína sérica, así oligonucleótidos cortos, por ejemplo, oligonucleótidos de aproximadamente 5 bases, 10 bases, 15 bases o 20 bases, que comprenden múltiples ligaciones de fosforotioato en la estructura también son viables para la presente invención como ligandos (por ejemplo, como ligandos moduladores de PK). Además, los aptámeros que se unen con componentes séricos (por ejemplo, proteínas séricas) también son apropiados

para usar como ligandos moduladores de PK en las formas de realización descritas en la presente.

Los oligonucleótidos conjugados con ligados de la invención se pueden sintetizar por medio del uso de un oligonucleótido que lleva una funcionalidad reactiva pendiente, como aquella derivada de la unión de una molécula de ligación en el oligonucleótido (descrito más abajo). Este oligonucleótido reactivo se puede hacer reaccionar directamente con ligandos asequibles en comercios, ligandos que se sintetizan portando cualquiera de una variedad de grupos protectores o ligandos que tienen un resto de ligación unido a ellos.

Los oligonucleótidos usados en los conjugados de la presente invención se pueden preparar de modo conveniente y rutinario por medio de una técnica bien conocida de síntesis en fase sólida. El equipamiento para tal síntesis es vendido por diversos vendedores que incluyen, por ejemplo, Applied Biosystems (Foster City, Calif.). Cualquier otro medio para esta síntesis conocida en el arte se puede emplear de forma adicional o alternativa. También se sabe usar técnicas similares para preparar otros oligonucleótidos, tales como los fosforotioatos y los derivados alquilados.

En los oligonucleótidos de ligando–conjugado y ligando–molécula que llevan nucleósidos ligados específicos de secuencias de la presente invención, los

oligonucleótidos y oligonucleósidos se pueden ensamblar en un sintetizador apropiado de ADN utilizando precursores estándar de nucleótidos o nucleósidos o precursores de nucleótidos o nucleósidos conjugados que ya llevan el resto de ligación, precursores de ligando–nucleótido o nucleósido–conjugado que ya llevan la molécula de ligando o bloques de formación que llevan ligandos no nucleósidos.

Cuando se usan precursores de nucleótido–conjugado que ya llevan un resto de ligación, la síntesis de los nucleósidos ligados específicos de la secuencia típicamente se completa y la molécula de ligando se hace reaccionar luego con el resto de ligación para formar el oligonucleótido de ligando–conjugado. En algunas formas de realización, los oligonucleótidos o nucleósidos ligados de la presente invención se sintetizan por medio de un sintetizador automatizado usando fosforoamiditas derivadas de conjugados de ligando–nucleósido además de las fosfororamiditas estándar y fosfororamiditas no estándar que son asequibles en comercios y que se usan rutinariamente en la síntesis de oligonucleótidos.

Conjugados de lípidos

En una forma de realización, el ligando es un lípido o una molécula a base de lípidos. Tal lípido o molécula a base de lípidos se puede unir típicamente con una proteína sérica, como una albúmina de suero humano (HSA). Un ligando de unión con HSA permite la distribución del conjugado con

un tejido blanco, por ejemplo, un tejido blanco no renal del organismo. Por ejemplo, el tejido blanco puede ser el hígado, incluyendo células parenquimales del hígado. Otras moléculas que se pueden unir con HSA se pueden usar como ligandos. Por ejemplo, se pueden usar neproxina o aspirina. Un lípido o ligando a base de lípidos puede (a) incrementar la resistencia a la degradación del conjugado, (b) aumentar el direccionamiento o el transporte en una célula blanco o membrana celular, y/o (c) se puede usar para ajustar la unión con una proteína sérica, por ejemplo, HSA.

Un ligando a base de lípidos se puede usar para modular, por ejemplo, controlar (por ejemplo, inhibir) la unión con el conjugado con un tejido blanco. Por ejemplo, un lípido o ligando a base de lípido que se une con HSA más fuertemente será direccionado menos probablemente con el hígado y, por ello, menos probablemente clarificado del organismo. Un lípido o ligando a base de lípido que se une con HSA menos fuertemente se puede usar para direccionar el conjugado con el riñón.

En una forma de realización, el ligando a base de lípido se une con HSA. Por ejemplo, el ligando se puede ligar con HSA con una afinidad suficiente de modo tal que la distribución del conjugado con un tejido no renal se mejore. Sin embargo, la afinidad típicamente no es tan fuerte como para revertir la unión de HSA–ligando.

En otra forma de realización, el ligando a base de lípido se une con HSA débilmente o nada, de modo que se mejora la distribución del conjugado en el riñón. Otros restos que se dirigen a las células renales también se pueden usar en lugar o además del ligando a base de lípidos.

En otro aspecto, el ligando es un resto, por ejemplo, una vitamina, que se absorbe por una célula blanco, por ejemplo, una célula proliferativa. Son particularmente útiles para tratar trastornos caracterizados por una proliferación celular no deseada, por ejemplo, de tipo maligno o no maligno, por ejemplo, células cancerosas. Las vitaminas de ejemplo incluyen vitamina A, E y K. Otras vitaminas de ejemplo incluyen vitamina B, por ejemplo, ácido fólico, B12, riboflavina, biotina, piridoxal u otras vitaminas o nutrientes absorbidos por células cancerosas. También se incluyen HSA y lipoproteína de baja densidad (LDL).

Agentes de permeación celular

En otro aspecto, el ligando es un agente de permeación celular como un agente de permeación celular helicoidal. En una forma de realización, el agente es anfipático. Un agente de ejemplo es un péptido como antennopedia. Si el agente es un péptido, se puede modificar, incluyendo un peptidilmimético, invertómeros, ligaciones no peptídicas o pseudopeptídicas y el uso de D–aminoácidos. El agente

helicoidal es típicamente un agente de hélice α y puede tener una fase lipofílica y lipofóbica.

El ligando puede ser un péptido o peptidomimético. Un peptidomimético (también mencionado en la presente como un oligopeptidomimético) es una molécula capaz de plegarse en una estructura tridimensional definida similar a un péptido natural. La unión de péptido y peptidomiméticos con agentes de ARNi puede afectar la distribución farmacocinética del ARNi, como por mejora del reconocimiento celular y la absorción. El resto de péptido o peptidomimético puede tener aproximadamente 5–50 aminoácidos de largo, por ejemplo, aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 ó 50 aminoácidos de largo.

Un péptido o peptidomimético puede ser, por ejemplo, un péptido de permeación celular, péptido catiónico, péptido anfipático o péptido hidrofóbico (por ejemplo, que consiste primariamente de Tyr, Trp o Phe). El resto de péptido puede ser un péptido dendrímero, péptido apretado o péptido reticulado. En otra alternativa, el resto de péptido puede incluir una secuencia de translocación de membrana hidrofóbica (MTS). Un péptido que contiene MTS hidrofobito de ejemplo es RFGF que tiene la secuencia de aminoácidos AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO:3367). Un análogo de RFGF (por ejemplo, secuencia de aminoácidos AALLPVLLAAP (SEQ ID NO:3368)) con un MTS hidrofóbico también puede ser un resto blanco. El resto de péptido puede ser un péptido

de “suministro”, que puede llevar grandes moléculas polares que incluyen péptidos, oligonucleótidos y proteína a través de membranas celulares. Por ejemplo, se halló que las secuencias de proteína Tat de HIV (GRKKRRQRRRPPQ (SEQ ID NO:3369)) y la proteína *Drosophila Antennapedia* (RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO: 3370)) eran capaces de funcionar como péptidos de suministro. Un péptido o peptidomimético puede ser codificado por una secuencia aleatoria de ADN, como un péptido identificado de una biblioteca de visualización de fagos o una biblioteca combinatoria de un compuesto de una perla (OBOC) (Lam *et al*., Nature, 354:82–84, 1991). Típicamente, el péptido o peptidomimético atado con un agente de dsARN por medio de una unidad monomérica incorporada es una célula dirigido a péptido como un péptido de arginina–glicina–ácido aspártico (RGD) o mímico de RGD. Un resto de péptido puede variar en longitud de aproximadamente 5 aminoácidos a aproximadamente 40 aminoácidos. Los restos de péptido pueden tener una modificación estructural, como para incrementar la estabilidad o direccionar las propiedades conformacionales. Se puede utilizar cualquiera de las modificaciones estructurales descritas más abajo.

Un péptido RGD para usar en las composiciones y métodos de la invención puede ser lineal o cíclico y se puede modificar, por ejemplo, glucosilar o mutilar, para facilitar el direccionamiento a un tejido específico. Los

péptidos que contienen RGD y peptidiomiméticos pueden incluir D–aminoácidos, así como mímicos sintéticos de RGD. Además de RGD, se pueden usar otros restos que se dirigen al ligando de integrina. Los conjugados preferidos de este ligando se dirigen a PECAM–1 o VEGF.

Un resto de péptido RGD se puede usar para dirigirse a un tipo celular particular, por ejemplo, una célula tumoral como una célula de tumor endotelial o una célula de tumor de cáncer de mama (Zitzmann *et al*., Cancer Res., 62:5139–43, 2002). Un péptido RGD puede facilitar el direccionamiento de un agente de dsARN en tumores de una variedad de otros tejidos, incluyendo el pulmón, riñón, bazo o hígado (Aoki *et al*., Cancer Gene Therapy 8:783–787, 2001). Típicamente, el péptido RGD facilitará el direccionamiento de un agente de ARNi con el riñón. El péptido RGD puede ser lineal o cíclico y se puede modificar, por ejemplo, glucosilar o mutilar para facilitar el direccionamiento a tejidos específicos. Por ejemplo, un péptido RGD glucosilado puede suministrar un agente de ARNi a una célula tumoral que expresa $\alpha_V ß_3$ (Haubner *et al*., Jour. Nucl. Med., 42:326–336, 2001).

Un “péptido de permeación celular” es capaz de permear una célula, por ejemplo, una célula microbiana como una célula bacteriana o fúngica o una célula de mamífero, como una célula humana. Un péptido de permeación celular microbiano puede ser, por ejemplo, un péptido lineal de

hélice α (por ejemplo, LL–37 o Ceropin P1), un péptido que contiene un enlace disulfuro (por ejemplo, α–defensina, β–defensina o bactenecina) o un péptido que contiene sólo uno o dos aminoácidos dominantes (por ejemplo, PR–39 o indolicidina). Un péptido de permeación celular también puede incluir una señal de localización nuclear (NLS). Por ejemplo, un péptido de permeación celular puede ser un péptido anfipático bipartito como MPG, que se deriva del dominio del péptido de fusión de HIV–1 gp41 y NLS de antígeno T grande SV40 (Simeoni *et al*., Nucl. Acids Res. 31:2717–2724, 2003).

Conjugados de carbohidrato

En algunas formas de realización de las composiciones y métodos de la invención, un oligonucleótido de ARNi también comprende un carbohidrato. El ARNi conjugado con carbohidrato es ventajoso para el suministro *in vivo* de ácidos nucleicos, así como composiciones apropiadas para uso terapéutico *in vivo*, tal como se describe en la presente. Tal como se usa en la presente, “carbohidrato” se refiere a un compuesto que es un carbohidrato hecho *per se* de una o varias unidades de monosacárido con al menos 6 átomos de carbono (que pueden ser lineales, ramificadas o cíclicas) con un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre unido a cada átomo de carbono; o un compuesto que tiene como una de sus partes un resto de carbohidrato hecho de una o varias unidades de monosacárido que tienen cada una al

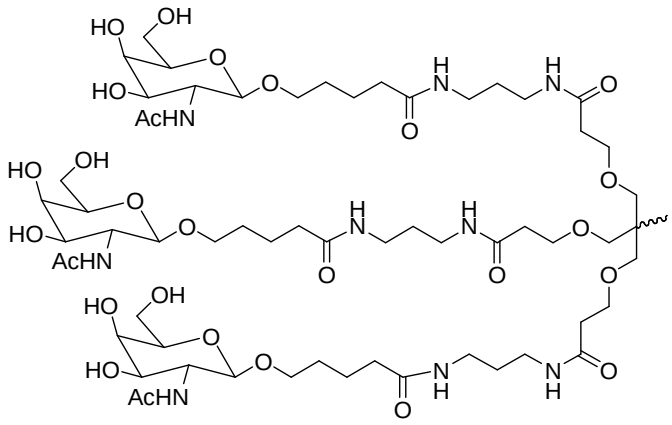
menos seis átomos de carbono (que pueden ser lineales, ramificadas o cíclicas), con un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre ligado a cada átomo de carbono. Los carbohidratos representativos incluyen los azúcares (mono–, di–, tri– y oligosacáridos que contienen de aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 unidades de monosacárido) y polisacáridos tales como almidones, glucógeno, celulosa y cauchos polisacáridos. Los monosacáridos específicos incluyen C5 y más (por ejemplo, C5, C6, C7 o C8) azúcares; di– y trisacáridos incluyen azúcares que tienen dos o tres unidades de monosacárido (por ejemplo, C5, C6, C7 o C8).

En una forma de realización, un carbohidrato conjugado comprende un monosacárido. En una forma de realización, el monosacárido es una N–acetilgalactosamina (GalNAc). Los conjugados de GalNAc se describen, por ejemplo, en la patente U.S. N.º 8.106.022, cuyo contenido total se incorpora en la presente por referencia. En algunas formas de realización, el conjugado de GalNAc sirve como un ligando que se dirige al iARN en células particulares. En algunas formas de realización, el conjugado de GalNAc se dirige el ARNi a las células hepáticas, por ejemplo, sirviendo como un ligando para el receptor de asialoglucoproteína de células hepáticas (por ejemplo, hepatocitos).

En algunas formas de realización, el carbohidrato conjugado comprende uno o varios derivados de GalNAc. Los

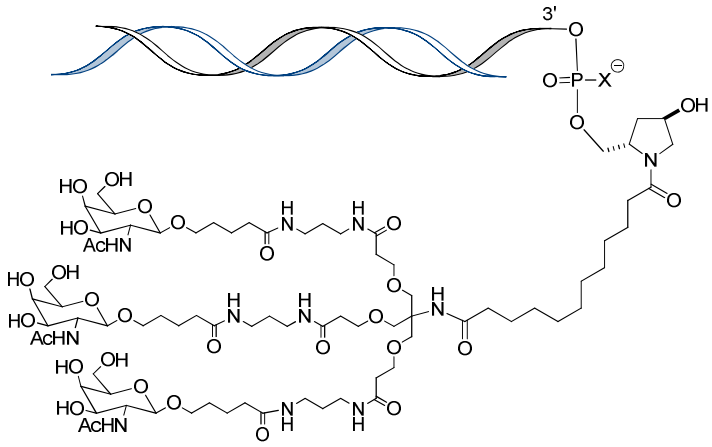
derivados de GalNAc se pueden unir por medio de un ligador, por ejemplo, un ligador ramificado bivalente o trivalente. En algunas formas de realización, el conjugado de GalNAc se conjuga con el extremo 3’ de la cadena de sentido. En algunas formas de realización, el conjugado de GalNAc se conjuga con el agente de ARNi (por ejemplo, con el extremo 3’ de la cadena de sentido) por medio de un ligador, por ejemplo, un ligador tal como se describe en la presente.

En algunas formas de realización, el conjugado de GalNAc es

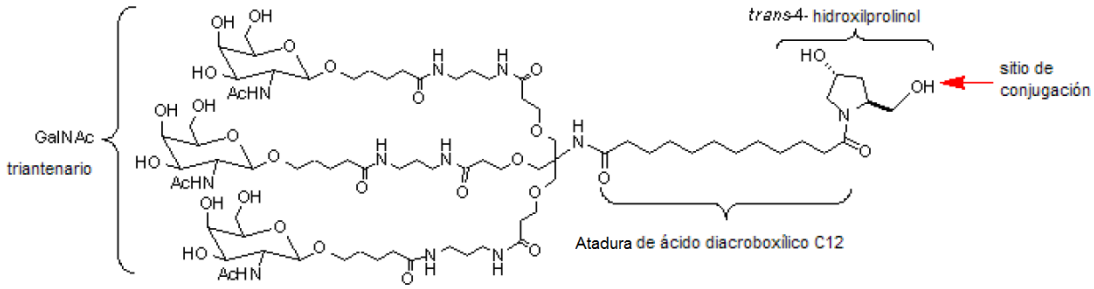


Fórmula II.

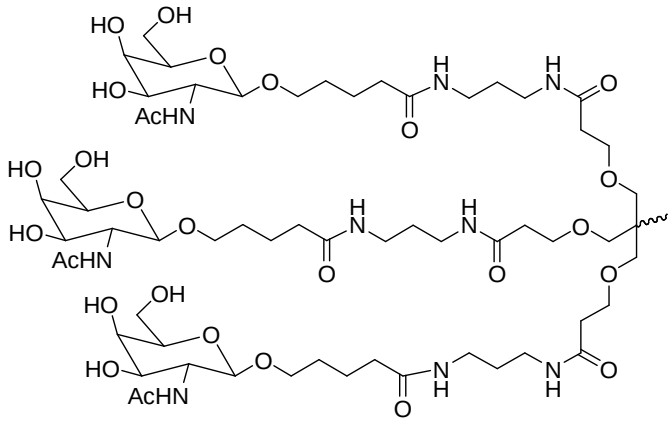
En algunas formas de realización, el agente de ARNi se une con el carbohidrato conjugado por medio de un ligador tal como se muestra en el siguiente esquema, en donde X es O o S



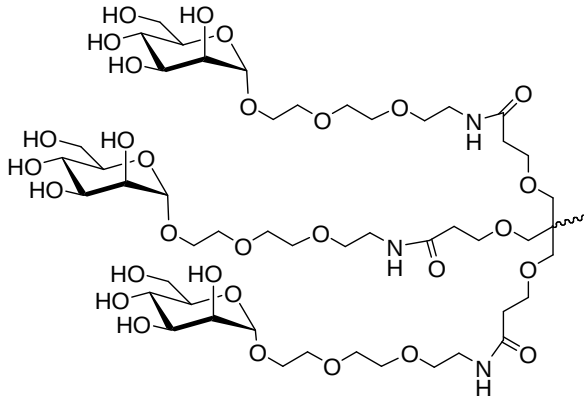
En algunas formas de realización, el agente de ARNi se conjuga con L96 tal como se define en la Tabla 1 y como se muestra a continuación



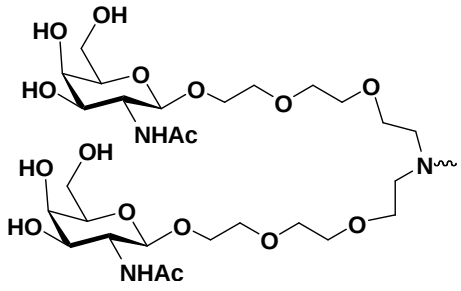

En algunas formas de realización, un carbohidrato conjugado para usar en las composiciones y métodos de la invención se selecciona del grupo que consiste en:



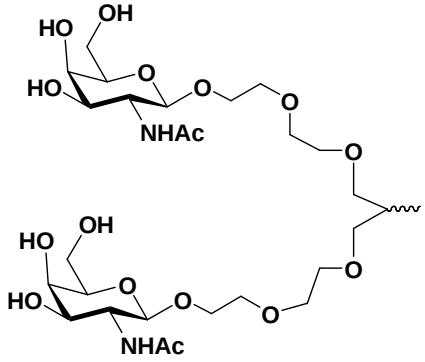
Fórmula II,



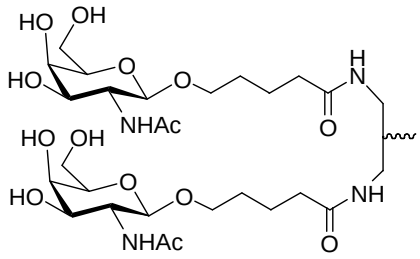
Fórmula III,



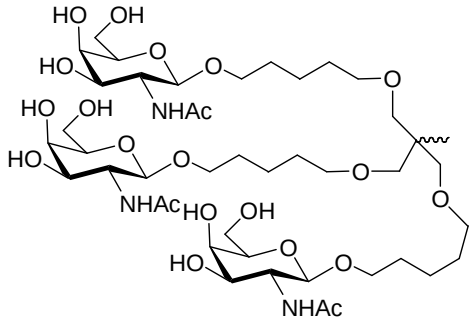
Fórmula IV,



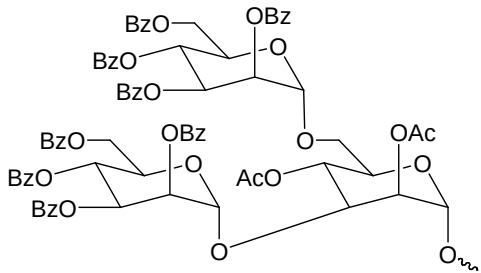
Fórmula V,



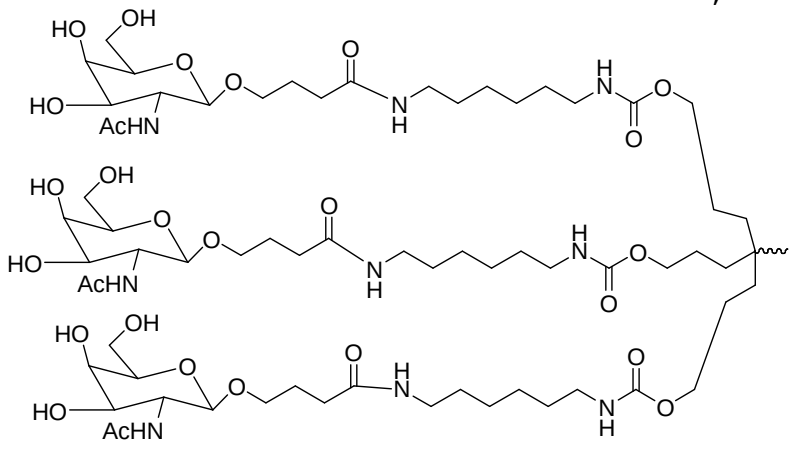
Fórmula VI,



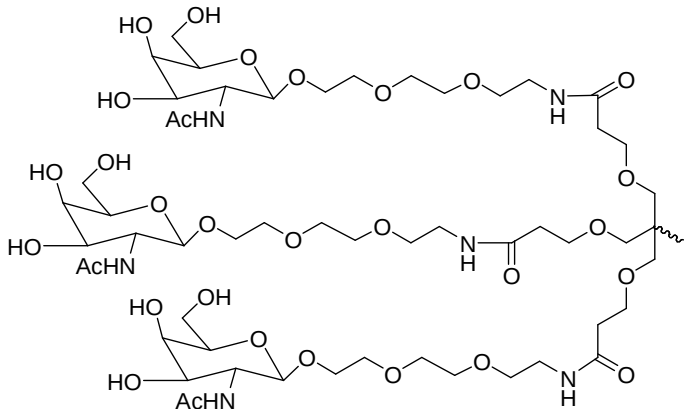
Fórmula VII,



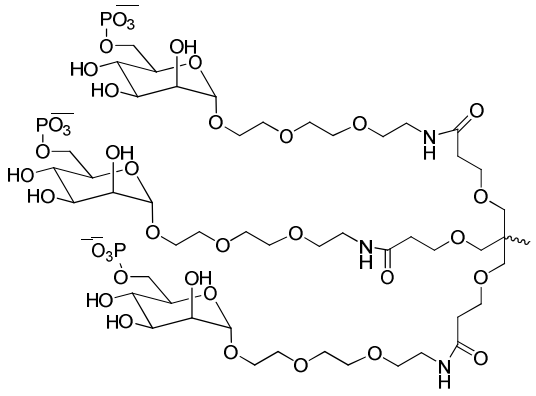
Fórmula VIII,



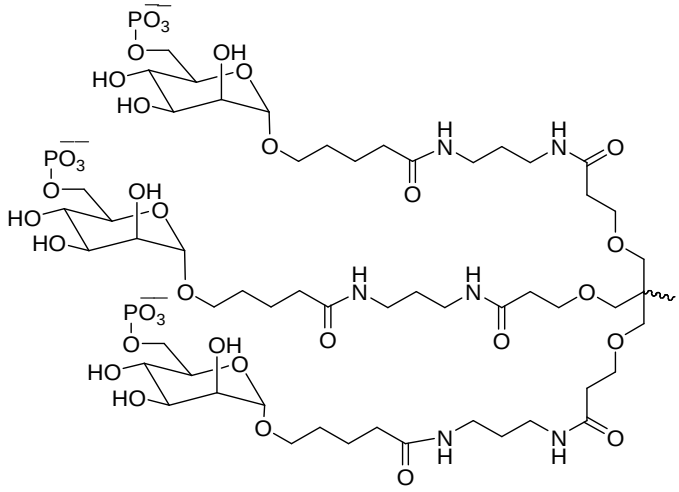
Fórmula IX,



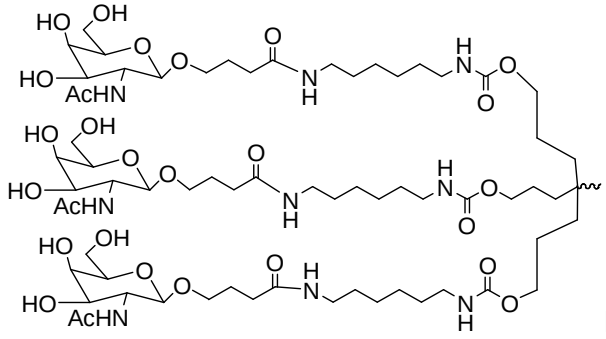
Fórmula X,



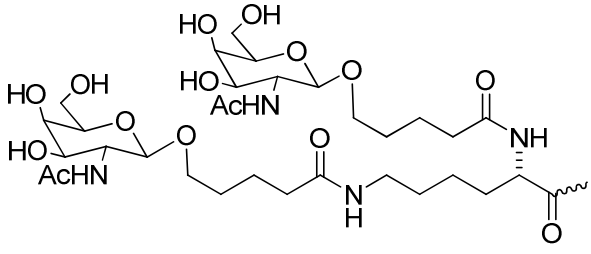
Fórmula XI,



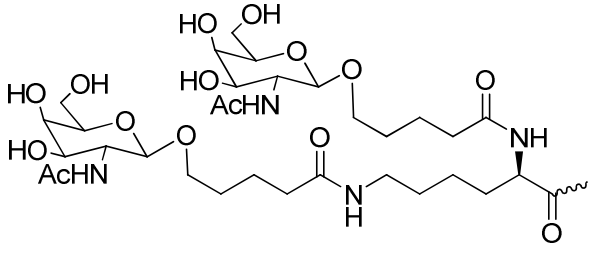
Fórmula XII,



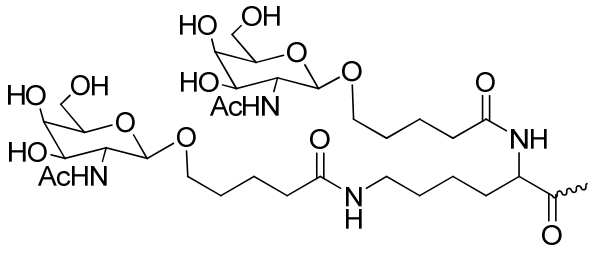
Fórmula XIII,



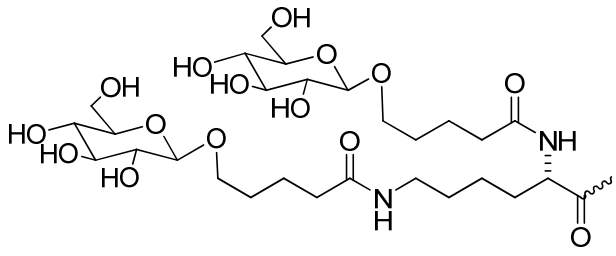

Fórmula XIV,



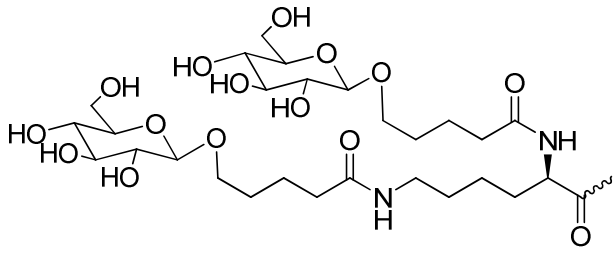

Fórmula XV,



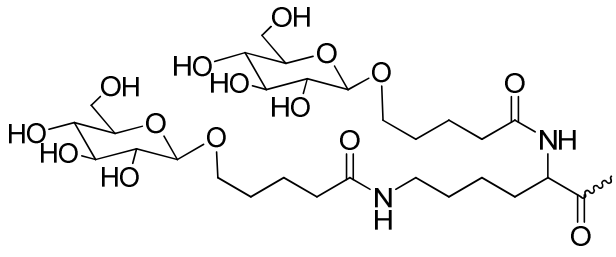

Fórmula XVI,



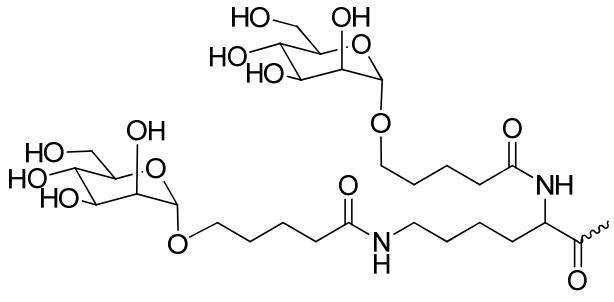

Fórmula XVII,



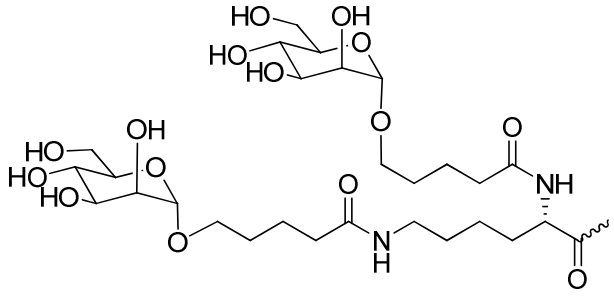

Fórmula XVIII,



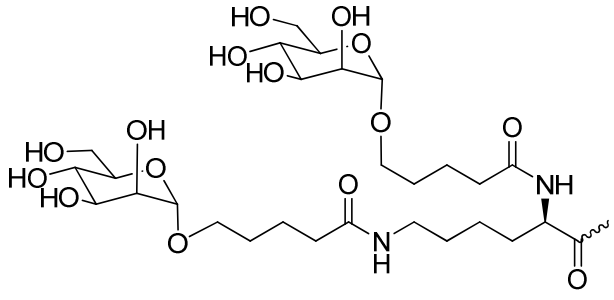

Fórmula XIX,



Fórmula XX,

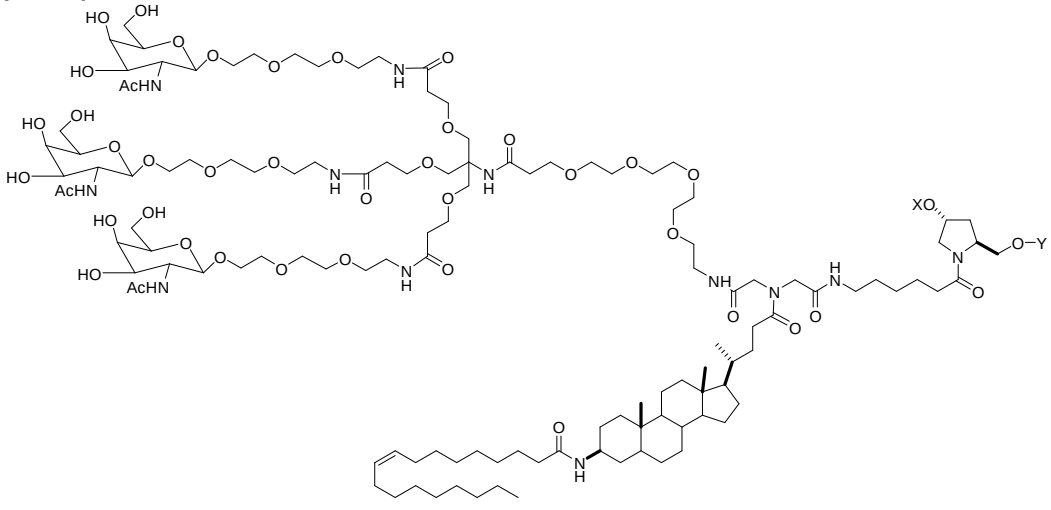


Fórmula XXI,



Fórmula XXII.

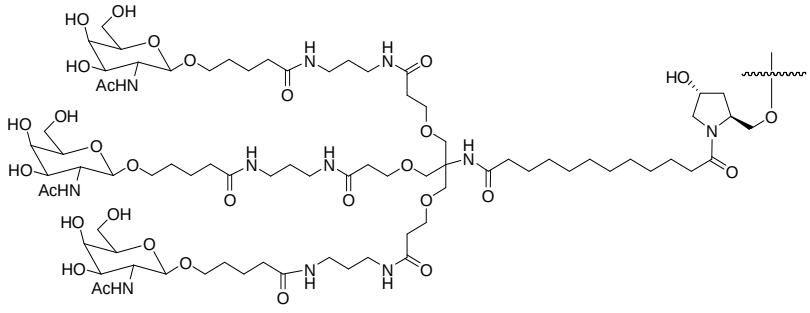
Otro carbohidrato conjugado representativo para usar en las formas de realización descritas en la presente incluye, pero sin limitación,



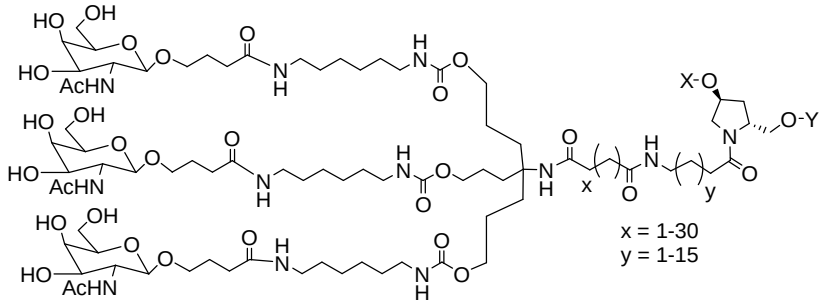
(Fórmula XXIII), cuando uno de X o Y es un oligonucleótido, el otro es un hidrógeno.

En algunas formas de realización, el carbohidrato conjugado también comprende uno o varios ligandos adicionales tal como se describió con anterioridad, como, pero sin limitación, un modulador PK y/o un péptido de permeación celular.

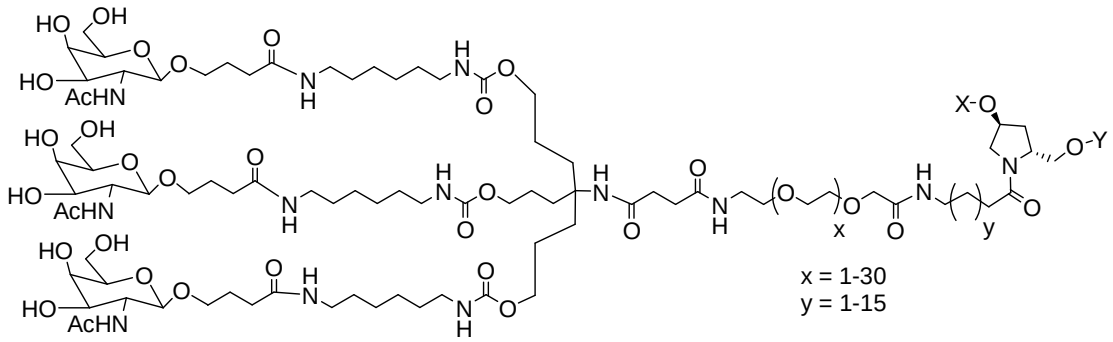
En una forma de realización, un ARNi de la invención se conjuga con un carbohidrato a través de un ligador. Los ejemplos no limitativos de conjugados de carbohidrato de ARNi con ligadores de las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero sin limitación,



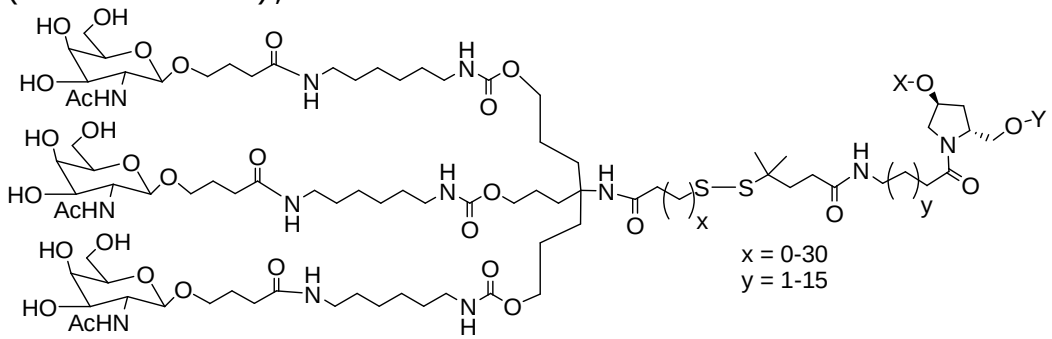
(Fórmula XXIV),



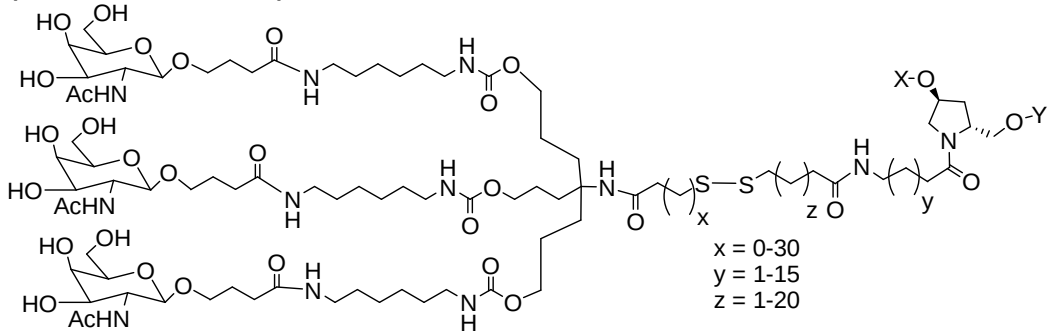

(Fórmula XXV),



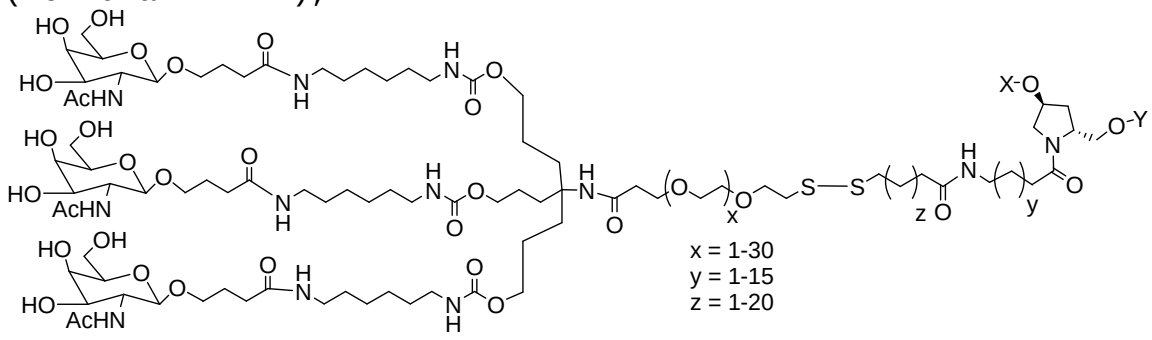

(Fórmula XXVI),



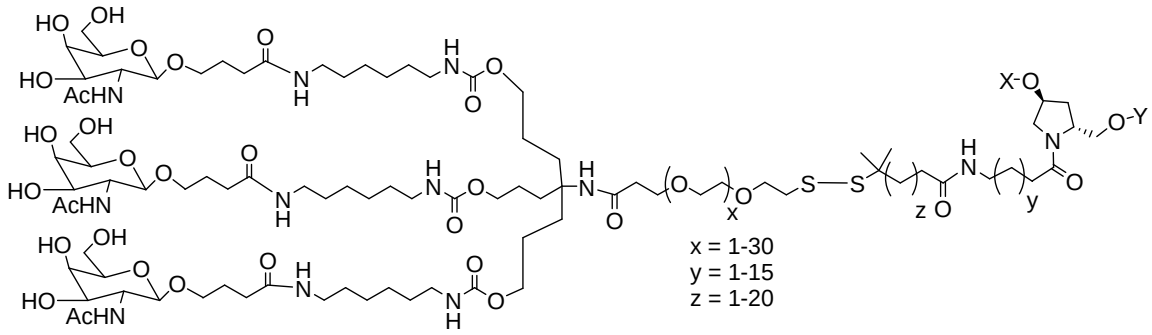

(Fórmula XXVII),




(Fórmula XXVIII),




(Fórmula XXIX), y




(Fórmula XXX), cuando uno de X o Y es un oligonucleótido, el otro es un hidrógeno.

Ligadores

En algunas formas de realización, el conjugado o ligando descrito en la presente se puede unir con un oligonucleótido de ARNi con diversos ligadores que pueden ser clivables o no clivables.

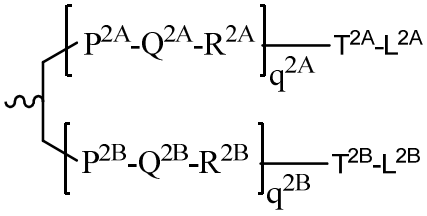
El término “ligador” o “grupo ligador” implica un resto orgánico que conecta dos partes de un compuesto, por ejemplo, une covalentemente dos partes de un compuesto. Los ligadores comprenden típicamente un enlace directo o un átomo como oxígeno o azufre, una unidad como NR8, C(O), C(O)NH, SO, $SO_2$, $SO_2NH$ o una cadena de átomos tales como, pero sin limitación, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilarilalquilo, alquilarilalquenilo,

alquilarilalquinilo, alquenilarilalquilo, alquenilarilalquenilo, alquenilarilalquinilo, alquinilarilalquilo, alquinilarilalquenilo, alquinilarilalquinilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheteroarilalquenilo, alquilheteroarilalquinilo, alquenilheteroarilalquilo, alquenilheteroarilalquenilo, alquenilheteroarilalquinilo, alquinilheteroarilalquilo, alquinilheteroarilalquenilo, alquinilheteroarilalquinilo, alquilheterociclilalquilo, alquilheterociclilalquenilo, alquilhererociclilalquinilo, alquenilheterociclilalquilo, alquenilheterociclilalquenilo, alquenilheterociclilalquinilo, alquinilheterociclilalquilo, alquinilheterociclilalquenilo, alquinilheterociclilalquinilo, alquilarilo, alquenilarilo, alquinilarilo, alquilheteroarilo, alquenilheteroarilo, alquinilhereroarilo, cuyos uno o varios metilenos pueden estar interrumpidos o terminados por O, S, S(O), $SO_2$, N(R8), C(O), arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido; donde R8 es hidrógeno, acilo, alifático o alifático sustituido. En una forma de realización, el ligador está entre aproximadamente 1–24 átomos, 2–24, 3–24, 4–24, 5–24, 6–24, 6–18, 7–18, 8–18 átomos, 7–17, 8–17, 6–16, 7–16 ó 8–16 átomos.

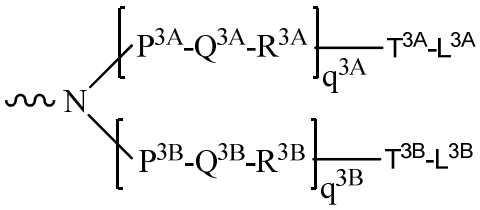
En una forma de realización, un dsARN de la invención se conjuga con un ligador ramificado bivalente o trivalente

seleccionado del grupo de estructuras mostradas en cualquiera de las fórmulas (XXXI) – (XXXIV):

Fórmula XXXI

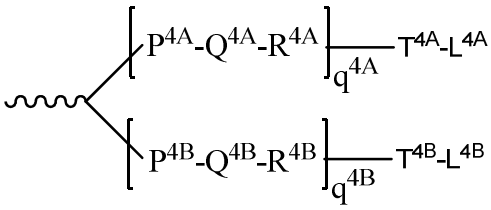


Fórmula XXXII

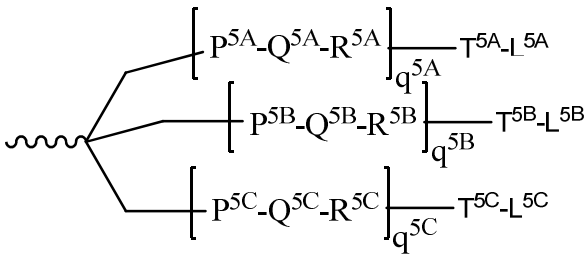


,

Fórmula (IV)



Fórmula (V)



, o

Fórmula (VI)



;

Fórmula (VII)

Fórmula XXXIII



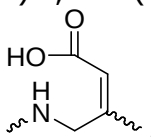
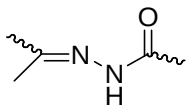
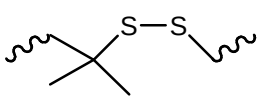
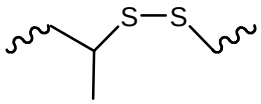
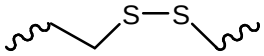
Fórmula XXXIV

en donde:

q2A, q2B, q3A, q3B, q4A, q4B, q5A, q5B y q5C representan, de modo independiente, en cada aparición 0–20 y en donde la unidad de repetición puede ser igual o diferente;

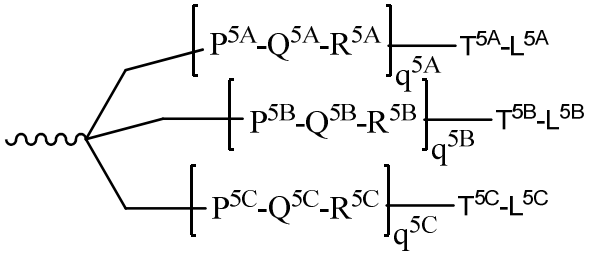
$P^{2A}$, $P^{2B}$, $P^{3A}$, $P^{3B}$, $P^{4A}$, $P^{4B}$, $P^{5A}$, $P^{5B}$, $P^{5C}$, $T^{2A}$, $T^{2B}$, $T^{3A}$, $T^{3B}$, $T^{4A}$, $T^{4B}$, $T^{4A}$, $T^{5B}$, $T^{5C}$ cada uno, de modo independiente, en cada aparición está ausente, es CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), $CH_2$, $CH_2NH$ o $CH_2O$;

$Q^{2A}$, $Q^{2B}$, $Q^{3A}$, $Q^{3B}$, $Q^{4A}$, $Q^{4B}$, $Q^{5A}$, $Q^{5B}$, $Q^{5C}$, de modo independiente, en cada aparición está ausente, es alquileno, alquileno sustituido, en donde uno o varios metilenos se pueden interrumpir o terminar por uno o varios de O, S, S(O), $SO_2$, $N(R^N)$, C(R')=C(R''), C≡C o C(O);

$R^{2A}$, $R^{2B}$, $R^{3A}$, $R^{3B}$, $R^{4A}$, $R^{4B}$, $R^{5A}$, $R^{5B}$, $R^{5C}$ cada uno, de modo independiente, en cada aparición está ausente, es NH, O, S, $CH_2$, C(O)O, C(O)NH, $NHCH(R^a)C(O)$, $-C(O)-CH(R^a)-NH-$, CO, CH=N-O,  ,  ,  ,  ,  o heterociclilo;

$L^{2A}$, $L^{2B}$, $L^{3A}$, $L^{3B}$, $L^{4A}$, $L^{4B}$, $L^{5A}$, $L^{5B}$ y $L^{5C}$ representan el ligando; es decir, cada uno, de modo independiente, en cada aparición un monosacárido (como GalNAc), disacárido, trisacárido, tetrasacárido, oligosacárido o polisacárido; y $R^a$ es H o cadena lateral de aminoácido. Los derivados trivalentes que conjugan GalNAc son particularmente útiles para usar con agentes de ARNi para inhibir la expresión de un gen blanco como aquellos de la fórmula (XXXV):

Fórmula XXXV



,

en donde $L^{5A}$, $L^{5B}$ y $L^{5C}$ representan un monosacárido, como derivado de GalNAc.

Los ejemplos de grupos ligadores ramificados bivalentes y trivalentes apropiados que conjugan derivados de GalNAc incluyen, pero sin limitación, las estructuras mencionadas con anterioridad como fórmulas II, VII, XI, X y XIII.

Un grupo ligador clivable es uno que es suficientemente estable fuera de la célula, pero que al entrar en una célula blanco, se cliva para liberar las dos partes que el ligador mantiene juntas. En una forma de realización preferida, el grupo ligador clivable se cliva al menos aproximadamente 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80 veces, 90 veces o más o al menos aproximadamente 100 veces más rápido en una célula blanco o bajo una primera condición de referencia (que se puede seleccionar, por ejemplo, para imitar o representar condiciones intracelulares) que en la sangre de un sujeto o bajo una segunda condición de referencia (que se puede seleccionar, por ejemplo, para imitar o representar las condiciones halladas en la sangre o el suero).

Los grupos ligadores clivables son susceptibles de agentes de clivaje, por ejemplo, pH, potencial redox o la presencia de moléculas degradantes. En general, los agentes de clivaje son más prevalentes o se hallan a mayores

niveles o actividades dentro de las células que en suero o sangre. Los ejemplos de tales agentes de degradación incluyen: agentes redox que están seleccionados para sustratos particulares o que no tienen especificidad de sustrato que incluyen, por ejemplo, enzimas oxidativas o reductoras o agentes reductores tales como mercaptanos, presentes en células que pueden degradar un grupo de ligación clivable redox por reducción; esterasas; endosomas o agentes que pueden crear un ambiente ácido, por ejemplo, aquellos que resultan en un pH de cinco o menos; enzimas que pueden hidrolizar o degradar un grupo ligador clivable ácido por actuación como un ácido general, peptidasas (que puede ser específicas de sustrato) y fosfatasas.

Un grupo de ligación clivable, como un enlace disulfuro, puede ser susceptible del pH. El pH de suero humano es de 7,4, mientras que el pH intracelular promedio es ligeramente inferior, que va de aproximadamente 7,1–7,3. Los endosomas tienen un pH más ácido, en el rango de 5,5–6,0 y los lisosomas tienen un pH incluso más ácido de aproximadamente 5,0. Algunos ligadores tendrán un grupo ligador clivable que se cliva en un pH preferido, liberando así un lípido catiónico del ligando dentro de la célula o en el compartimiento deseado de la célula.

Un ligador puede incluir un grupo ligador clivable que es clivable por una enzima particular. El tipo de grupo ligador clivable incorporado en un ligador puede depender

de la célula por direccionar. Por ejemplo, un ligando dirigido al hígado se puede ligar con un lípido catiónico a través de un ligador que incluye un grupo éster. Las células hepáticas son ricas en esterasas y, por ello, el ligador se clavará más eficazmente en células hepáticas que en tipos celulares que no son ricos en esterasa. Otros tipos celulares ricos en esterasas incluyen células del pulmón, corteza renal y testículos.

Los ligadores que contienen enlaces de péptidos se pueden usar cuando se dirigen a tipos celulares ricos en peptidasas tales como células hepáticas y sinoviocitos.

En general, la idoneidad de un grupo ligador clivable candidato se puede evaluar ensayando la capacidad de un agente de degradación (o condición de degradación) para aliviar el grupo ligador candidato. También será deseable ensayar el grupo ligador clivable candidato por la capacidad de resistir al clivaje en sangre o cuando están en contacto con otro tejido no blanco. Así, se puede determinar la susceptibilidad relativa al clivaje entre una primera y una segunda condición, donde la primera se selecciona por ser indicativa de clivaje en una célula blanco y la segunda se selecciona por ser indicativa de clivaje en otros tejidos o fluidos biológicos, por ejemplo, sangre o suero. Las evaluaciones se pueden usar en sistemas libres de células, en células, en cultivo celular, en órgano o en cultivo tisular o en animales enteros. Puede

ser de utilidad para preparar evaluaciones iniciales en condiciones libres de células o de cultivo y confirmar por evaluaciones posteriores en animales enteros. En formas de realización preferidas, los compuestos candidatos útiles se clavan al menos aproximadamente 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o aproximadamente 100 veces más rápido en la célula (o en condiciones *in vitro* seleccionadas para imitar condiciones intracelulares) en comparación con sangre o suero (o en condiciones *in vitro* seleccionadas para imitar condiciones extracelulares).

Grupos ligadores clivables redox

En una forma de realización, un grupo ligador clivable es un grupo ligador clivable redox que se cliva después de reducción u oxidación. Un ejemplo de grupo ligador reductivamente clivable es un grupo ligador disulfuro (–S–S–). Para determinar si un grupo ligador clivable candidato es un “grupo ligador reductivamente clivable” apropiado, o por ejemplo, es apropiado para usar con un resto de ARNi particular y un agente blanco particular para métodos descritos en la presente. Por ejemplo, un candidato se puede evaluar por incubación con ditiotreitol (DTT) u otro agente reductor que usa reactivos conocidos en el arte, que imitan la tasa de clivaje que se observaría en una célula, por ejemplo, una célula blanco. Los candidatos también se pueden evaluar en condiciones que se seleccionan para imitar las condiciones de sangre o suero. En tal, los

compuestos candidatos se clavan en a lo sumo aproximadamente el 10% en sangre. En otras formas de realización, los compuestos candidatos útiles se degradan al menos aproximadamente 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o aproximadamente 100 veces más rápido en la célula (o en condiciones *in vitro* seleccionados para imitar condiciones intracelulares) en comparación con sangre (o en condiciones *in vitro* seleccionadas para imitar las condiciones extracelulares). La tasa de clivaje de compuestos candidatos se puede determinar usando ensayos cinéticos estándar en condiciones seleccionadas para imitar los medios intracelulares y en comparación con condiciones seleccionadas para imitar los medios extracelulares.

Grupos ligadores clivables a base de fosfato

En otra forma de realización, un ligador clivable comprende un grupo ligador clivable a base de fosfato. Un grupo ligador clivable a base de fosfato se cliva por agentes que degradan o hidrolizan el grupo fosfato. Un ejemplo de un agente que cliva los grupos fosfato en células son enzimas tales como fosfatasas en células. Los ejemplos de grupos ligadores a base de fosfato son –O–P(O)(ORk)–O–, –O–P(S)(ORk)–O–, –O–P(S)(SRk)–O–, –S–P(O)(ORk)–O–, –O–P(O)(ORk)–S–, –S–P(O)(ORk)–S–, –O–P(S)(ORk)–S–, –S–P(S)(ORk)–O–, –O–P(O)(Rk)–O–, –O–P(S)(Rk)–O–, –S–P(O)(Rk)–O–, –S–P(S)(Rk)–O–, –S–P(O)(Rk)–S–, –O–P(S)(Rk)–S–. Las formas de realización preferidas son –O–

P(O)(OH)–O–, –O–P(S)(OH)–O–, –O–P(S)(SH)–O–, –S–P(O)(OH)–O–, –O–P(O)(OH)–S–, –S–P(O)(OH)–S–, –O–P(S)(OH)–S–, –S–P(S)(OH)–O–, –O–P(O)(H)–O–, –O–P(S)(H)–O–, –S–P(O)(H)–O, –S–P(S)(H)–O–, –S–P(O)(H)–S–, –O–P(S)(H)–S–. Una forma de realización preferida es –O–P(O)(OH)–O–. Estos candidatos se pueden evaluar usando métodos análogos a los descritos con anterioridad.

Grupos ligadores clivables de ácidos

En otra forma de realización, un ligador clivable comprende un grupo ligador clivable de ácidos. Un grupo ligador clivable de ácidos es un grupo ligador que se cliva en condiciones ácidas. En formas de realización preferidas, los grupos ligadores clivables de ácidos se clavan en un ambiente ácido con un pH de aproximadamente 6,5 o menos (por ejemplo, de aproximadamente 6,0, 5,75, 5,5, 5,25, 5,0 o menos) o por agentes tales como enzimas que pueden actuar como un ácido general. En una célula, las organelas de bajo pH específicas tales como endosomas y lisosomas pueden proporcionar un ambiente de clivaje para grupos ligadores clivables de ácidos. Los ejemplos de grupos ligadores clivables de ácidos incluyen, pero sin limitación, hidrazonas, ésteres y ésteres de aminoácidos. Los grupos clivables de ácidos pueden tener la fórmula general –C=NN–, C(O)O u –OC(O). Una forma de realización preferida es cuando el carbono unido con el oxígeno del éster (el grupo alcoxi) es un grupo arilo, grupo alquilo sustituido o grupo

alquilo terciario como dimetilpentilo o t–butilo. Estos candidatos se pueden evaluar usando métodos análogos a los descritos con anterioridad.

Grupos ligadores clivables a base de éster

En otra forma de realización, un ligador clivable comprende un grupo ligador clivable a base de éster. Un grupo ligador clivable a base de éster se cliva por medio de enzimas tales como esterasas y amidasas en células. Los ejemplos de gurpos ligadores clivables a base de éster incluyen, pero sin limitación, ésteres de grupos alquileno, alquenileno y alquinileno. Los grupos ligadores clivables a base de éster tienen la fórmula general –C(O)O– u –OC(O)–. Estos candidatos pueden ser evaluados usando métodos análogos a los descritos más abajo.

Grupos de unión clivables a base de péptidos

En otra forma de realización, un ligador clivable comprende un grupo de unión clivable a base de péptidos. Un grupo de unión clivable a base de péptidos es escindido por enzimas tales como peptidasas y proteasas en células. Los grupos de unión clivables a base de péptidos son uniones peptídicas formadas entre aminoácidos para dar oligopéptidos (por ejemplo, dipéptidos, tripéptidos, etc.) y polipéptidos. Los grupos clivables a base de péptidos no incluyen el grupo amida (–C(O)NH–). El grupo amida puede ser formado entre cualquier alquileno, alquenileno o alquinileno. Un enlace peptídico es un tipo de enlace amida

formado entre aminoácidos para dar péptidos y proteínas. El grupo de escisión a base de péptidos está limitado generalmente al enlace peptídico (es decir, el enlace amida) formado entre aminoácidos que dan péptidos y proteínas y no incluye todo el grupo funcional amida. Los grupos de unión clivables a base de péptidos tienen la fórmula general –NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)– (SEQ ID NO: 13), en donde RA y RB son los grupos R de los dos aminoácidos adyacentes. Estos candidatos pueden ser evaluados usando métodos análogos a aquellos descriptos más arriba.

Las patentes U.S. representativas que enseñan la preparación de los conjugados de ARN incluyen, pero no están limitados a, las patentes U.S. Nros. 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, 5.591.584, 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 y 5.688.941, 6.294.664, 6.320.017, 6.576.752,

6.783.931, 6.900.297, 7.037.646, 8.106.022, cuyo contenido completo se incorpora a la presente por referencia.

No es necesario que todas las posiciones en un compuesto dado sean modificadas en forma uniforme, y de hecho más de una de las modificaciones arriba mencionadas pueden ser incorporadas en un solo compuesto o aun en un solo nucleósido dentro de un ARNi. La presente invención también incluye compuestos de ARNi que son compuestos quiméricos.

Compuestos ARNi “quiméricos”, o “quimeras”, en el contexto de la presente invención, son compuestos de ARNi, por ejemplo, dsARN, que contienen dos o más regiones químicamente distintas, cada una hecha de por lo menos una unidad de monómeros, es decir, un nucleótido en el caso de un compuesto de dsARN. Estos ARNi contienen típicamente por lo menos una región en donde el ARN es modificado de tal modo de conferir al ARNi una mayor resistencia a la degradación de nucleasa, mayor captación celular y/o mayor afinidad de ligadura por el ácido nucleico objetivo. Una región adicional del ARNi puede servir como un substrato para enzimas capaz de escindir los híbridos ARN:ADN o ARN:ARN. A modo de ejemplo, la RNasa H es una endonucleasa celular que escinde la hebra de ARN de un dúplex ARN:ADN. La activación de la RNasa H, por lo tanto, da por resultado la escisión del objetivo de ARN, aumentado de este modo en gran parte la eficiencia de la inhibición por ARNi de la

expresión génica. En consecuencia, se pueden obtener frecuentemente resultados comparables con ARNi más cortos cuando se usan dsARN quiméricos, en comparación con los fosforotioato desoxi dsARN que se hibridan a la misma región objetivo. La escisión del ARN objetivo puede ser detectada rutinariamente por electroforesis en gel y, si es necesario, técnicas de hibridación de ácidos nucleicos asociadas conocidas en el arte.

En algunos casos, el ARN de un ARNi puede ser modificado por un grupo no ligando. Un número de moléculas no ligandos han sido conjugados a los ARNi para aumentar la actividad, la distribución celular o la captación celular del ARNi, y procedimientos para realizar tales conjugaciones se encuentran disponibles en la literatura científica. Tales partes de no ligandos tienen incluidas partes de lípidos, tales como colesterol (Kubo, T. *et al.,* Biochem. Biophys. Res. Comm., 2007, 365(1):54–61; Letsinger *et al*., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86:6553), ácido cólico (Manoharan *et al*., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4:1053), un tioéter, por ejemplo, hexil–S–tritiltiol (Manoharan *et al*., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306; Manoharan *et al*., Bioorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765), un tiocolesterol (Oberhauser *et al*., Nucl. Acids Res., 1992, 20:533), una cadena alifática, por ejemplo, residuos dodecandiol o undecilo (Saison–Behmoaras *et al*., EMBO J., 1991, 10:111; Kabanov *et al*., FEBS Lett., 1990, 259:327;

Svinarchuk *et al*., Biochimie, 1993, 75:49), un fosfolípido, por ejemplo, di–hexadecil–rac–glicerol o trietilamonio 1,2–di–O–hexadecil–rac–glicero–3–H–fosfonato (Manoharan *et al*., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651; Shea *et al*., Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777), una poliamina o una cadena de polietilenglicol (Manoharan *et al*., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969), o ácido adamantano acético (Manoharan *et al*., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651), una parte palmitilo (Mishra *et al*., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229), o una parte octadecilamina o hexilamino–carbonil–oxicolesterol (Crooke *et al*., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923). Patentes representativas de los Estados Unidos que enseñan la preparación de tales conjugados de ARN han sido mencionados más arriba. Los protocolos de conjugación típicos comprenden la síntesis de un ARN que lleva un aminoligador en una o más posiciones de la secuencia. El grupo amino se hace reaccionar con la molécula que está siendo conjugada usando reactivos de acoplamiento o activación apropiados. La reacción de conjugación puede ser realizada o bien con el ARN aun unido al soporte sólido o después de escisión del ARN, en fase de solución. La purificación del conjugado de ARN por HPLC da típicamente el conjugado puro.

Administración de ARNi

La administración de un ARNi a un sujeto que lo necesita se puede realizar de diferentes maneras. La

administración *in vivo* se puede realizar administrando una composición que comprende un ARNi, por ejemplo, un dsARN, a un sujeto. Alternativamente, la administración se puede realizar en forma indirecta administrando uno o más vectores que codifican y dirigen la expresión del ARNi. Estas alternativas se comentan más abajo.

Administración directa

En general, se puede adaptar cualquier método de suministro de una molécula de ácido nucleico para usar con un ARNi (ver por ejemplo, Akhtar S. y Julian RL. (1992) Trends Cell. Biol. 2(5):139–144 y WO94/02595, que se incorporan a la presente por referencia en su totalidad). Sin embargo, hay tres factores que son importantes para considerar a fin de suministrar exitosamente una molécula de ARNi *in vivo*: (a) estabilidad biológica de la molécula suministrada, (2) prevención de efectos no específicos, y (3) acumulación de la molécula suministrada en el tejido objetivo. Los efectos no específicos de un ARNi pueden ser minimizados por la administración local, por ejemplo, por inyección directa o implantación en un tejido (como un ejemplo no limitativo, un tumor) o administrando tópicamente la preparación. La administración local a un sitio de tratamiento maximiza la concentración local del agente, limita la exposición del agente a tejidos sistémicos que de otro modo pueden ser dañados por el agente o que pueden degradar al agente, y permite

administrar una dosis total menor de la molécula de ARNi. Varios estudios han mostrado un knockdown exitoso de productos génicos cuando se administran un ARNi localmente. Por ejemplo, la administración intraocular de un VEGF dsARN por inyección intravítrea en monos cynomolgus (Tolentino, MJ., *et al* (2004) Retina 24:132–138) y las inyecciones subretinales en ratones (Reich, SJ., *et al* (2003) Mol. Vis. 9:210–216) mostraron ambas que prevenían la neovascularización en un modelo experimental de degeneración macular relacionada con la edad. Además, la inyección intratumoral directa de un dsARN en ratones reduce el volumen del tumor (Pille, J., *et al* (2005) Mol. Ther. 11:267–274) y puede prolongar la supervivencia de ratones que tienen tumores (Kim, WJ., *et al* (2006) Mol. Ther. 14:343–350; Li, S., *et al* (2007) Mol. Ther. 15:515–523). La interferencia de ARN ha demostrado también tener éxito con el suministro local al SNC por inyección directa (Dorn, G., *et al*. (2004) Nucleic Acids 32:e49; Tan, PH., *et al* (2005) Gene Ther. 12:59–66; Makimura, H., *et al* (2002) BMC Neurosci. 3:18; Shishkina, GT., *et al* (2004) Neuroscience 129:521–528; Thakker, ER., *et al* (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 101:17270–17275; Akaneya,Y., *et al* (2005) J. Neurophysiol. 93:594–602) y a los pulmones por administración intranasal (Howard, KA., *et al* (2006) Mol. Ther. 14:476–484; Zhang, X., *et al* (2004) J. Biol. Chem. 279:10677–10684; Bitko, V., *et al* (2005) Nat. Med. 11:50–

55). Para administrar un ARNi sistémicamente para el tratamiento de una enfermedad, el ARN puede ser modificado o alternativamente suministrado usando un sistema de administración de fármacos; ambos métodos actúan para prevenir la rápida degradación del dsARN por las endo– y exo–nucleasas *in vivo*.

La modificación del ARN o del vehículo farmacéutico también puede permitir el direccionamiento de la composición de ARNi al tejido objetivo y evitar efectos fuera del objetivo indeseable. Las moléculas de ARNi pueden ser modificadas por conjugación química a otros grupos, por ejemplo, un grupo de lípidos o carbohidratos como se describe en la presente. Tales conjugados se pueden usar para direccionar el ARNi a células particulares, por ejemplo, células hepáticas, por ejemplo, hepatocitos. Por ejemplo, las formulaciones de conjugados de GalNAc o lípidos (por ejemplo, LNP) se pueden usar para direccionar el ARNi a células particulares, por ejemplo, células hepáticas, por ejemplo, hepatocitos.

Los grupos lipófilos, tales como colesterol, para aumentar la captación celular y prevenir la degradación. Por ejemplo, un ARNi dirigido contra ApoB conjugado a una parte de colesterol lipófila fue inyectado sistémicamente en ratones y dio por resultado el knockdown de apoB mARN en el hígado y el yeyuno (Soutschek, J., *et al* (2004) Nature 432:173–178). La conjugación de un ARNi a un aptámero ha

demostrado inhibir el crecimiento tumoral y mediar en la regresión del tumor en un modelo de ratón de cáncer de próstata (McNamara, JO., *et al* (2006) Nat. Biotechnol. 24:1005–1015). En una forma de realización alternativa, el ARNi puede ser suministrado usando sistemas e administración de fármacos tales como nanopartículas, un dendrímero, un polímero, liposomas o un sistema de suministro catiónico. Los sistemas de suministro catiónicos cargados positivamente facilitan la unión de una molécula de ARNi (cargada negativamente) y también aumentan las interacciones en la célula en la membrana celular cargada negativamente para permitir la captación eficiente de un ARNi por la célula. Los lípidos catiónicos, dendrímeros, o polímeros pueden ser unidos a un ARNi, o inducidos para formar una vesícula o micela (ver por ejemplo, Kim SH., *et al* (2008) Journal of Controlled Release 129(2):107–116) que encierra un ARNi. La formación de vesículas o micelas evita además la degradación del ARNi cuando es administrado sistémicamente. Los métodos para la preparación y la administración de los complejos catiónicos–ARNi se encuentran comprendidos dentro de los conocimientos de los expertos en el arte (ver por ejemplo, Sorensen, DR., *et al* (2003) J. Mol. Biol 327:761–766; Verma, UN., *et al* (2003) Clin. Cancer Res. 9:1291–1300; Arnold, AS *et al* (2007) J. Hypertens. 25:197–205, que se incorporan a la presente por referencia en su totalidad). Algunos ejemplos no

limitativos de sistemas de suministro de fármacos útiles para el suministro sistémico de ARNi incluyen DOTAP (Sorensen, DR., *et al* (2003), *supra*; Verma, UN., *et al* (2003), *supra*), Oligofectamina, "partículas lipídicas de ácidos nucleicos sólidas" (Zimmermann, TS., *et al* (2006) Nature 441:111–114), cardiolipina (Chien, PY., *et al* (2005) Cancer Gene Ther. 12:321–328; Pal, A., *et al* (2005) Int J. Oncol. 26:1087–1091), polietilenimina (Bonnet ME., *et al* (2008) Pharm. Res. 16 de agosto EPubl. antes de la impresión; Aigner, A. (2006) J. Biomed. Biotechnol. 71659), Arg–Gly–Asp (RGD) péptidos (Liu, S. (2006) Mol. Pharm. 3:472–487), y poliamidoaminas (Tomalia, DA., *et al* (2007) Biochem. Soc. Trans. 35:61–67; Yoo, H., *et al* (1999) Pharm. Res. 16:1799–1804). En algunas formas de realización, un ARNi forma un complejo con ciclodextrina para la administración sistémica. Los métodos para la administración y composiciones farmacéuticas de ARNi y ciclodextrinas se pueden hallar en la patente U.S. N.º 7,427. 605, que se incorpora a la presente por referencia en su totalidad.

ARNi codificados por vectores

En otro aspecto, el direccionamiento de ARNi al gen ALAS1 puede ser expresado de las unidades de transcripción insertadas en vectores de ADN o ARN (ver, por ejemplo, Couture, A, *et al*., *TIG.* (1996), 12:5–10; Skillern, A., *et al*., Publicación PCT Internacional N.º WO 00/22113, Conrad,

Publicación PCT Internacional N.º WO 00/22114, y Conrad, patente U.S. N.º 6.054.299). La expresión puede ser transitoria (en el orden de horas a semanas) o sostenida (semanas a meses o más), dependiendo del constructo específico usado y el tejido o tipo celular objetivo. Estos transgenes pueden ser introducidos como un constructo lineal, un plásmido circular, o un vector viral, que puede ser un vector integrante o no integrante. El transgén también puede ser construido para permitir ser heredado como un plásmido extracromosómico (Gassmann, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:1292).

La hebra o hebras individuales de un ARNi pueden ser transcriptas de un promotor en un vector de expresión. En donde dos hebras separadas deben ser expresadas para generar, por ejemplo, un dsARN, se puede co–introducir dos vectores de expresión separados (por ejemplo, por transfección o infección) en una célula objetivo. Alternativamente cada hebra individual de un dsARN puede ser transcripta por promotores, estando ambos localizados en el mismo plásmido de expresión. En una forma de realización, un dsARN es expresado como una repetición invertida unida por una secuencia de polinucleótidos ligadora tal como el dsARN tiene una estructura de tallo y bucle.

Un vector de expresión de ARNi es típicamente un plásmido de ADN o un vector viral. Un vector de expresión

compatible con células eucarióticas, por ejemplo, con células de vertebrados, se puede usar para producir constructos recombinantes para la expresión de un ARNi como se describe en la presente. Los vectores de expresión de células eucarióticas son bien conocidos en el arte y se encuentran disponibles de numerosas comerciales. Típicamente, tales vectores contienen sitios de restricción convenientes para la inserción del segmento de ácidos nucleicos deseado. El suministro de vectores que expresan ARNi puede ser sistémico, tal como por administración intravenosa o intramuscular, por administración a células objetivo explantadas del paciente seguido por reintroducción en el paciente, o por cualquier otro medio que permita la introducción en una célula objetivo deseada.

Un plásmido de expresión de ARNi puede ser transfectado en una célula objetivo como un complejo con un vehículo lipídico catiónico (por ejemplo, Oligofectamina) o un vehículo a base de lípidos no catiónico (por ejemplo, Transit–TKO™). Múltiples transfecciones de lípidos para knockdowns mediados por ARNi direccionados a diferentes regiones de un ARN objetivo durante un período de una semana o más también están contemplados por la invención. La introducción exitosa de vectores en células huésped puede ser monitoreada usando varios métodos conocidos. Por ejemplo, la transfección transitoria puede ser señalizada con un reportero, tal como un marcador fluorescente, tal

como la Proteína Fluorescente Verde (GFP). La transfección estable de células *ex vivo* se puede asegurar usando marcadores que proveen a la célula transfectada de resistencia a factores ambientales específicos (por ejemplo, antibióticos y fármacos), tales como la resistencia a la higromicina B.

Los sistemas de vectores virales que se pueden utilizar con los métodos y composiciones descriptos en la presente incluyen, pero no están limitados a, (a) vectores de adenovirus; (b) vectores de retrovirus, incluyendo, pero no limitado a, vectores lentivirales, virus de la leucemia murina moloney, etc.; (c) vectores de virus adenoasociados; (d) vectores del virus del herpes simplex; (e) vectores de SV40; (f) vectores del virus del polioma; (g) vectores del virus del papiloma; (h) vectores del picornavirus; (i) vectores del virus de la viruela tales como un ortopox, por ejemplo, vectores del virus de vacuna o avipox, por ejemplo, de la viruela del canario o la viruela de las aves de corral; y (j) un adenovirus vacíos dependientes de helper. Los virus con defecto de replicación también pueden ser ventajosos. Diferentes vectores serán incorporados, o no, al genoma de las células. Los constructos pueden incluir secuencias virales para la transfección, si se desea. Alternativamente, el constructo puede ser incorporado en los vectores capaces de replicación episomal, por ejemplo, vectores EPV y EBV. Los constructos

para la expresión recombinante de un ARNi requerirán generalmente elementos regulatorios, por ejemplo, promotores, intensificadores, etc., para asegurar la expresión del ARNi en las células objetivo. Otros aspectos a considerar para los vectores y constructos se describen adicionalmente más abajo.

Los vectores útiles para el suministro de un ARNi incluirán elementos regulatorios (promotores, intensificadores, etc.) suficientes para la expresión del ARNi en la célula o tejido objetivo deseado. Los elementos regulatorios pueden ser elegidos para proveer o bien expresión constitutiva o regulada/inducible.

La expresión del ARNi puede ser regulada en forma precisa, por ejemplo, usando una secuencia regulatoria inducible que es sensible a ciertos reguladores fisiológicos, por ejemplo, niveles circulantes de glucosa, u hormonas (Docherty *et al*., 1994, FASEB J. 8:20–24). Tales sistemas de expresión inducibles, adecuados para el control de la expresión de dsARN en células o en mamíferos incluyen, por ejemplo, la regulación por ecdisona, por estrógeno, progesterona, tetraciclina, inductores químicos de dimerización, e isopropil–β–D1–tiogalactopiranósido (IPTG). Un experto en el arte sería capaz de elegir la secuencia regulatoria/promotora adecuada en base al uso previsto del transgen ARNi.

En una forma de realización específica, se pueden usar los vectores virales que contienen secuencias de ácidos nucleicos que codifican un ARNi. Por ejemplo, se puede usar un vector retroviral (ver Miller *et al*., Meth. Enzymol. 217:581–599 (1993)). Estos vectores retrovirales contienen los componentes necesarios para el correcto envasado del genoma viral y la integración en el ADN de la célula huésped. Las secuencias de ácidos nucleicos que codifican un ARNi son clonadas en uno o más vectores, lo que facilita el suministro del ácido nucleico a un paciente. Se pueden encontrar más detalles con respecto a los vectores retrovirales, por ejemplo, en Boesen *et al*., Biotherapy 6:291–302 (1994), quien describe el uso de un vector retroviral para suministrar el gen mdr1 a las células madre hematopoyéticas para hacer que las células madre sean más resistentes a la quimioterapia. Otras referencias que ilustran el uso de los vectores retrovirales en la terapia génica son: Clowes *et al*., J. Clin. Invest. 93:644–651 (1994); Kiem *et al*., Blood 83:1467–1473 (1994); Salmons y Gunzberg, Human Gene Therapy 4:129–141 (1993); y Grossman y Wilson, Curr. Opin. in Genetics y Devel. 3:110–114 (1993). Los vectores lentivirales contemplados para el uso incluyen, por ejemplo, los vectores basados en HIV descriptos en las patentes U.S. Nos. 6.143.520; 5.665.557 y 5.981.276, que se incorporan a la presente por referencia.

Los adenovirus también son contemplados para usar en el suministro de ARNi. Los adenovirus son vehículos especialmente atractivos, por ejemplo, para suministrar genes a los epitelios respiratorios. Los adenovirus infectan naturalmente los epitelios respiratorios en donde causan una leve enfermedad. Otros objetivos para los sistemas de suministro basados en adenovirus son el hígado, el sistema nervioso central, las células endoteliales, y los músculos. Los adenovirus tienen la ventaja de ser capaces de infectar células que no se dividen. Kozarsky y Wilson, Current Opinion in Genetics and Development 3:499–503 (1993) presentan una revisión de las terapias génicas basadas en adenovirus. Bout *et al*., Human Gene Therapy 5:3–10 (1994) demostraron el uso de vectores de adenovirus para transferir genes a los epitelios respiratorios de monos rhesus. Otros casos del uso de adenovirus en terapia génica se pueden hallar en Rosenfeld *et al*., Science 252:431–434 (1991); Rosenfeld *et al*., Cell 68:143–155 (1992); Mastrangeli *et al*., J. Clin. Invest. 91:225–234 (1993); Publicación PCT WO94/12649; y Wang, *et al*., Gene Therapy 2:775–783 (1995). Un vector AV adecuado para expresar un ARNi presentado en la invención, un método para construir el vector AV recombinante y un método para suministrar el vector a células objetivo, se describen en Xia H *et al*. (2002), *Nat. Biotech*. 20: 1006–1010.

El uso de vectores de virus adenoasociados (AAV) también está contemplado (Walsh *et al*., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 204:289–300 (1993); patente U.S. N.º 5.436.146). En una forma de realización, el ARNi puede ser expresado como dos moléculas de ARN de hebra simple, complementarias, separadas de un vector AAV recombinante que tiene, por ejemplo, o bien los promotores U6 o H1 ARN, o el promotor de citomegalovirus (CMV). Los vectores AAV adecuados para expresar el dsARN presentado en la invención, los métodos para construir el vector AV recombinante y los métodos para suministrar los vectores a las células objetivo se describen en Samulski R *et al*. (1987), J. Virol. 61: 3096–3101; Fisher K J *et al*. (1996), J. Virol, 70: 520–532; Samulski R *et al*. (1989), J. Virol. 63: 3822–3826; patente U.S. N.º 5.252.479; patente U.S. N.º 5.139.941; solicitud de patente internacional N.º WO 94/13788; y solicitud de patente internacional N.º WO 93/24641, cuyas divulgaciones se incorporan a la presente por referencia.

Otro vector viral típico es un virus de la viruela tal como un virus de vacuna, por ejemplo, un virus de vacuna atenuado, tal como el virus Ankara modificado (MVA) o NYVAC, un avipox tal como la viruela de las aves de corral o la viruela del canario.

El tropismo de los vectores virales puede ser modificado por pseudotipificación de los vectores con proteínas de envuelta u otros antígenos de superficie de

otros virus, o substituyendo diferentes proteínas de las cápsides virales, como sea apropiado. Por ejemplo, los vectores lentivirales pueden ser pseudotipados con proteínas de superficie del virus de la estomatitis vesicular (VSV), la rabia, ébola, mokola, y similares. Los vectores AAV pueden ser preparados para ser direccionados a diferentes células mediante la ingeniería de los vectores para expresar diferentes serotipos de proteínas de cápsides; ver, por ejemplo, Rabinowitz J E *et al*. (2002), J Virol 76:791–801, cuya divulgación completa se incorpora a la presente por referencia.

La preparación farmacéutica de un vector puede incluir el vector en un diluyente aceptable, o puede incluir una matriz de liberación lenta en la cual está incorporado el vehículo de suministro del gen. Alternativamente, en donde el vector de suministro del gen completo puede ser producido intacto de las células recombinantes, por ejemplo, vectores retrovirales, la preparación farmacéutica puede incluir una o más células que producen el sistema de suministro del gen.

III. Composiciones farmacéuticas que contienen ARNi

En una forma de realización, la invención provee composiciones farmacéuticas que contienen un ARNi, descrito en la presente, y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica que contiene el ARNi es útil para tratar una enfermedad o trastorno relacionado

con la expresión o actividad de un gen ALAS1 (por ejemplo, un trastorno en el que interviene la ruta de porfirina). Tales composiciones farmacéuticas se formulan en base al modo de entrega. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para su administración sistémica por intermedio de su entrega parenteral, por ejemplo, mediante entrega intravenosa (IV). En algunas formas de realización, una composición provista en la presente (por ejemplo, una composición de LNP) se formula para su entrega intravenosa. En algunas formas de realización, una composición provista en la presente (/por ejemplo, una composición que comprende un conjugado de GalNAc) se formula para su entrega subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas presentadas en la presente se administran en una dosis suficiente para inhibir la expresión de un gen ALAS1. En general, una dosis adecuada de ARNi estará en el intervalo de 0,01 a 200,0 miligramos por kg de peso corporal del receptor por día, por lo general en el intervalo de 1 a 50 mg por kg de peso corporal por día. Por ejemplo, el ARNds puede administrarse a razón de 0,05 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, 30 mg/kg, 40 mg/kg, o 50 mg/kg por dosis individual. La composición farmacéutica puede ser administrada una vez por día, o el ARNi puede ser administrado en forma de dos, tres o más subdosis a intervalos adecuados a lo largo del día o aun por mediante

una infusión o entrega continua por medio de una formulación de liberación controlada. En dicho caso, el ARNi contenido en cada dosis ha de ser correspondientemente más pequeño a efectos de obtener la dosis diaria total. La dosis unitaria también puede ser compuesta para su entrega a lo largo de varios días, por ejemplo, por medio de una formulación de liberación controlada convencional que provea una liberación prolongada del ARNi a lo largo de un periodo de varios días. Las formulaciones de liberación prolongada son bien conocidas en la técnica y son particularmente útiles para la entrega de agentes en un sitio particular, tal como el que puede ser utilizado con los agentes de la presente invención. En esta forma de realización, la dosis unitaria contiene una dosis correspondientemente múltiple de la dosis diaria.

El efecto de una dosis individual sobre los niveles de ALAS1 puede ser de larga duración, de manera tal que la dosis subsiguientes se administran a intervalos no superiores a 3, 4 ó 5 días, o con intervalos de no más de 1, 2, 3 ó 4 semanas.

La persona experta en el arte comprenderá que determinados factores pueden influir sobre la dosis y programación requeridas para tratar de manera efectiva un sujeto, los que incluyen sin limitación la gravedad de la enfermedad o trastorno, los tratamientos anteriores, el estado general de salud y la edad del sujeto, y otras

enfermedades presentes. Por otra parte, el tratamiento de un sujeto con una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición puede incluir un tratamiento único o una serie de tratamientos. Las estimaciones en cuanto a dosis efectivas y de semividas in vivo para los ARNis abarcados por la invención pueden efectuarse por medio de metodologías convencionales o en base a una prueba *in vivo* por medio de un modelo animal adecuado, tal como se describe en otra parte en la presente.

Los progresos en materia de genética de ratones han generado una cantidad de modelos ratón para el estudio de diversas enfermedades humanas, tales como los procesos patológicos relacionados con la expresión de ALAS1 (por ejemplo, los procesos patológicos en los que intervienen las porfirinas o los defectos en la vía de la porfirina, tales como por ejemplo, las porfirias). Dichos métodos pueden utilizarse para el ensayo in vivo del ARNi, así como también para determinar una dosis terapéuticamente efectiva y/o régimen de dosificación efectivo.

Un modelo ratón adecuado es por ejemplo, un ratón que contiene un transgén que expresa el ALAS1 humano. Los ratones que tienen mutaciones knock–in (por ejemplo, mutaciones que están asociados con las porfirias hepáticas agudas en los seres humanos) pueden ser utilizados para determinar la dosis terapéuticamente efectiva y11la duración de la administración de ALAS ARNsi. La presente

invención también incluye composiciones farmacéuticas y formulaciones que incluyen los compuestos de ARNi presentados en la invención.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser administradas en una cantidad de maneras en función de si se desea un tratamiento local o sistémico y en base al área a ser tratada. La administración puede ser tópica (por ejemplo, mediante un parche transdérmico), pulmonar, por ejemplo, mediante inhalación o bien insuflación de polvos o aerosoles, lo que incluye la utilización de un nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmico y transdérmico, oral o parenteral. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; subdérmica, por ejemplo, por intermedio de un dispositivo implantado; o intracraneal, por ejemplo, mediante administración intraparenquimal, intratecal, o intraventricular.

El ARNi puede ser entregado de manera de apuntar a un tejido en particular, tal como un tejido que produce eritrocitos. Por ejemplo, el ARNi puede ser entregado a médula ósea, hígado (por ejemplo, hepatocitos del hígado), glándulas linfáticas, bazo, pulmones (por ejemplo, la pleura de los pulmones) o médula espinal. En una forma de realización, el ARNi es entregado a la médula ósea.

Las composiciones farmacéuticas y las formulaciones para administración tópica pueden incluir parches

transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, sprays, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, acuosos, en polvo o en base oleosa, pueden ser necesarios o deseables. Los condones o guantes y similares, recubiertos, también pueden ser útiles. Las formulaciones tópicas adecuadas incluyen aquellas en las que el ARNi presentado en la invención se encuentra en forma de una mezcla con un agente para la entrega tópica tales como lípidos, liposomas, ácidos grasos, esteres de ácidos grasos, esteroides, agentes quelantes y tensioactivos.

Los lípidos y liposomas adecuados incluyen los siguientes compuestos neutros (por ejemplo, dioleoilfosfatidil DOPE etanolamina, dimiristoilfosfatidil colina DMPC, distearolifosafatidil colina), negativos (por ejemplo, dimiristoilfosfatidil glicerol DMPG), y catiónicos (por ejemplo, dioleoiltetrametilaminopropil DOTAP y dioleoilfosfatidil etanolamina DOTMA). Los ARNis presentados en la invención pueden estar encapsulados dentro de liposomas, o pueden formar complejos con los mismos, en particular con liposomas catiónicos. Como alternativa, los ARNis pueden estar acomplejados con lípidos, en particular con lípidos catiónicos. Los ácidos grasos y los esteres adecuados incluyen sin limitación ácido araquidónico, ácido cáprico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido

linolénico, dicaprato, tricaprato, monooleína, dilaurina, gliceril 1–monocaprato, 1–dodecilazacicloheptan–2–ona, una acilcarnitina, una acilcolina, o un ester de alquilo $C_{1-20}$ (por ejemplo, isopropilmiristato IPM), monoglicérido, diglicérido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Se detallan formulaciones tópicas en la patente US N.º 6.747.014, que se incorpora en la presente a título de referencia.

Formulaciones liposómicas

Hay muchas estructuras tensioactivos organizadas además de microemulsiones que han sido estudiadas y utilizadas para la formulación de fármacos. Las mismas incluyen monocapas, micelas, bicapas y vesículas. Las vesículas, tales como liposomas, han despertado gran interés debido a su especificidad y la duración de la acción que ofrecen desde el punto de vista de la administración de fármacos. Tal como se lo utiliza en la presente invención, el término “liposoma” significa una vesícula compuesta de lípidos anfífilos dispuestos en una o más bicapas esféricas.

Los liposomas son vesículas unilamelares o multilamelares que tienen una membrana formada a partir de un material lipófilo y un interior acuoso. La parte acuosa contiene la composición que ha de ser entregada. Los liposomas catiónicos poseen la ventaja de ser capaces de fusionarse con la pared celular. Los liposomas no

catiónicos, aunque no tienen la capacidad de fusionar tan eficientemente con la pared celular, son absorbidos por los macrófagos in vivo.

Con el fin de atravesar intactos la piel de los mamíferos, las vesículas de lípidos deben pasar a través de una serie de poros finos, cada uno con un diámetro inferior a 50 nm, bajo la influencia de un gradiente transdérmico adecuado. Por lo tanto, es deseable usar un liposoma que sea altamente deformable y capaz de pasar a través de dichos poros finos.

Las ventajas adicionales de los liposomas incluyen: los liposomas obtenidos a partir de fosfolípidos naturales son biocompatibles y biodegradables; los liposomas pueden incorporar una amplia gama de fármacos solubles en agua y lípidos; los liposomas pueden proteger los fármacos encapsulados en sus compartimentos internos contra el metabolismo y la degradación (Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 245). Consideraciones importantes en la preparación de las formulaciones de liposoma son la carga de la superficie del líquido, el tamaño de la vesícula, y el volumen acuoso de los liposomas.

Los liposomas son útiles para la transferencia y entrega de ingredientes activos en el sitio de acción. Debido a que la membrana de liposoma es estructuralmente

similar a las membranas biológicas, cuando se aplican liposomas a un tejido, los liposomas empiezan a fusionarse con las membranas celulares, y a medida que continúa la fusión de liposoma con célula, se vacía de contenido del liposoma en la célula, donde puede actuar el agente activo.

Las formulaciones de liposomas han sido el foco de una exhaustiva investigación como modo de entrega para muchos fármacos. Existe una evidencia creciente que para la administración tópica, los liposomas presentan varias ventajas con respecto a otras formulaciones. Tales ventajas incluyen reducidos efectos secundarios o colaterales relacionados con la elevada absorción sistémica del fármaco administrado, la mayor acumulación del fármaco administrado en el objetivo deseado, y la capacidad de administrar una amplia variedad de fármacos, tanto hidrófilos como hidrófobos, al interior de la piel.

Varios informes han detallado la capacidad de los liposomas para entregar agentes que incluyen ADN de elevado peso molecular, en la piel. Se han administrado compuestos que incluyen analgésicos, anticuerpos, hormonas y ADN de elevado peso molecular, a la piel. La mayoría de las aplicaciones tuvo como resultado el apuntamiento a la epidermis superior.

Los liposomas recaen dentro de dos categorías amplias. Los liposomas catiónicos son liposomas de carga positiva que interactúan con las moléculas de ADN de carga negativa

de manera de formar un complejo estable. El complejo ADN positivamente cargado/liposoma se liga a la superficie, cargada negativamente, de las células, y se internaliza en un endosoma. Debido al pH ácido dentro del endosoma, los liposomas se fracturan y liberan así su contenido en el citoplasma de la célula (Wang *et al*., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1987, 147, 980–985).

Los liposomas que son sensibles al pH o que tienen carga negativa, atrapan el ADN en lugar del complejo que lo acompaña. Ya que tanto el ADN como el lípido tienen cargas similares, tiene lugar una repulsión en lugar de la formación de un complejo. Sin embargo, parte del ADN queda atrapado dentro del interior acuoso de estos liposomas. Se han utilizado liposomas sensibles al pH para entregar un ADN que codifica el gen de timidina quinasa a monocapas de células en cultivo. La expresión del gen exógeno fue detectada en las células objetivo (Wang *et al*., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1987, 147, 980–985).

Un tipo principal de composición liposómica incluye fosfolípidos que son diferentes de la fosfatodilcolina derivada naturalmente. Las composiciones de liposoma neutras, por ejemplo, por ejemplo, pueden formarse a partir de dimiristoíl fosfatidilcolina (DMPC) o dipalmitoíl fosfatidilcolina (DPPC). Por lo general, las composiciones de liposoma aniónicos se forman a partir de dimiristoíl fosfatidilglicerol, mientras que los liposomas fusogénicos

aniónicos se forman primariamente a partir de dioleoíl fosfatidietanolamina (DOPE). Otro tipo de composición liposómica se forma a partir de fosfatidilcolina (PC) tal como por ejemplo, PC de soja, y PC de huevo. Otro tipo es el que se forma a partir de mezclas de fosfolípidos y/o fosfatidilcolina y/o colesterol.

Varios estudios han evaluado la entrega tópica de formulaciones de fármaco liposómico a la piel. La aplicación de liposomas que contienen interferón a la piel de cobayos tuvo como resultado la reducción de las llagas de herpes en la piel, mientras que la entrega de interferón por otros medios (por ejemplo, en forma de una solución o de una emulsión) fue inefectiva (Weiner *et al*., Journal of Drug Targeting, 1992, 2, 405–410). Además, en una estudio adicional se ensayó la eficacia del interferón administrado como parte de una formulación liposómica a la administración del interferón por medio de un sistema acuoso, y se llegó a la conclusión que la formulación liposómica era superior a la administración acuosa (du Plessis *et al*., Antiviral Research, 1992, 18, 259–265).

También se han estudiado sistemas liposómicos para determinar su utilidad en la entrega de fármacos a la piel, en particular de sistemas que comprenden tensioactivo no iónico y colesterol. Se utilizaron formulaciones liposómicas no iónicas que comprendían Novasome™ I (gliceril dilaurat/colesterol/polioxietilen–10–estearil

éter) y Novasome™ II (gliceril diestearato/colesterol/polioxietilen –10–estearil éter) para entregar ciclosporina–A en la dermis de piel de ratón. Los resultados indicaron que tales sistemas liposómicos no iónicos fueron efectivos para facilitar la deposición de la ciclosporina–A en diferentes capas de la piel (Hu *et al*. S.T.P. Pharma. Sci., 1994, 4, 6, 466).

Los liposomas también incluyen liposomas "estéricamente estabilizados", la cual, tal como se la utiliza la presente, se refiere a liposomas que comprenden uno o más lípidos especializados que, cuando se los incorpora en liposomas, tienen como resultado vidas útiles de circulación incrementados con respecto a los liposomas que carecen de tales lípidos especializados. Los ejemplos de liposomas estéricamente impedidos abarcan aquellos en los que una parte de la porción lipídica que forma la vesícula del liposoma (A) comprende uno o más glicolípidos, tales como monosialoganglósido $G_{M1}$, o (B) está derivado con uno o más polímeros hidrófilos, tales como una parte de polietilen glicol (PEG). Si bien no deseamos comprometernos con ninguna teoría en particular, en la técnica se considera que por lo menos en el caso de los liposomas estéricamente estabilizados que contienen gangliósidos, esfingomielina, o células derivadas de PEG, la semivida de circulación acrecentada de estas liposomas estéricamente estabilizadas deriva de una reducida incorporación en las

células del sistema reticuloendotelial (RES) (Allen *et al*., FEBS Letters, 1987, 223, 42; Wu *et al*., Cancer Research, 1993, 53, 3765).

En la técnica se conocen varios liposomas que comprenden uno o más glicolípidos. Papahadjopoulos *et al*. (Ann. N.Y. Acad. Sci., 1987, 507, 64) han informado acerca de la capacidad del monosialoganglíosido $G_{M1}$, galactocerebrósido sulfato y fosfatidilinositol, de mejorar las semividas de liposomas en la sangre. Estos hallazgos fueron comentados o analizados por Gabizon *et al*. (Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU., 1988, 85, 6949). U.S. Pat. N.º 4,837,028 y WO 88/04924, ambos de Allen *et al*., revelan liposomas que comprenden: (1) esfingomielina y (2) el ganglíosido $G_{M1}$ o un galactocerebrósido sulfato éster. Patente U.S. N.º 5.543.152 (Webb *et al*.) revela liposomas que comprenden esfingomielina. Los liposomas que comprenden 1,2–sn–dimiristoilfosfatidilcolina han sido revelados en el documento WO 97/13499 (Lim *et al*).

En la técnica se conocen muchos liposomas que comprenden lípidos derivados con uno o más polímeros hidrófilos, y métodos para su preparación. OSunamoto *et al*. (Bull. Chem. Soc. Jpn., 1980, 53, 2778) han descrito liposomas que comprenden un detergente no iónico, $2C_{1215G}$, que contiene una parte PEG. Illum *et al*. (FEBS Lett., 1984, 167, 79) han observado que el recubrimiento hidrófilo de partículas de poliestireno, con glicoles poliméricos tiene

como resultado un incremento significativamente mayor de semividas en la sangre. Los fosfolípidos sintéticos modificados mediante la fijación de grupos carboxílicos de polialquilenglicoles (por ejemplo, PEG) han sido descritos por Sears (patente U.S. Nros. 4.426.330 y 4.534.899). Klibanov *et al*. (FEBS Lett., 1990, 268, 235) han descrito experimentos que demuestran que los liposomas que contienen fosfatidiletanolamina (PE) derivada con PEG o estearato de PEG presentan incrementos significativos incrementos en su semi vida en la circulación sanguínea. Blume *et al*. (Biochimica et Biophysica Acta, 1990, 1029, 91) han ampliado tales observaciones a otros fosfolípidos derivados de PEG, por ejemplo, DSPE–PEG, formados a partir de la combinación de distearoilfosfatidiletanolamina (DSPE) y PEG. Los liposomas detienen partes PEG covalentemente ligados sobre su superficie externa han sido descritos en la patente europea N.º EP 0 445 131 B1 y en el documento WO 90/04384 a Fisher. Las composiciones de liposomas que contienen de 1 a 20% de PE derivado con PEG, y métodos para su utilización, han sido descritos por Woodle *et al*. (patentes U.S. Nros. 5.013.556 y 5.356.633) y por Martin *et al*. (patente U.S. Nro. 5.213.804 y patente europea N.º EP 0 496 813 B1). Liposomas que comprenden una cantidad de otros conjugados de lípido ––polímero han sido revelados en el documento WO 91/05545 y en la patente US N.º 5.225.212 (ambos a Martin *et al*.) y en documento WO 94/20073

(Zalipsky *et al*.) Liposomas que comprenden lípidos cerámicos modificados con PEG, se describen en WO 96/10391 (Choi *et al*). En la patente US N.º 5.540.935 (Miyazaki *et al*.) y en la patente US N.º 5.556.948 (Tagawa *et al*.) Se describen liposomas que contienen PEG que pueden ser objeto de mayor derivación con partes funcionales sobre sus superficies.

En la técnica se conoce una cantidad de liposomas que comprenden ácidos nucleicos. En el documento WO 96/40062 de Thierry *et al*. se revelan métodos para encapsular ácidos nucleicos de elevado peso molecular en liposomas. En el documento patente US N.º 5.264.221 a Tagawa *et al*. se revelan liposomas ligados a proteínas y se afirma que el contenido de tales liposomas puede incluir un ARNds. En la patente US N. 5.665.710 a Rhman *et al*. s describen determinados métodos para encapsular oligodesoxinucleótidos en liposomas. En el documento WO 97/04787 a Love *et al*. se revelan liposomas que comprenden ARNds que apuntan al gen raf.

Los transfersomas son otro tipo de liposomas, y son agregados lípidos altamente deformables que son candidatos atractivos para los vehículos de suministro de fármacos. Las transfersomas se pueden describir como gotitas de lípidos que son tan altamente deformables que son fácilmente capaces de penetrar a través de poros que son menores que la gotita. Los transfersomas son adaptables

para el medio ambiente en el que se utilizan, por ejemplo, son autooptimizantes (se adaptan a la forma de los poros en la piel), autoreparantes, alcanzan frecuentemente sus objetivos sin fragmentarse, y frecuentemente se autocargan. Para preparar transfersomas es posible añadir activadores de borde superficie, por lo general agentes tensioactivos, a una composición liposómica estándar. Los transfersomas se han utilizado para entregar albúmina de suero a la piel. La entrega de albúmina mediada por transfersoma ha demostrado ser tan efectiva como la inyección subcutánea de una solución que contiene albúmina de suero.

Los tensioactivos encuentran una amplia aplicación en formulaciones tales como las emulsiones (inclusive microemulsiones) y liposomas. La forma más común de clasificar y categorizar las propiedades de los muchos tipos diferentes de tensioactivos o tensioactivos, tanto naturales como sintéticos, es mediante el uso del equilibrio hidrófilo / lipófilo (HLB). La naturaleza del grupo hidrófilo (también conocido como la “cabeza”) provee el medio más útil para categorizar los diferentes tensioactivos utilizados en las formulaciones. (Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

Si la molécula tensioactivo no está ionizada, se la clasifica como tensioactivo no iónico. Los tensioactivos no iónicos encuentran una amplia aplicación en productos

farmacéuticos y cosméticos y se pueden utilizar en un amplio intervalo de valores de pH. En general, sus valores HLB oscilan entre 2 y aproximadamente 18 en función de su estructura. Los tensioactivos no iónicos incluyen ésteres no iónicos tales como ésteres de etilenglicol, ésteres de propilenglicol, ésteres de glicerilo, ésteres de poliglicerilo, ésteres de sorbitáno, ésteres de sacarosa, y ésteres etoxilados. Las alcanolamidas y éteres no iónicos tales como etoxilatos de alcoholes grasos, alcoholes propoxilados, y polímeros de bloque etoxilados/propoxilados también se incluyen en esta clase. Los tensioactivos polioxioetileno son los miembros más difundidos de la clase de tensioactivos no iónico.

Si la molécula tensioactivo transporta una carga negativa cuando se disuelve o dispersa en agua, el tensioactivo se clasifica como aniónico. Los tensioactivos aniónicos incluyen carboxilatos tales como jabones, lactilatos de acilo, amidas de acilo de aminoácidos, ésteres de ácido sulfúrico tales como sulfatos de alquilo y sulfatos de alquilo etoxilados, sulfonatos tales como sulfonatos de alquil benceno, isetionatos de acilo, tauratos de acilo y sulfosuccinatos, y fosfatos. Los miembros más importantes de la clase tensioactivo aniónica son los sulfatos de alquilo y los jabones.

Si la molécula de tensioactivo transporta una carga positiva cuando se disuelve o dispersa en agua, el

tensioactivo se clasifica como catiónico. Los tensioactivos catiónicos incluyen sales de amonio cuaternario y aminas etoxiladas. Las sales de amonio cuaternario son los miembros más empleados de esta clase.

Si la molécula de tensioactivo tiene la capacidad de llevar ya sea una carga positiva o negativa, el tensioactivo se clasifica como anfotérico. Los tensioactivos anfotéricos incluyen derivados de ácido acrílico, alquilamidas sustituidas, N–alquilbetaínas y fosfátidos.

El uso de tensioactivos en productos, formulaciones y emulsiones para fármacos, han sido objeto de una revisión (Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

Partículas lipídicas de ácido nucleico

En una forma de realización, un dsARN de ALAS1 caracterizado en la invención está completamente encapsulado en la formulación lipídica, por ejemplo, para formar un SPLP, pSPLP, SNALP u otra partícula lipídica de ácido nucleico. Tal como se usa en la presente, el término “SNALP” se refiere a una partícula estable de ácido nucleico–lípido, incluyendo SPLP. Tal como se usa en la presente, el término “SPLP” se refiere a una partícula de ácido nucleic–lípido que comprende ADN plásmido encapsulado dentro de una vesícula de lípido. SNALPs y SPLPs contienen típicamente un lípido catiónico, un lípido no catiónico y

un lípido que evita la agregación de la partícula (por ejemplo, un conjugado de PEG–lípido). SNALPs y SPLPs son extremadamente útiles para aplicaciones sistémicas, ya que exhiben vidas extendidas en circulación después de la inyección intravenosa (i.v.) y se acumulan en sitios distales (por ejemplo, sitios físicamente separados del sitio de administración). SPLPs incluyen “pSPLP”, que incluyen un complejo encapsulado de agente de condensación–ácido nucleico tal como se establece en la publicación PCT N.º WO 00/03683. Las partículas de la presente invención tienen típicamente un diámetro medio de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 150 nm, más típicamente, de aproximadamente 60 nm a aproximadamente 130 nm, más típicamente, de aproximadamente 70 nm a aproximadamente 110 nm, más típicamente, de aproximadamente 70 nm a aproximadamente 90 nm y son sustancialmente no tóxicos. Además, los ácidos nucleicos de estar presentes en las partículas de ácido nucleico– lípido de la presente invención son resistentes en solución acuosa a la degradación con una nucleasa. Las partículas de ácido nucleico–lípido y su método de preparación se revelan, por ejemplo, en las patentes U.S. Nros. 5.976.567, 5.981.501, 6.534.484, 6.586.410, 6.815.432 y la publicación PCT N.º WO 96/40964.

En una forma de realización, la relación de lípido a fármaco (relación masa a masa) (por ejemplo, relación de

lípido a dsARN) estará en el rango de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 50:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 25:1, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 15:1, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 9:1 o aproximadamente 6:1 a aproximadamente 9:1.

El lípido catiónico puede ser, por ejemplo, cloruro de N,N–dioleil–N,N–dimetilamonio (DODAC), bromuro de N,N–diestearil–N,N–dimetilamonio (DDAB), cloruro de N–(1–(2,3–dioleoiloxi)propil)–N,N,N–trimetilamonio (DOTAP), cloruro de N–(1–(2,3–dioleiloxi)propil)–N,N,N–trimetilamonio (DOTMA), N,N–dimetil–2,3– dioleiloxi)propilamina (DODMA), 1,2–DiLinoleiloxi–N,N–dimetilaminopropano (DLinDMA), 1,2–Dilinoleniloxi–N,N–dimetilaminopropano (DLenDMA), 1,2–Dilinoleilcarbamoyloxi–3–dimetilaminopropano (DLin–C–DAP), 1,2–Dilinoleiloxi–3–(dimetilamino)acetoxipropano (DLin–DAC), 1,2–Dilinoleiloxi–3–morfolinopropano (DLin–MA), 1,2–Dilinoleoil–3–dimetilaminopropano (DLinDAP), 1,2–Dilinoleiltio–3–dimetilaminopropano (DLin–S–DMA), 1–Linoleoil–2–linoleiloxi–3–dimetilaminopropano (DLin–2–DMAP), sal de cloruro de 1,2–Dilinoleiloxi–3–trimetilaminopropano (DLin–TMA.Cl), sal de cloruro de 1,2–Dilinoleoil–3–trimetilaminopropano (DLin–TAP.Cl), 1,2–Dilinoleiloxi–3–(N–metilpiperazino)propano (DLin–MPZ) o 3–(N,N–Dilinoleilamino)–1,2–propanodiol (DLinAP), 3–(N,N–

Dioleilamino)–1,2–propanodiol (DOAP), 1,2–Dilinoleiloxo–3–(2–N,N–dimetilamino)etoxipropano (DLin–EG–DMA), 1,2–Dilinoleniloxi–N,N–dimetilaminopropano (DLinDMA), 2,2–Dilinoleil–4–dimetilaminometil–[1,3]–dioxolano (DLin–K–DMA) o sus análogos, (3aR,5s,6aS)–N,N–dimetil–2,2–di((9Z,12Z)–octadeca–9,12–dienil)tetrahidro–3aH–ciclopenta[d][1,3]dioxol–5–amina (ALN100), 4–(dimetilamino)butanoato de (6Z,9Z,28Z,31Z)–heptatriaconta–6,9,28,31–tetraen–19–ilo (MC3), 1,1’–(2–(4–(2–((2–(bis(2–hidroxidodecil)amino)etil)(2–hidroxidodecil)amino)etil)piperazin–1–il)etilazandiil)didodecan–2–ol (Tech G1) o una mezcla de ellos. El lípido catiónico puede comprender de aproximadamente 20 % en moles a aproximadamente el 50 % en moles o de aproximadamente 40 % en moles del lípido total presente en la partícula.

En otra forma de realización, el compuesto 2,2–Dilinoleil–4–dimetilaminoetil–[1,3]–dioxolano se puede usar para preparar nanopartículas de lípido–siARN. La síntesis de 2,2–Dilinoleil–4–dimetilaminoetil–[1,3]–dioxolano se describe en la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos número 61/107.998, presentada el 23 de octubre de 2008, que se incorpora en la presente por referencia.

En una forma de realización, la partícula de lípido–siARN incluye 40% de 2, 2–Dilinoleil–4–dimetilaminoetil–

[1,3]–dioxolano: 10% de DSPC: 40% de colesterol: 10% de PEG–C–DOMG (% molar) con un tamaño de partícula de 63,0 ± 20 nm y una relación de 0,027 de siARN/lípido

El lípido no catiónico puede ser un lípido aniónico o un lípido neutro que incluye, pero sin limitación, distearoilfosfatidilcolina (DSPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dioleoil–fosfatidiletanolamina (DOPE), palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC), palmitoiloleoilfosfatidiletanolamina (POPE), dioleoil–fosfatidiletanolamina 4–(N–maleimidometil)–ciclohexan–1–carboxilato (DOPE–mal), dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), dimiristoilfosfoetanolamina (DMPE), diestearoil–fosfatidil–etanolamina (DSPE), 16–O–monometilo PE, 16–O–dimetilo PE, 18–1–trans PE, 1–estearoil–2–oleoil–fosfatidiletanolamina (SOPE), colesterol o una mezcla de ellos. El lípido no catiónico puede ser de aproximadamente 5% en moles a aproximadamente 90% en moles, de aproximadamente 10% en moles o aproximadamente 58% en moles si se incluye colesterol, del lípido total presente en la partícula.

El lípido conjugado que inhibe la agregación de partículas puede ser, por ejemplo, un polietilenglicol (PEG)–lípido que incluye, sin limitación, un PEG–

diacilglicerol (DAG), un PEG–dialquiloxipropilo (DAA), un PEG–fosfolípido, un PEG–ceramida (Cer) o una mezcla de ellos. El conjugado de PEG–DAA puede ser, por ejemplo, una PEG–dilauriloxipropilo ($Ci_2$), un PEG–dimiristiloxipropilo ($Ci_4$), un PEG–dipalmitiloxipropilo ($Ci_6$) o un PEG–diestheariloxipropilo ($C]_8$). El lípido conjugado que evita la agregación de partículas puede ser del 0% en moles a aproximadamente el 20% en moles o de aproximadamente el 2% en moles del lípido total presente en la partícula.

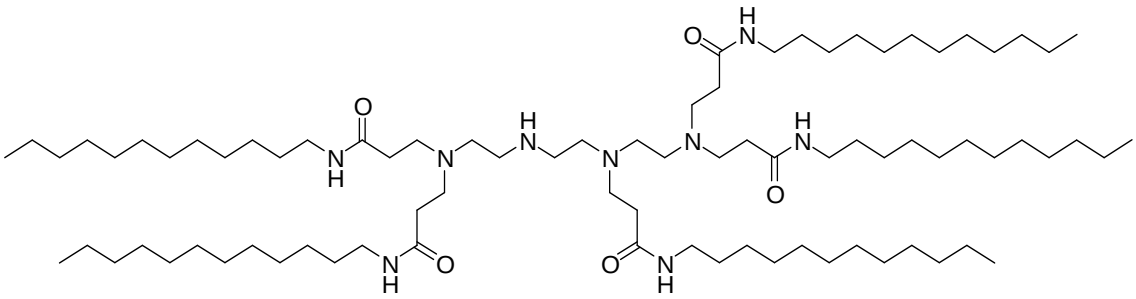
En algunas formas de realización, la partícula de ácido nucleico–lípido también incluye colesterol, por ejemplo, a aproximadamente el 10% en moles a aproximadamente el 60% en moles o de aproximadamente el 48% en moles del lípido total presente en la partícula.

En algunas formas de realización, el ARNi se formula en una nanopartícula de lípido (LNP).

*LNP01*

En una forma de realización, el lipidoide ND98·4HCl (MW 1487) (ver la solicitud de patente U. S. N.º 12/056.230, presentada el 3/26/2008, que se se incorpora en la presente por referencia), colesterol (Sigma–Aldrich) y PEG–Ceramida C16 (Avanti Polar Lipids) se puede usar para preparar nanopartículas de lípido–dsARN (por ejemplo, partículas de LNP01). Las soluciones madre de cada uno en etanol se pueden preparar de la siguiente manera: ND98, 133 mg/ml; colesterol, 25 mg/ml, PEG–Ceramida C16, 100 mg/ml.

Las soluciones madre de ND98, colesterol y PEG–Ceramida C16 se pueden combinar luego en una relación molar de, por ejemplo, 42:48:10. La solución lipídica combinada se puede mezclar con dsARN acuoso (por ejemplo, en acetato de sodio pH 5) de modo que la concentración final de etanol sea de aproximadamente el 35–45% y la concentración final de acetato de sodio sea de aproximadamente 100–300 mM. Las nanopartículas de lípido–dsARN se forman típicamente de forma espontánea después de mezclar. Según la distribución del tamaño de partícula deseado, ka mezcla resultante nanoparticulada se puede extruir a través de una membrana de policarbonato (por ejemplo, 100 nm de corte) usando, por ejemplo, un extrusor de termobarril, como Lipex Extruder (Northern Lipids, Inc). En algunos casos, la etapa de extrusión puede ser omitida. La eliminación del etanol y simultáneo intercambio del tampón se puede realizar, por ejemplo, por diálisis o filtración de flujo tangencial. El tampón se puede intercambiar, por ejemplo, con solución fisiológica tamponada con fosfato (PBS) a aproximadamente pH 7, por ejemplo, aproximadamente pH 6,9, aproximadamente pH 7,0, aproximadamente pH 7,1, aproximadamente pH 7,2, aproximadamente pH 7,3 o aproximadamente pH 7,4.



Fórmula 1 ND98 isómero I

Las formulaciones LNP01 se describen, por ejemplo, en la publicación de solicitud internacional N.º WO 2008/042973, que se incorpora en la presente por referencia.

Las formulaciones de lípido–dsARN de ejemplo adicionales se proporcionan en la siguiente tabla.

Tabla 10: Formulaciones lipídicas de ejemplo

| | **Lípido catiónico** | **lípido catiónico / lípido no catiónico / colesterol / PEG–lípido conjugado relación lípido:siARN** |
|---|---|---|
| SNALP | 1,2–Dilinoleniloxi–N,N–dimetilaminopropano (DLinDMA) | DLinDMA/DPPC/Colesterol/PEG–cDMA (57,1/7,1/34,4/1,4) lipid:siARN ~ 7:1 |
| S–XTC | 2,2–Dilinoleil–4–dimetilaminoetil–[1,3]–dioxolano (XTC) | XTC/DPPC/Colesterol/PEG–cDMA 57,1/7,1/34,4/1,4 lipid:siARN ~ 7:1 |
| LNP05 | 2,2–Dilinoleil–4–dimetilaminoetil–[1,3]– | XTC/DSPC/Colesterol/PEG–DMG 57,5/7,5/31,5/3,5 |

| | | |
|---|---|---|
| | dioxolano (XTC) | lipid:siARN ~ 6:1 |
| LNP06 | 2,2–Dilinoleil–4–dimetilaminoetil–[1,3]–dioxolano (XTC) | XTC/DSPC/Colesterol/PEG–DMG 57,5/7,5/31,5/3,5 lipid:siARN ~ 11:1 |
| LNP07 | 2,2–Dilinoleil–4–dimetilaminoetil–[1,3]–dioxolano (XTC) | XTC/DSPC/Colesterol/PEG–DMG 60/7,5/31/1,5, lipid:siARN ~ 6:1 |
| LNP08 | 2,2–Dilinoleil–4–dimetilaminoetil–[1,3]–dioxolano (XTC) | XTC/DSPC/Colesterol/PEG–DMG 60/7,5/31/1,5, lipid:siARN ~ 11:1 |
| LNP09 | 2,2–Dilinoleil–4–dimetilaminoetil–[1,3]–dioxolano (XTC) | XTC/DSPC/Colesterol/PEG–DMG 50/10/38,5/1,5 lípido:siARN 10:1 |
| LNP10 | (3aR,5s,6aS)–N,N–dimetil–2,2–di((9Z,12Z)–octadeca–9,12–dienil)tetrahidro–3aH–ciclopenta[d][1,3]dioxol–5–amina (ALN100) | ALN100/DSPC/Colesterol/PEG–DMG 50/10/38,5/1,5 lípido:siARN 10:1 |
| LNP11 | 4–(dimetilamino)butanoato de (6Z,9Z,28Z,31Z)–heptatriaconta–6,9,28,31–tetraen–19–ilo (MC3) | MC–3/DSPC/Colesterol/PEG–DMG 50/10/38,5/1,5 lípido:siARN 10:1 |
| LNP12 | 1,1’–(2–(4–(2–((2–(bis(2–hidroxidodecil)amino)etil) | C12–200/DSPC/Colesterol/PEG–DMG |

| | | |
|---|---|---|
| | (2-hidroxidodecil)amino)etil) piperazin-1-il)etilazandiil)didodecan-2-ol (C12-200) | 50/10/38,5/1,5 lípido:siARN 10:1 |
| LNP13 | XTC | XTC/DSPC/Col/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 lípido:siARN: 33:1 |
| LNP14 | MC3 | MC3/DSPC/Col/PEG-DMG 40/15/40/5 lípido:siARN: 11:1 |
| LNP15 | MC3 | MC3/DSPC/Col/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4,5/0,5 lípido:siARN: 11:1 |
| LNP16 | MC3 | MC3/DSPC/Col/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 lípido:siARN: 7:1 |
| LNP17 | MC3 | MC3/DSPC/Col/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 lípido:siARN: 10:1 |
| LNP18 | MC3 | MC3/DSPC/Col/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 lípido:siARN: 12:1 |
| LNP19 | MC3 | MC3/DSPC/Col/PEG-DMG 50/10/35/5 |

| | | |
|---|---|---|
| | | lípido:siARN: 8:1 |
| LNP20 | MC3 | MC3/DSPC/Col/PEG–DPG<br>50/10/38,5/1,5<br>lípido:siARN: 10:1 |
| LNP21 | C12–200 | C12–200/DSPC/Col/PEG–DSG<br>50/10/38,5/1,5<br>lípido:siARN: 7:1 |
| LNP22 | XTC | XTC/DSPC/Col/PEG–DSG<br>50/10/38,5/1,5<br>lípido:siARN: 10:1 |

DSPC: distearoilfosfatidilcolina

DPPC: dipalmitoilfosfatidilcolina

PEG–DMG: PEG–didimiristoilglicerol (C14–PEG o PEG–C14) (PEG con peso medio en moles de 2000)

PEG–DSG: PEG–diestirilglicerol (C18–PEG o PEG–C18) (PEG con peso medio en moles de 2000)

PEG–cDMA: PEG–carbamoil–1,2–dimiristiloxipropilamina (PEG con peso medio en moles de 2000)

SNALP (1,2–Dilinoleniloxi–N,N–dimetilaminopropano (DLinDMA)) que comprende formulaciones se describen en la publicación internacional N.º WO2009/127060, presentada el 15 de abril de 2009, que se incorpora en la presente por referencia.

XTC que comprende formulaciones se describen, por ejemplo, en la patente in U.S. provisional serie N.º

61/148.366, presentada el 29 de enero de 2009; patente in U.S. provisional serie N.º 61/156.851, presentada el 2 de marzo de 2009; patente U.S. provisional serie N.º presentada el 10 de junio de 2009; patente U.S. provisional serie N.º 61/228.373, presentada el 24 de julio de 2009; patente U.S. provisional serie N.º 61/239.686, presentada el 3 de septiembre de 2009 y la solicitud internacional N.º PCT/US2010/022614, presentada el 20 de enero de 2010, que se incorporan en la presente por referencia.

MC3 que comprende formulaciones se describen, por ejemplo, en la patente U.S. provisional serie N.º 61/244.834, presentada el 22 de septiembre de 2009, patente U.S. provisional serie N.º 61/185.800, presentada el 10 de junio de 2009 y la solicitud internacional N.º PCT/US10/28224, presentada el 10 de junio de 2010, que se incorporan en la presente por referencia.

ALNY–100 que comprende formulaciones se describen, por ejemplo, solicitud de patente internacional número PCT/US09/63933, presentada el 10 de noviembre de 2009, que se incorpora en la presente por referencia.

C12–200 que comprende formulaciones se describen en la patente U.S. provisional serie N.º 61/175.770, presentada el 5 de mayo de 2009 y la solicitud internacional N.º PCT/US10/33777, presentada el 5 de mayo de 2010, que se incorporan en la presente por referencia.

**Síntesis de lípidos catiónicos**

Cualquiera de los compuestos, por ejemplo, lípidos catiónicos y similares, usados en las partículas de ácido nucleico–lípido caracterizados en la invención se pueden preparar por medio de técnicas orgánicas conocidas, incluyendo los métodos descritos con mayor detalle en los ejemplos. Todos los sustituyentes son como se definen más abajo a menos que se indique otra cosa.

"Alquilo" implica un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada, no cíclico o cíclico que contiene de 1 a 24 átomos de carbono. Los alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen metilo, etilo, n–propilo, n–butilo, n–pentilo, n–hexilo y similares; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, *sec*–butilo, isobutilo, *ter*–butilo, isopentilo y similares. Los alquilos cíclicos saturados representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares; mientras que los alquilos cíclicos insaturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo, y similares.

"Alquenilo" implica un alquilo, tal como se definió con anterioridad, que contiene al menos un enlace doble entre átomos de carbono adyacentes. Los alquenilos incluyen isómeros tanto cis como trans. Los alquenilos de cadena lineal o ramificada representativos incluyen etilenilo, propilenilo, 1–butenilo, 2–butenilo, isobutilenilo, 1–

pentenilo, 2–pentenilo, 3–metil–1–butenilo, 2–metil–2–butenilo, 2,3–dimetil–2–butenilo, y similares.

"Alquinilo" implica cualquier alquilo o alquenilo, tal como se definió con anterioridad, que contiene adicionalmente al menos un enlace triple entre los carbonos adyacentes. Los alquinilos de cadena lineal y ramificada representativos incluyen acetilenilo, propinilo, 1–butinilo, 2–butinilo, 1–pentinilo, 2–pentinilo, 3–metil–1–butinilo, y similares.

"Acilo" implica cualquier alquilo, alquenilo o alquinilo, en donde el carbono en el punto de unión está sustituido con un grupo oxo, tal como se define más abajo. Por ejemplo, –C(=O)alquilo, –C(=O)alquenilo y –C(=O)alquinilo son grupos acilo.

"Heterociclo" implica un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 que es saturado, insaturado o aromático y que contiene de 1 ó 2 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno se puede opcionalmente cuaternizar, incluyendo anillos bicíclicos en donde cualquiera de los heterociclos anteriores se fusionan con un anillo benceno. El heterociclo se puede unir por medio de cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos incluyen heteroarilos tal como se define más

abajo. Los heterociclos incluyen morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperizinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidroprimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares.

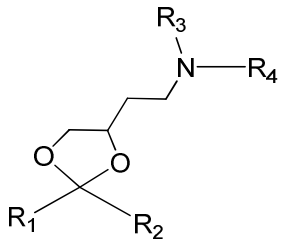
Las expresiones “alquilo opcionalmente sustituido”, “alquenilo opcionalmente sustituido”, “alquinilo opcionalmente sustituido”, “acilo opcionalmente sustituido” y “heterociclo opcionalmente sustituido” implica que, cuando está sustituido, al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado con un sustituyente. En el caso de un sustituyente oxo (=O), se reemplazan dos átomos de hidrógeno. En este sentido, los sustituyentes incluyen oxo, halógeno, heterociclo, –CN, $-OR^x$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(=O)R^y$, $-NR^xSO_2R^y$, $-C(=O)R^x$, $-C(=O)OR^x$, $-C(=O)NR^xR^y$, $-SO_nR^x$ y $-SO_nNR^xR^y$, en donde n es 0, 1 ó 2, $R^x$ y $R^y$ son iguales o diferentes y, son de modo independiente, hidrógeno, alquilo o heterociclo y cada uno de dichos sustituyentes de alquilo y heterociclo también pueden estar sustituidos con uno o varios de oxo, halógeno, –OH, –CN, alquilo, $-OR^x$, heterociclo, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(=O)R^y$, $-NR^xSO_2R^y$, $-C(=O)R^x$, $-C(=O)OR^x$, $-C(=O)NR^xR^y$, $-SO_nR^x$ y $-SO_nNR^xR^y$.

“Halógeno” significa flúor, cloro, bromo y yodo.

En algunas formas de realización, los métodos caracterizados en la invención pueden requerir el uso de grupos protectores. La metodología de los grupos protectores es bien conocida por los expertos en el arte (ver, *por ejemplo*, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, Green, T. W. *et al*., Wiley–Interscience, New York City, 1999). Brevemente, los grupos protectores dentro del contexto de esta invención son cualquier grupo que reduce o elimina la reactividad no deseada de un grupo funcional. Un grupo protector se puede añadir a un grupo funcional para enmascarar su reactividad durante determinadas reacciones y luego se elimina para revelar el grupo funcional original. En algunas formas de realización, se usa un "grupo protector de alcohol". Un "grupo protector de alcohol" es cualquier grupo que reduce o elimina la reactividad no deseada de un grupo funcional alcohol. Los grupos protectores se pueden añadir y eliminar usando técnicas bien conocidas en el arte.

Síntesis de la Fórmula A

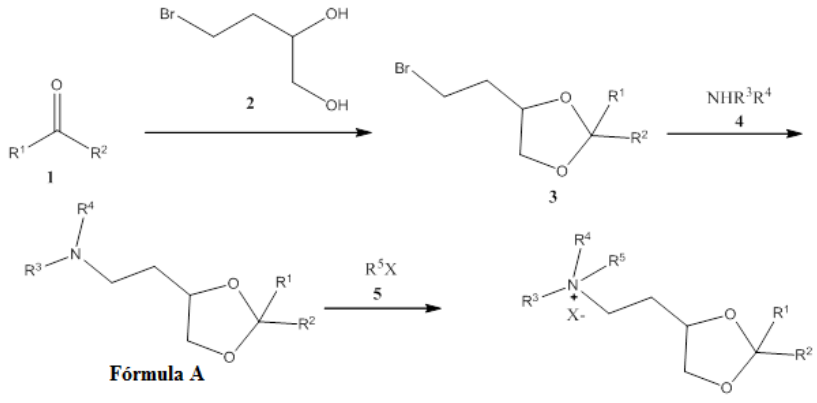
En una forma de realización, partículas de ácido nucleico–lípido caracterizadas en la invención se formulan usando un lípido catiónico de la fórmula A:



,

donde R1 y R2 son, de modo independiente, alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido y R3 y R4 son, de modo independiente, alquilo inferior o R3 y R4 se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, el lípido catiónico es XTC (2,2–Dilinoleil–4–dimetilaminoetil–[1,3]–dioxolano). En general, el lípido de la fórmula A anterior se puede preparar por medio de los esquemas de reacción 1 ó 2 siguientes, en donde todos los sustituyentes son tal como se definió con anterioridad, a menos que se indique otra cosa.

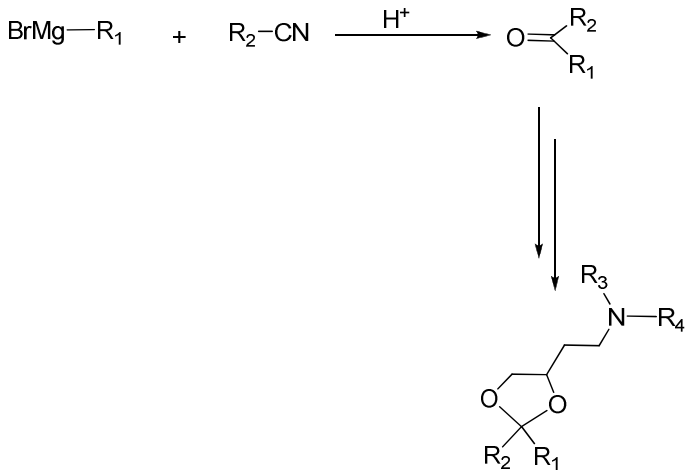
Esquema 1




El lípido A, donde $R_1$ y $R_2$ son, de modo independiente, alquilo, alquenilo o alquinilo, pueden estar cada uno opcionalmente sustituidos y $R_3$ y $R_4$ son, de modo

independiente, alquilo inferior o $R_3$ y $R_4$ se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, se puede preparar de acuerdo con el Esquema 1. La cetona 1 y el bromuro 2 se pueden adquirir o preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en el arte. La reacción de 1 y 2 da cetal 3. El tratamiento de cetal 3 con amina 4 da lípidos de la fórmula A. Los lípidos de la fórmula A se pueden convertir en la correspondiente sal de amonio con una sal orgánica de la fórmula 5, donde X es un contraión aniónico seleccionado de halógeno, hidróxido, fosfato, sulfato, o similares.

Esquema 2




De modo alternativo, el material de partida de cetona 1 se puede preparar de acuerdo con el Esquema 2. El reactivo de Grignard 6 y cianuro 7 se pueden adquirir o preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en el arte. La reacción de 6 y 7 da cetona 1. La conversión

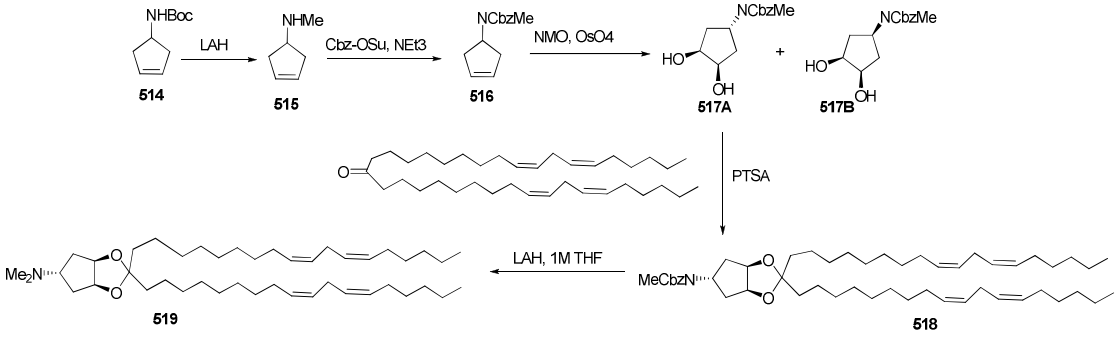
de la cetona 1 en los correspondientes lípidos de la fórmula A es como se describe en el Esquema 1.

Síntesis de MC3

Preparación de DLin–M–C3–DMA (es decir, 4–(dimetilamino)butanoato de (6Z,9Z,28Z,31Z)–heptatriaconta–6,9,28,31–tetraen–19–ilo) fue la siguiente. Una solución de (6Z,9Z,28Z,31Z)–heptatriaconta–6,9,28,31–tetraen–19–ol (0,53 g), clorhidrato de ácido 4–N,N–dimetilaminobutírico (0,51 g), 4–N,N–dimetilaminopipirinaridine (0,61g) y clorhidrato de 1–etil–3–(3–dimetilaminopropil)carbodiimida (0,53 g) en diclorometano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se lavó con ácido clorhídrico diluido seguido por bicarbonato de sodio acuoso diluido. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y el solvente se eliminó en un rotovap. El residuo se pasó por una columna de gel de sílice (20 g) usando un gradiente de elución al 1–5% de metanol/diclorometano. Las fracciones que contenían el producto purificado se combinaron y el solvente se eliminó, para dar un aceite incoloro (0,54 g).

Síntesis de ALNY–100

La síntesis de cetal 519 [ALNY–100] se llevó a cabo usando el siguiente esquema 3:




Síntesis de 515:

A una suspensión agitada de LiAlH4 (3,74 g, 0,09852 mol) en 200 ml de THF anhidro en un vial de base redonda de dos bocas (1L), se añadió una solución de 514 (10 g, 0,04926 mol) en 70 mL de THF lentamente a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo durante 4 h. El progreso de la reacción se controló con TLC. Tras completar la reacción (por TLC) la mezcla se enfrió hasta 0 ºC y se neutralizó con adición cuidadosa de solución saturada de Na2SO4. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se lavó bien con THF. El filtrado y los lavados se mezclaron y se diluyeron con 400 mL de dioxano y 26 mL de HCl concentrado y se agitaron durante 20 minutos a temperatura ambiente. Las sustancias volátiles se destilaron al vacío para obtener la sal de clorhidrato de 515 en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 7,12 g 1H–RMN (DMSO, 400MHz): $\delta$= 9,34 (amplio, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,74 (m, 1H), 2,66–2,60 (m, 2H), 2,50–2,45 (m, 5H).

Síntesis de 516:

A una solución agitada del compuesto 515 en 100 mL de DCM seca en un vial de base redonda de dos bocas de 250 mL, se añadió NEt3 (37,2 mL, 0,2669 mol) y se enfrió hasta 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras la adición lenta de N–(benciloxi–carboniloxi)–succinimida (20 g, 0,08007 mol) en 50 mL de DCM seca, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de completar la reacción (2–3 h por TLC), la mezcla se lavó sucesivamente con solución 1 N de HCl (1 x 100 mL) y solución saturada de NaHCO3 (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó luego sobre Na2SO4 anhidro y el solvente se evaporó para dar material crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 516 en forma de una masa pegajosa. Rendimiento: 11 g (89%). 1H–RMN (CDCl3, 400MHz): δ = 7,36–7,27(m, 5H), 5,69 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,96 (br., 1H) 2,74 (s, 3H), 2,60(m, 2H), 2,30–2,25(m, 2H). LC–MS [M+H] –232,3 (96,94%).

Síntesis de 517A y 517B:

El ciclopenteno 516 (5 g, 0,02164 mol) se disolvió en una solución de 220 mL de acetona y agua (10:1) en un vial de base redonda de una boca de 500 mL y se añadió a ello N–metilmorfolina–N–óxido (7,6 g, 0,06492 mol) seguido de 4,2 mL de solución al 7,6% de OsO4 (0,275 g, 0,00108 mol) en ter–butanol a temperatura ambiente. Tras completar la reacción (~ 3 h), la mezcla se neutralizó con adición de

Na2SO3 sólido y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 mL) y se lavó con agua (2 x 100 mL) seguido por solución de NaHCO3 saturado (1 x 50 mL), agua (1 x 30 mL) y finalmente con salmuera (1x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre un Na2SO4 y el solvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice del material crudo dio una mezcla de diastereómeros que se separaron por HPLC preparativa. Rendimiento: – 6 g de crudo.

517A – pico –1 (sólido blanco), 5,13 g (96%). 1H–RMN (DMSO, 400MHz): δ= 7,39–7,31(m, 5H), 5,04(s, 2H), 4,78–4,73 (m, 1H), 4,48–4,47(d, 2H), 3,94–3,93(m, 2H), 2,71(s, 3H), 1,72– 1,67(m, 4H). LC–MS – [M+H]–266,3, [M+NH4 +]–283,5 presente, HPLC–97,86%. Estereoquímica confirmada por rayos X.

Síntesis de 518:

Usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del compuesto 505, se obtuvo el compuesto 518 (1,2 g, 41%) en forma de un aceite incoloro. 1H–RMN (CDCl3, 400MHz): δ= 7,35–7,33(m, 4H), 7,30–7,27(m, 1H), 5,37–5,27(m, 8H), 5,12(s, 2H), 4,75(m,1H), 4,58–4,57(m,2H), 2,78–2,74(m,7H), 2,06–2,00(m,8H), 1,96–1,91(m, 2H), 1,62(m, 4H), 1,48(m, 2H), 1,37–1,25(br m, 36H), 0,87(m, 6H). HPLC–98,65%.

Procedimiento general para la síntesis del compuesto 519:

Una solución de compuesto 518 (1 eq) en hexano (15 mL) se añadió gota a gota a una solución helada de LAH en THF (1 M, 2 eq). Después de completar la adición, la mezcla se calentó a 40 ºC durante 0,5 h, luego se volvió a enfriar en un baño de hielo. La mezcla se hidrolizó con cuidado con Na2SO4 acuoso saturado, se filtró luego por celite y se redujo a un aceite. La cromatografía en columna dio 519 puro (1,3 g, 68%) que se obtuvo en forma de un aceite incoloro. 13C RMN = 130,2, 130,1 (x2), 127,9 (x3), 112,3, 79,3, 64,4, 44,7, 38,3, 35,4, 31,5, 29,9 (x2), 29,7, 29,6 (x2), 29,5 (x3), 29,3 (x2), 27,2 (x3), 25,6, 24,5, 23,3, 226, 14,1; electronebulización MS (+ve): peso molecular para C44H80NO2 (M + H)+ Calc. 654,6, exp. 654,6.

Las formulaciones preparadas mediante cualquiera de los métodos estándar o libre de extrusión pueden ser caracterizadas de maneras similares. Por ejemplo las formulaciones se caracterizan típicamente por inspección visual. Deben ser soluciones translúcidas blancuzcas libres de agregados o sedimentos. El tamaño de las partículas y la distribución de los tamaños de las partículas de las nanopartículas de lípidos se pueden medir mediante dispersión de luz utilizándose, por ejemplo, un instrumento Malven Zetasizer Nano ZS (Malvern, EE. UU.). Las partículas deben tener un tamaño de aproximadamente 20–300 nm, tal

como de 40–100 nm. La distribución de los tamaños de las partículas debería ser unimodal. La concentración total de ARNds en la formulación, así como también la fracción atrapada, se estima mediante un ensayo de exclusión de tinte. Una muestra de los ARNds formulados se puede incubar con un colorante de unión a ARN, tales como Ribogreen (Molecular Probes) en presencia o ausencia de un tensioactivo que desintegra la formulación, por ejemplo, Triton–X100 al 0,5%. El total de ARNds en la formulación puede ser determinados mediante la señal desde la muestra que contiene el tensioactivo, con respecto a una curva estándar. La fracción retenida se determina restando el contenido de ARNds “libre” (medida mediante la señal en ausencia de tensioactivo) del contenido total de ARNds. El porcentaje atrapado de ARNds es típicamente > 85%. Para la formulación SNALP, el tamaño de las partículas es de al menos 30 nm, al menos 40 nm, al menos 50 nm, al menos 60 nm, al menos 70 nm, al menos 80 nm, al menos 90 nm, al menos 100 nm, al menos 110 nm, y al menos 120 nm. El intervalo adecuado es típicamente de aproximadamente por lo menos 50 nm a aproximadamente 110 nm, de por lo menos aproximadamente 60 nm a aproximadamente al menos 100 nm, o de aproximadamente, por lo menos 80 nm a aproximadamente al menos 90 nm.

Las composiciones y formulaciones para administración oral incluyen polvos o gránulos, micropartículas,

nanopartículas, suspensiones o soluciones en agua o en medios no acuosos, cápsulas, cápsulas de gel, sobrecitos, comprimidos o minicomprimidos. Los espesantes, agentes saborizantes, diluyentes, emulsionantes, adyuvantes de dispersión o aglutinantes pueden ser deseables. In algunas formas de realización, las formulación orales son aquellas en las que los ARNds presentados en la invención se administran en combinación con uno o más potenciadores de la penetración de agentes tensioactivos y quelantes. Los tensioactivos adecuados incluyen los ácidos grasos y/o sus esteres y sales, ácidos biliares y/o sus sales. Los ácidos biliares/sales adecuados incluyen el ácido quenodesoxicólico (CDCA) y el ácido ursodesoxiquenoxicólico (UDCA), ácido cólico, ácido dehidrocólico, ácido glucólico, ácido glicodesoxicólico, ácido taurocólico, sodio tauro – 24,25–dihidro–fusidato y sodio glicodihidrofusidato. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido araquidónico, ácido undecanoico, ácido oleico, ácido láurico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido mirístico, ácido palmitito, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido linolénico, dicaprato, tricaprato, monooleina, dilaurina, gliceril 1–monocaprato, 1–dodecilazacicloheptan–2–ona, una acilcarnitina, una acilcolina, o un monoglicérido, un diglicérido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, de sodio. En algunas formas de realización, se utilizan reforzadores de la penetración, por ejemplo, ácidos grasos/sales en

combinación con ácidos/dales biliares. Una combinación dada a título de ejemplo es sal sódica de ácido láurico, ácido capricho y UDCA. Otros reforzadores de la penetración incluyen polioxietilen–9–lauril éter, polioxietilen–20–cetil éter. Los ARNdss presentados en la invención pueden ser entregados oralmente, en forma granular lo que incluye partículas secas rociadas, o en forma de complejos de manera de formar micro o nanopartículas. Los agentes de complexación de ARNds incluyen poliamino ácidos; poliiminas; poliacrilatos; polialquilacrilatos, polioxietanos, polialquilocianoacrilatos; gelatinas cationizadas, albúminas, almidones, acrilatos, polietilenglicoles (PEG) y almidones, polialquilocianoacrilatos; poliiminas derivadas de DEAE, pululanos, celulosas y almidones.

Los agentes de complejización adecuados incluyen quitotosano, N–trimetilquitosano, poli–L–lisina, polihistidina, poliornitina, poliesperminas, protamina, polivinilpiridina, politiodietilaminometiletileno P(TDAE), poliaminoestireno (por ejemplo, p–amino), poli(metilcianoacrilato), poli(etilcianoacrilato), poli(butilcianoacrilato), poli(isobutilcianoacrilato), poli(isohexilcianoacrilato), DEAE–metacrilato, DEAE–hexilacrilato, DEAE–acrilamida, DEAE–albúmina y DEAE–dextrano, polimetilacrilato, polihexilacrilato, poli(ácido láctico D,L), poli(ácido DL–láctico coglicólico (PLGA),

alginato, y polietilenglicol (PEG). Formulaciones orales para ARNdss y su preparación se describen con detalle en la patente US 6.887.906, publicación US. N.º 20030027780, y en la patente US N.º 6.747.014, cada una de las cuales se incorpora en la presente a título de referencia.

Las composiciones y formulaciones para administración parenteral, intraparenquimal (en el cerebro), intratecal, intraventricular o intrahepática pueden incluir soluciones acuosas estériles que también pueden contener tampones, diluyentes y otros aditivos adecuados tales como, sin limitación, potenciadores de la penetración, compuestos portadores y otros vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen sin limitación, soluciones, emulsiones, y formulaciones que contienen liposomas. Estas composiciones pueden ser generadas a partir de una variedad de componentes que incluyen sin limitación líquidos preformados, sólidos autoemulsionantes y semisólidos autoemulsionantes.

Las formulaciones farmacéuticas presentadas en la presente invención, que pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria, se pueden preparar de acuerdo con técnicas convencionales bien conocidas en la industria farmacéutica. Tales técnicas incluyen la etapa de poner en asociación los ingredientes activos con el o los

vehículos farmacéuticos o el o los excipientes. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente los ingredientes activos con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, se da forma al producto.

Las composiciones presentadas en la presente invención pueden formularse en cualquiera de muchas formas de dosificación posibles tales como, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, jarabes líquidos, geles suaves, supositorios y enemas. Las composiciones también pueden formularse en forma de suspensiones en medios acuosos, no acuosos o mixtos. Las suspensiones acuosas pueden contener además sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, los que incluyen por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano. La suspensión también puede contener estabilizantes.

**Formulaciones adicionales**

Emulsiones

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse y formularse como emulsiones. Las emulsiones son típicamente sistemas heterogéneos de un líquido disperso en otro en forma de gotitas con un diámetro por lo general superior a 0,1 µm (Ver, por ejemplo, Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical

Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 199; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245; Block in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 2, p. 335; Higuchi *et al*., in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301). Las emulsiones son a menudo sistemas bifásicos que comprenden dos fases líquidas inmiscibles íntimamente mezcladas y dispersas entre sí. En general, las emulsiones pueden ser de cualquiera variedad de agua en aceite (w/o) o de aceite en agua (o/w). Cuando una fase acuosa se divide finamente en, y se dispersa en forma de gotitas minúsculas en una fase aceitosa a granel, la composición resultante se denomina emulsión de agua en aceite (w/o). Como alternativa, cuando una fase oleosa se divide finamente en y se dispersa en forma de gotitas minúsculas en una fase acuosa a granel, la composición resultante se denomina emulsión de aceite en agua (o/w) emulsión. Las emulsiones pueden contener componentes adicionales además de las fases dispersas, y el fármaco activo que puede estar presente en forma de una solución, ya sea en la fase acuosa, la fase aceitosa o como una fase separada. También puede haber excipientes farmacéuticos tales como emulsionantes, estabilizadores, colorantes y

antioxidantes presentes en las emulsiones, en función de necesidad. Las emulsiones farmacéuticas también pueden ser emulsiones múltiples que están compuestos de más de dos fases tales como, por ejemplo, en el caso de aceite en agua (o/w) o de agua en aceite w/o) y de agua en aceite en agua w/o/w). Tales formulaciones complejas a menudo proveen determinadas ventajas que las emulsiones binarios simples no proveen. Las emulsiones múltiples en las que gotitas de aceite individuales de una emulsión o/w encierran pequeñas gotitas de agua constituyen una emulsión w/o/w. De manera similar, un sistema de gotitas de aceite encerradas en glóbulos de agua estabilizada en una fase oleosa continua provee una emulsión o/w/o.

Las emulsiones se caracterizan por presentar poca o ninguna estabilidad termodinámica. A menudo, la fase dispersa o discontinua de la emulsión está bien dispersa en la fase externa o continua y se mantiene en esta forma mediante medios emulsionantes o la viscosidad de la formulación. Cualquiera de las fases de la emulsión puede ser un semisólido o un sólido, como es el caso de las bases para ungüentos y cremas de estilo emulsión. Otros medios para estabilizar emulsiones implican el uso de emulsionantes que pueden incorporarse en cualquiera de las fases de la emulsión. Los emulsionantes pueden ser clasificados en términos generales en cuatro categorías: tensioactivos sintéticos, emulsionantes de presentación

natural, bases de absorción, y sólidos finamente dispersos (Ver, p*or ejemplo*, Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 199).

Los tensioactivos sintéticos, también conocidos como agentes superficie activos, han encontrado una amplia aplicabilidad en la formulación de emulsiones y han sido objeto de una revisión en la bibliografía técnica (Ver, p*or ejemplo*, Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 285; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volumen 1, p. 199). Los tensioactivos son típicamente anfífilos y comprenden una porción hidrófila y una porción hidrófoba. La relación entre las naturalezas hidrófila e hidrófoba del tensioactivo ha recibido la denominación de equilibrio hidrófilo/lipófilo (HLB, hydrophile/lypophile balance) y es una valiosa herramienta para categorizar y seleccionar tensioactivos en la preparación de formulaciones. Los

tensioactivos pueden clasificarse en diferentes clases en base a la naturaleza del grupo hidrófilo: no iónicos, aniónicos, catiónicos y anfotéricos (ver, por ejemplo, Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 285).

Los emulsionantes de origen natural utilizados en las formulaciones de emulsión incluyen lanolina, cera de abejas, fosfátidos, lecitina y goma arábiga. Las bases de absorción poseen propiedades hidrófilas tales que puedan absorber el agua para formar emulsiones w/o y aún conservan sus consistencias semisólidas, tales como la lanolina anhidra y el petrolato anhidro. Los sólidos finamente divididos también se han empleado como buenos emulsionantes sobre todo en combinación con tensioactivos y en preparaciones viscosas. Estos sólidos inorgánicos incluyen sólidos inorgánicos polares, tales como hidróxidos de metales pesados, arcillas no hinchables tales como la bentonita, atapulgita, hectorita, caolín, montmorillonita, silicato de aluminio coloidal y silicato de aluminio y magnesio coloidal, pigmentos y sólidos no polares tales como el carbono o triestearato de glicerilo.

Una gran variedad de materiales no emulsionantes también están incluidos en formulaciones de emulsiones y contribuyen a las propiedades de las emulsiones. Los mismos incluyen grasas, aceites, ceras, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres grasos, humectantes, coloides hidrófilos, conservantes y antioxidantes. (Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 335; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 199).

Los coloides hidrófilos o hidrocoloides incluyen las gomas de presentación naturales y los polímeros sintéticas tales como los polisacáridos (por ejemplo, goma arábiga, agar, ácido algínico, carragenina, goma de guar, goma de karaya y tragacanto), derivados de celulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa y carboxipropilcelulosa), y polímeros sintéticos (por ejemplo, carbómeros, éteres de celulosa y polímeros carboxivinilo). Estos se dispersan o se hinchan en agua de manera de formar soluciones coloidales que estabilizan las emulsiones formando fuertes películas interfaciales alrededor de las gotitas de fase dispersa y mediante el aumento de la viscosidad de la fase externa. Dado que las emulsiones frecuentemente contienen un número de ingredientes tales como carbohidratos, proteínas, esteroles y fosfátidos que pueden apoyar fácilmente el

desarrollo de microbios, estas formulaciones con frecuencia llevan incorporados agentes conservantes. Los agentes conservantes usados comúnmente en las formulaciones de emulsión incluyen metil parabeno, propil parabeno, sales de amonio cuaternario, cloruro de benzalconio, ésteres de ácido p–hidroxibenzoico, y ácido bórico. Los antioxidantes también se añaden comúnmente a las formulaciones de emulsión para evitar el deterioro de la formulación. Los antioxidantes utilizado puede ser eliminadores de radicales libres, tales como tocoferoles, alquil galatos, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, o agentes de reducción tales como el ácido ascórbico y el metabisulfito de sodio, y agentes sinergistas antioxidantes tales como el ácido cítrico, ácido tartárico, y lecitina.

La aplicación de formulaciones para emulsiones por intermedio de rutas dermatológicas, orales y parenterales, y los métodos para su fabricación han sido objeto de una revisión en la bibliografía técnica (ver por ejemplo, Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger. Las formulaciones para emulsiones destinadas a la entrega oral han sido utilizadas muy ampliamente debido a la facilidad de su formulación, así como también debido a su eficacia desde el punto de vista de la absorción y de la

biodisponibilidad (ver, por ejemplo, Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG.,y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 245; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 199). Los laxantes basados en aceite mineral, las vitaminas solubles en aceite, y las preparaciones nutritivas de elevado contenido de grasa, se encuentran entre los materiales que han sido comúnmente administrados oralmente en forma de emulsiones o/w.

En una forma de realización de la invención, las composiciones de ARNis y ácidos nucleicos se formulan como microemulsiones. Una microemulsión puede definirse como un sistema de agua, aceite y anfífilo que es una solución líquida óptimamente isotrópica y dinámicamente estable (ver, por ejemplo, Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 245). Típicamente, las microemulsiones son sistemas que se preparan empezando por dispersar un aceite en una solución tensioactivo acuosa,

después de lo cual se añade una cantidad suficiente de un cuarto componente, por lo general un alcohol con una longitud de cadena intermedia, de manera de formar un sistema transparente. Por ello también se ha descrito las microemulsiones como dispersiones termodinámicamente estables, isotrópicamente transparentes, de dos líquidos inmiscibles que se estabilizan por películas interfaciales de moléculas superficie activas. Leung y Shah, en: Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, páginas 185–215).

Las microemulsiones se preparan comúnmente mediante una combinación de tres a cinco componentes que incluyen aceite, agua, tensioactivo, cotensioactivo y electrólito. El que la microemulsión sea del tipo de agua en aceite (w/o) o de aceite en agua (o/w) depende de las propiedades del aceite y tensioactivo utilizados y de la estructura y empaque geométrico de las cabezas polares y colas de hidrocarburos de la molécula de tensioactivo. (Schott, in Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271).

El enfoque fenomenológico en el que se utilizan diagramas de fase ha sido estudiado ampliamente y ha permitido obtener un amplio conocimiento para la persona experta en el arte, de cómo formular microemulsiones (ver, Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery

Systems, Allen, LV., Popovich NG., y Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 245; Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger y Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volumen 1, p. 335). En comparación con las emulsiones convencionales, las microemulsiones ofrecen la ventaja de solubilizar fármacos que son insolubles en agua, en una formulación de gotitas termodinámicamente estables que se forman espontáneamente.

Los tensioactivos utilizados en la preparación de microemulsiones incluyen sin limitación, tensioactivos iónicos, tensioactivos no iónicos, Brij 96, polioxietilen oleil éteres, ésteres de ácidos grasos poliglicerol, monolaurato de tetraglicerol (ML310), monooleato de tetraglicerol (MO310), monooleato de hexaglicerol (PO310), pentaoleato de hexaglicerol (PO500), monocaprato de decaglicerol (MCA750), monooleato de decaglicerol (MO750), sequioleato decaglicerol (SO750), decaoleato de decaglicerol (DAO750), solo o en combinación con cotensioactivos. El cotensioactivo, usualmente un alcohol de cadena corta tal como etanol, 1–propanol, sirve para incrementar la fluidez interfacial por el hecho de penetrar en la película de tensioactivo y por lo tanto crear una película desordenada debido al espacio vacío generado entre

las moléculas de tensioactivo. Sin embargo, es posible preparar microemulsiones sin el uso de cotensioactivo es, y los sistemas de microemulsiones autoemulsionantes libres de alcohol son conocidos en la especialidad. Típicamente, la fase acuosa puede ser, sin limitación: agua, una solución acuosa del fármaco, glicerol, PEG300, PEG400, poligliceroles, propilenglicoles, y derivados de etilenglicol. La fase aceitosa puede incluir, sin limitación, materiales tales como Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, esteres de ácidos grasos, mono, di y triglicéridos C8–C12 de cadena mediana, esteres de ácidos grasos glicerilo polioxietilados, alcoholes grasos, glicéridos poliglicolizados, glicéridos C8–C10 poliglicolizados saturados, aceites vegetales y aceites de silicona.

Las microemulsiones son de interés particular desde el punto de vista de la solubilización de los fármacos y de la absorción reforzada de los fármacos. Las microemulsiones (tanto o/w como w/o) han sido propuestos para reforzar la biodisponibilidad oral de los fármacos, lo que incluye los péptidos (véanse, por ejemplo, las patentes de los EE. UU. Nros. 6.191.105, 7.063.860, 7.070.802, 7.157.099; Constantinides *et al*., Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385–1390; Ritschel, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1993, 13, 205). Las microemulsiones permiten obtener ventajas de una mejor solubilización del fármaco,

protección del fármaco contra su hidrólisis enzimática, posible refuerzo de la absorción del fármaco debido a las alteraciones, inducidas por el tensioactivo, en la fluidez y permeabilidad de las membranas, facilidad de penetración, utilización de la administración oral con respecto a la forma de dosificación sólida, mejor potencia clínica, y menor toxicidad (ver, las patentes de los EE. UU. Nros. 6.191.105, 7.063.860, 7.070.802, 7.157.099; Constantinides *et al*., Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385; Ho *et al*., J. Pharm. Sci., 1996, 85, 138–143). Frecuentemente las microemulsiones pueden formarse de manera espontánea cuando se juntan sus componentes a la temperatura ambiente. Esto puede ser particularmente ventajoso cuando se formulen medicamentos termolábiles, péptidos o ARNis. Las microemulsiones también han sido efectivas en el suministro transdérmico de componentes activos tanto en aplicaciones cosméticas como farmacéuticas. Se prevé las composiciones de microemulsiones y formulaciones de la presente invención facilitaran el aumento de la absorción sistémica de ARNis y de ácidos nucleicos desde el tracto gastrointestinal, además de mejorar la captación celular local de los ARNis y de ácidos nucleicos.

Las microemulsiones de la presente invención también pueden contener componentes y aditivos adicionales tales como monoestearato de sorbitano (Grill 3), Labrasol, y potenciadores de la penetración para mejorar las

propiedades de la formulación y para mejorar la reforzar la absorción de los ARNis y ácidos nucleicos de la presente invención. Los potenciadores de la penetración utilizados en las microemulsiones de la presente invención se pueden clasificar como pertenecientes a una de cinco amplias categorías – tensioactivos, ácidos grasos, sales biliares, agentes quelantes, y no tensioactivos no quelantes (Lee et al, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p. 92). Cada una de estas clases ha sido comentada en lo que precede.

Reforzadores de la penetración

En una forma de realización, la presente invención emplea diversos reforzadores de la penetración a efectos de llevar a cabo la entrega eficiente de ácidos nucleicos, en particular ARNis, a la piel de los animales. La mayoría de los fármacos se encuentran presentes en solución tanto en forma ionizada como no ionizada. Sin embargo, usualmente sólo los fármacos solubles en lípidos o los fármacos lipófilos atraviesan fácilmente las membranas de las células. Se ha descubierto que aun los fármacos no lipófilos pueden atravesar las membranas celulares si la membrana a ser atravesada es tratada con un reforzador de la penetración. Además de ayudar en la difusión de los fármacos no lipófilos a través de la membrana de las células, los reforzadores de penetración también refuerzan la permeabilidad de los fármacos lipófilos.

Los reforzadores de la penetración pueden clasificarse como pertenecientes a una de cinco amplias categorías; es decir, tensioactivos, ácidos grasos, sales biliares, agentes quelantes, no tensioactivos no quelantes (ver, por ejemplo, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al*., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p,92). Cada una de las clases de reforzadores de la penetración mencionados se describe en mayor detalle en lo que sigue.

*Tensioactivos:* en relación con la presente invención, los tensioactivos (o “agentes superficie activos”) son entidades químicas que, cuando se los disuelve en una solución acuosa, reducen la tensión superficial de la solución o la tensión interfacial entre la solución acuosa y otro líquido, con el resultado de que la absorción de los ARNis a través de la mucosa se refuerza. Además de las sales biliares y ácidos grasos, estos reforzadores de la penetración incluyen por ejemplo, el lauril sulfato de sodio, polioxietilen–9–lauril éter y polioxietilen–20–cetil éter) (ver, por ejemplo, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al*., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p. 92); y emulsiones perfluoroquimicas, tales como FC–43. Takahashi *et al*., J. Pharm. Pharmacol., 1988, 40, 252).

*Ácidos grasos: d*iversos ácidos grasos y sus derivados que actúan como reforzadores de la penetración incluyen por ejemplo, ácido oleico, ácido láurico, ácido capricho (ácido n–decanoico), ácido mirístico, ácido palmitito, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido linolénico, dicaprato, tricaprato, monoolein (1–monooleoil–rac–glicerol), dilaurina, ácido caprílico, ácido araquidónico, glicerol 1–monocaprato, 1–dodecilazacicloheptan–2–ona, acilcarnitinas, acilcolinas, esteres $C_{1-20}$ alquilo de los mismos (por ejemplo, metilo, isopropilo t –butilo), y sus mono– y di–glicéridos (por ejemplo, oleato, laurato, caprato, miristato, palmitato, estearato, linoleato, *etc*.) (ver, por ejemplo, Touitou, E., *et al*. Enhancement in Drug Delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al*., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p,92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1–33; El Hariri *et al*., J. Pharm. Pharmacol., 1992, 44, 651–654).

*Sales biliares:* el rol fisiológico de la bilis incluye la facilitación de la dispersión y absorción de lípidos y de vitaminas solubles en grasa (ver, por ejemplo, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Brunton, Chapter 38 in: Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., Hardman *et al*. Eds., McGraw–Hill, New York, 1996, pp. 934–935). Diversas sales biliares

naturales, y sus derivados sintéticos, actúan como reforzadores de la penetración. Por lo tanto la expresión “sales biliares” incluye cualquiera de los componentes de presentación natural de la bilis así como también cualquiera de sus derivados sintéticos. Las sales biliares adecuadas incluyen por ejemplo, ácido cólico o su sal sódica farmacéuticamente aceptable, colato de sodio), ácido deshidrocólico (deshidrocolato de sodio), ácido desoxicólico (desoxicolato de sodio), ácido glucólico (glucolato de sodio), ácido glicólico (glicocolato de sodio), ácido glicodesoxicólico (glicodesoxicolato de sodio), ácido taurocólico (taurocolato de sodio), ácido taurodesoxicólico (taurodesoxicolato de sodio), ácido chenodesoxicólico (chenodesoxicolato de sodio), ácido ursodesoxicólico (UDCA), tauro–24,25–dihidro–fusidato de sodio (STDHF), glicodihidrofusidato de sodio y polioxietilen–9–lauril éter (POE) (ver, por ejemplo, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee *et al*., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Swinyard, Chapter 39 In: Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, pages 782–783; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1–33; Yamamoto *et al*., J. Pharm. Exp.

Ther., 1992, 263, 25; Yamashita *et al*., J. Pharm. Sci., 1990, 79, 579–583).

*Agentes quelantes:* los agentes quelantes, tal como se los utiliza en conexión con la presente invención, puede definirse como compuestos que remueven los iones metálicos de la solución por el hecho de formar complejos con los mismos, siendo el resultado que se refuerza La absorción de los ARNis a través de la mucosa. Con respecto a su utilización como reforzadores de la penetración en la presente invención, los agentes quelantes tienen la ventaja adicional de también de servir como inhibidores de DNasa, ya que la mayoría de la s ADN nucleasas requiere un ion metal bivalente para catálisis, por lo que están inhibido por los agentes quelantes (Jarrett, J. Chromatogr., 1993, 618, 315–339). Los agentes quelantes adecuados incluyen sin limitación el EDTA (etilen diamina tetra acetato disódico, ácido cítrico, los salicilatos (por ejemplo, el salicilato de sodio, 5–metoxisalicilato y homovalinato), los derivados N–acilo de colageno, los derivados laureth–9 y N–amino acilo de las beta–dicetonas (enaminas) (ver, por ejemplo, Katdare, A. *et al*., Excipient development for pharmaceutical, biotechnology and drug delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee *et al*., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1–33; Buur *et al*., J. Control Rel., 1990, 14, 43–51).

*No tensioactivos no quelantes: t*al como se definen en la presente, los compuestos reforzadores de la penetración no tensioactivos no quelantes puede definirse como compuestos que demuestran una actividad insignificante como agentes quelantes o como tensioactivos, pero que sin embargo refuerzan la absorción de los ARNis a través de la mucosa alimentaria (ver, por ejemplo, Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1–33). Esta clase de reforzadores de la penetración incluye por ejemplo, las ureas cíclicas no saturadas, los derivados 1–alquilo– y –alquenilazaciclo–alcanona (Lee *et al*., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92); y los agentes antiinflamatorios no esteroides tales como diclofenac sodio, indometacina y fenilbutazona (Yamashita *et al*., J. Pharm. Pharmacol., 1987, 39, 621–626).

Los agentes que refuerzan la absorción de los ARNis a nivel celular, también pueden ser añadidos a las composiciones farmacéuticas y otras de la presente invención, por ejemplo, los lípidos catiónicos, tales como la lipofectina (Junichi *et al*, patente U.S. N.º 5.705.188), los derivados catiónicos de glicerol, y las moléculas policatiónicas, tales como la polilisina (Lollo *et al*., Solicitud PCT WO 97/30731), también se conocen por reforzar la absorción celular de ARNdss. Los ejemplos de reactivos de transfección disponibles en el comercio incluyen por

ejemplo, Lipofectamine™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine 2000™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), 293fectin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Cellfectin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), DMRIE–C™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), FreeStyle™ MAX (Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine™ 2000 CD (Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), RNAiMAX (Invitrogen; Carlsbad, CA), Oligofectamine™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Optifect™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), X–tremeGENE Q2 Transfection Reagent (Roche; Grenzacherstrasse, Suiza), DOTAP Liposomal Transfection Reagent (Grenzacherstrasse, Suizad), DOSPER Liposomal Transfection Reagent (Grenzacherstrasse, Suiza), o Fugene (Grenzacherstrasse, Suiza), Transfectam® Reagent (Promega; Madison, WI), TransFast™ Transfection Reagent (Promega; Madison, WI), Tfx™–20 Reagent (Promega; Madison, WI), Tfx™–50 Reagent (Promega; Madison, WI), DreamFect™ (OZ Biosciences; Marseille, France), EcoTransfect (OZ Biosciences; Marseille, Francia), TransPass$^{a}$ D1 Transfection Reagent (New England Biolabs; Ipswich, MA, EE. UU.), LyoVec™/LipoGen™ (Invivogen; San Diego, CA, EE.UU), PerFectin Transfection Reagent (Genlantis; San Diego, CA, EE. UU.), NeuroPORTER Transfection Reagent (Genlantis; San Diego, CA, EE. UU.), GenePORTER Transfection reagent (Genlantis; San Diego, CA, EE. UU.), GenePORTER 2 Transfection reagent (Genlantis; San Diego, CA, EE. UU.), Reactivo de Transfección (Genlantis; San Diego, CA, EE.

UU.), BaculoPORTER Transfection Reagent (Genlantis; San Diego, CA, EE. UU.), TroganPORTER™ transfection Reagent (Genlantis; San Diego, CA, EE. UU.), RiboFect (Bioline; Taunton, MA, EE. UU.), PlasFect (Bioline; Taunton, MA, EE. UU.), UniFECTOR (B–Bridge International; Mountain View, CA, EE. UU.), SureFECTOR (B–Bridge International; Mountain View, CA, EE. UU.), o HiFect™ (B–Bridge International, Mountain View, CA, EE. UU.), entre otros.

Pueden utilizarse otros agentes para reforzar la penetración de los ácidos nucleicos administrados, lo que incluye los glicoles tales como el etilenglicol y el propilenglicol, los pirroles tales como el 2–pirrol, las azonas y los terpenos tales como limoneno y mentona.

Portadores

Determinadas composiciones de la presente invención también llevan incluidos compuestos portadores en la formulación. Tal como se la utiliza la presente, la expresión “compuesto portador” o “portador” puede referirse a un ácido nucleico, o análogo del mismo, que es inerte (es decir, que de por si no tiene actividad biológica) pero que es reconocido como un ácido nucleico mediante procesos in vivo que reducen la biodisponibilidad de un ácido nucleico que tiene actividad biológica por el hecho de por ejemplo, degradar el ácido nucleico biológicamente activo o promover su remoción de la circulación. La coadministración de un ácido nucleico y de un compuesto portador, típicamente con

un exceso de la sustancia mencionada en último término, puede resultar en una reducción sustancial de la cantidad de ácido nucleico recuperado en el hígado, riñones u otros depósitos extracirculatorios, presumiblemente debido a la competencia entre el compuesto portador y el ácido nucleico por un receptor en común. Por ejemplo, la recuperación de un ARNi parcialmente fosforilado en el tejido hepático puede reducirse cuando se coadministra con ácido poliinosínico, sulfato de dextrano, ácido policídico o ácido 4–acetamido–4’isotiociano–stilbene–2,2’–disulfónico (Miyao *et al*., el ARNds Res. Dev., 1995, 5, 115–121; Takakura *et al*., el ARNds & Nucl. Acid Drug Dev., 1996, 6, 177–183.

Excipientes

A diferencia de un compuesto portador, la expresión “portador farmacológico” o “excipiente” se refiere a un solvente farmacéuticamente aceptable, agente de suspensión o cualquier otro vehículo farmacológicamente inerte para entregar uno o más ácido nucleicos a un animal. El recipiente puede ser líquido o sólido y se selecciona teniendo presente la manera planificada de su administración, de manera de proveer la masa, consistencia, etc., deseados, cuando se lo combina con un ácido nucleico y los otros componentes de una composición farmacéuticamente dada. Los portadores farmacéuticos incluyen sin limitación agente ligantes (por ejemplo,

almidón de maíz pregelatinizado, polivivil pirrolidona o hidróxi propiul metilcelulosa, etc.); rellenos (por ejemplo, lactosa y otros azúcares, celulosa micro cristalina, pectina, gelatina, sulfato de calcio, etilcelulosa, poliacrilatos o hidrógeno fosfato de calcio, etc.); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice, dióxido de silicio coloidal, ácido esteárico, estearatos metálicos, aceites vegetales hidrogenados, almidón de maíz, polietilenglicoles, benzoato de sodio, acetato de sodio, etc.); agentes desintegrantes (por ejemplo, almidón, glicolato almidón de sodio, etc.); y agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio, etc.).

Los excipientes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración no parenteral que no reaccionen de manera perjudicial con los ácidos nucleicos, también pueden utilizarse para formular las composiciones de la presente invención. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen sin limitación: agua, soluciones salinas, alcoholes, polilenglicoles, gelatina, lactosa, amilasa, estearato de magnesio, talco, ácido silicio, parafina viscosa hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, y similares.

Las formulaciones para la administración tópica de ácidos nucleicos pueden incluir soluciones acuosas

estériles y no estériles, soluciones no acuosas en solventes comunes tales como alcoholes, o soluciones de los ácidos nucleicos en bases líquidas o de aceite sólidas. Las soluciones pueden también contener tamponantes, diluyentes y otros aditivos adecuados. Pueden utilizarse los excipientes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración no parenteral que no reaccionen de manera perjudicial con los ácidos nucleicos.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen sin limitación: agua, soluciones salinas, alcohol, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilasa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidróximetilcelulosa, polivinilpirroplidona, y similares.

Otros componentes

Las composiciones de la presente invención pueden adicionalmente contener otros componentes adjuntos convencionalmente encontrados en composiciones farmacéuticas, con sus niveles de uso establecidos en la técnica. Por lo tanto, por ejemplo, las composiciones pueden contener materiales farmacéuticamente activos adicionales compatibles tales como por ejemplo, contra prurito, astringentes, anestésicos locales o agentes antiinflamatorios, o pueden contener materiales adicionales útiles en la formulación física de diversas formas de dosificación de las composiciones de la presente invención,

tales como tintes, agentes saborizantes, agentes conservadores, antioxidantes, opacificantes, agentes de espesamiento y estabilizantes. Sin embargo, dichos materiales, si se los añade no deberían interferir indebidamente con las actividades biológicas de los componentes de las composiciones de la presente invención. Las formulaciones pueden ser esterilizadas y si se desea se las mezcla con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, agentes de conservación, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir sobre la presión osmótica, tampones, colorantes, saborizantes y/o sustancias aromáticas y similares que no interactúen de manera desfavorable con el o los ácidos nucleicos de la formulación.

Las suspensiones acuosas pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión y que incluyen por ejemplo, carboxi metil celulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano. La suspensión puede también contener estabilizantes.

En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas presentadas en la invención incluyen: (a) uno o más compuestos ARNi ; y (b) uno o más agentes biológicos que funcionan mediante un mecanismo no ARNi. Los ejemplos de tales agentes biológicos incluyen agentes que interfieren con una interacción de ALAS1 y por lo menos un compañero de reacción que liga ALAS1.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales compuestos puede determinarse mediante procedimientos farmacéuticos en cultivos celulares o mediante animales experimentales, por ejemplo, para determinar LD50 (la dosis letal para el 50% de la población) y ED50 (la dosis terapéuticamente efectiva para e3l 50% de la población). La relación de la dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el llamado índice terapéutico, y se lo puede expresar como la relación LD50/ED50. Los compuestos que presentan elevados índices terapéuticos son típicos.

Los datos obtenidos de los ensayos en cultivos celulares y de estudios en animales pueden utilizarse para formular un intervalo de dosificación para su uso en seres humanos. La dosificación de las composiciones presentadas en la invención se encuentra por lo general dentro de un intervalo de concentraciones de circulación que incluyen el ED50 con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo en función de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto utilizado en un método presentado en la invención, es posible estimar la dosis terapéuticamente efectiva inicialmente a partir de los ensayos en los cultivos. Es posible formular una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentraciones del plasma circulante para el compuesto o, cuando sea adecuado, del producto polipéptido de una

secuencia objetivo (por ejemplo, para lograr una concentración disminuida del polipéptido) que incluye el EC50 (es decir, la concentración del compuesto de ensayo que permite obtener una inhibición semimáxima de los síntomas) determinado en un cultivo de células. Puede utilizarse dicha información para determinar con mayor exactitud las dosis útiles en seres humanos. Los niveles del plasma pueden medirse por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alta performance.

Además de su administración, tal como se expuso en lo que precede, los ARNis presentados en la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes conocidos que son efectivos en el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con la expresión de ALAS1. Cualquiera sea el caso, el médico a cargo puede ajustar la cantidad y sincronización de la administración del ARNi sobre la base de los resultados observados mediante mediciones estándar de eficacia conocidos en la técnica o descritos en la presente.

**Métodos para tratar enfermedades relacionadas con la expresión de un gen ALAS1**

La invención se refiere en particular al uso de un ARNi que apunte a ALAS1 a efectos de inhibir la expresión y/o para tratar una enfermedad, trastorno o proceso patológico que esté relacionado con la expresión de ALAS1.

Tal como se las utiliza en la presente, las expresiones “un trastorno relacionado con la expresión de ALAS1”, una “enfermedad relacionada con la expresión de ALAS1”, un “proceso patológico relacionado con expresión de ALAS1”, o similares, incluyen cualquier condición, trastorno o enfermedad en los que se altere la expresión de ALAS1 (por ejemplo, se eleva), se altere el nivel de una o más porfirinas (por ejemplo, se eleva), se altere el nivel o la actividad de uno o más enzimas en la ruta biosintética de hemo (ruta de porfirina), u otros mecanismos que conduzcan a cambios patológicos en el trayecto en la ruta biosintética del hemo. Por ejemplo, puede utilizarse un ARNi que apunte a un gen ALAS1, o una de sus combinaciones, para el trot de condiciones en las que los niveles de porfirina o de un precursor de porfirina (por ejemplo, ALA o PBG) son elevados ((por ejemplo, determinadas porfirias), o condiciones en las que hay defectos en las enzimas de la ruta biosintética de hemo (por ejemplo, determinadas porfirias). Los trastornos relacionados con la expresión de ALAS1 incluyen, por ejemplo, la anemia sideroblástica relacionada con X (XLSA), la porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa (porfiria de Doss), la porfirina intermitente aguda (AIP), la porfiriana eritropoyética congénita, la porfiria cutánea tarda , la coproporfiria hereditaria (coporporfiria), la porfiriana variegada, la

protoporfiria eritropoyética (EPP), y la eritroporfiria transitoria de la infancia .

Tal como se lo utiliza en el presente, el término “sujeto “a ser tratado de acuerdo con los métodos descritos en la presente, incluye un animal humano o no humano, por ejemplo, un mamífero. El mamífero puede ser por ejemplo, un roedor (una rata o ratón) o un primate (por ejemplo, un mono). En algunas formas de realización el sujeto es un ser humano.

En algunas formas de realización, el sujeto está sufriendo de un trastorno relacionado con la expresión de ALAS1 (por ejemplo, se le ha diagnosticado una porfiria o ha sufrido uno o más síntomas de porfiria y es un portador de una mutación asociada con porfiria) o se halla en el riesgo de desarrollar un trastorno relacionado con la expresión de ALAS1 (por ejemplo, un sujeto con una historia familiar del porfiria, o un sujeto que es portador de una mutación genética asociada con porfiria).

Las clasificaciones de las porfirias, inclusive las porfirias hepáticas agudas, han sido descritas por ejemplo, en Balwani, M. & Desnick, R.J., *Blood*, 120(23), publicado on line como Blood First Edition paper, July 12, 102; DOI 10,1182/blood–2012–05–423186. Tal como se describe en Balwain & Desnick, la porfiriana intermitente aguda (AIP), la coproporfiria hereditaria (HCP), la porfiria variegada a (VP) son porfirias auto somáticas dominantes y la

porfiriana por deficiencia de ALA deshidratasa (ADP) es autosómica recesiva. En casos raros, AIP, HCP, y VP se presentan como formas dominantes homocigotos. Además, existe una forma recesiva homocigoto recesiva rara de porfiria cutánea tarda (PCT), que es la porfiriana cutánea hepática simple, y que también se conoce como porfiriana hepatoeritropoyética. Los rasgos clínicos y de laboratorio de estas poesías se describen en la siguiente Tabla 11.

Tabla 11: Porfirias hepáticas humanas: características clínicas y de laboratorio

| Porfiria | Enzima deficiente | Herencia | Síntomas principales NV o CP | Actividad enzimática, % del normal | Aumentos de precursores de porfirina y/o porfirinas* Eritrocitos | | Orina Heces |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Porfirias hepáticas agudas | | | | | | | |
| ADP | ALA–deshidratasa | AR | NV | ~5 | Zn–protoporfirina | ALA, coproporfirina III | _ |
| AIP | HMB–sintasa | AD | NV | ~50 | _ | ALA, PBG, uroporfirina | _ |
| HCP | COPRO– | AD | NV y CP | ~50 | _ | ALA, | coprop |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | oxidasa | | | | | PBG, coproporfirina III | orfirina III |
| VP | PROTO–oxidasa | AD | NV y CP | ~50 | _ | ALA, PBG coproporfirina III | coproporfirina III, protoporfirina |
| Porfirias cutáneas hepáticas | | | | | | | |
| PCT | URO–decarboxiilasa | Esporádica o AD | CP | <20 | _ | uroporfirina, 7–carboxilato porfirina | uroporfirina, 7–carboxilato porfirina |

AR indica autosómica recesiva; AD, autosómica dominante; NV, neurovisceral; CP, fotosensibilidad cutánea; y –, no aplicable.

*Aumentos que pueden ser importantes para el diagnóstico.

En algunas formas de realización, el sujeto tiene, o está en riesgo de desarrollar, una porfiria, por ejemplo,

una porfiria hepática, por ejemplo, AIP, HCP, VP, ADP, o una porfiria hepatoeritropoyética.

En algunas formas de realización, la porfiria es una porfiria hepática aguda, por ejemplo, una porfiria hepática aguda seleccionada entre porfiria intermitente aguda (AIP), coproporfiria hereditaria (HCP), porfiria variegata (VP) y porfiria por deficiencia de ALA–deshidratasa (ADP).

En algunas formas de realización, la porfiria es una porfiria dual, por ejemplo, por lo menos dos porfirias. En algunas formas de realización, la porfiria dual comprende dos o más porfirias seleccionadas entre porfiria intermitente aguda (AIP) coproporfiria hereditaria (HCP), porfiria variegata (VP), y porfiria por deficiencia de ALA–deshidratasa (ADP).

En algunas formas de realización, la porfiria es un porfiria hepática dominante homocigota (por ejemplo, AIP, HCP o VP dominante homocigota) o porfiria hepatoeritropoyética, En algunas formas de realización, la porfiria es AIP, HCP, VP o porfiria hepatoeritropoyética, o una combinación de éstas (por ejemplo, una porfiria dual). En formas de realización, la AIP, HCP o VP es o bien dominante heterocigota o dominante homocigota.

En formas de realización, el sujeto tiene, o se encuentra en riesgo de desarrollar, una porfiria, por ejemplo, ADP, y muestra un nivel elevado (por ejemplo, un nivel urinario elevado) de ALA y/o coproporfirina III. En

formas de realización, el sujeto tiene, o se encuentra en riesgo de desarrollar, una porfiria, por ejemplo, ADP, y muestra un nivel elevado de protoporfirina zinc eritrocitaria.

En formas de realización, el sujeto tiene, o se encuentra en riesgo de desarrollar, una porfiria, por ejemplo, AIP, y muestra un nivel elevado (por ejemplo, un nivel urinario elevado) de ALA, PBG y/o uroporfirina.

En formas de realización, el sujeto tiene, o se encuentra en riesgo de desarrollar, una porfiria, por ejemplo, HCP, y muestra un nivel elevado (por ejemplo, un nivel urinario elevado) de ALA, PBG, y/o coproporfirina III. En formas de realización, el sujeto tiene, o se encuentra en riesgo de desarrollar, una porfiria, por ejemplo, HCP, y muestra un nivel elevado (por ejemplo, un nivel elevado en las heces) de coproporfirina III.

En formas de realización, el sujeto tiene, o se encuentra en riesgo de desarrollar, una porfiria, por ejemplo, VP, y muestra un nivel elevado (por ejemplo, un nivel urinario elevado) de ALA, PBG, y/o coproporfirina III.

En formas de realización, el sujeto tiene, o se encuentra en riesgo de desarrollar, una porfiria, por ejemplo, HCP, y muestra un nivel elevado (por ejemplo, un nivel elevado en las heces) de coproporfirina III y/o protoporfirina.

En formas de realización, el sujeto tiene, o se encuentra en riesgo de desarrollar, una porfiria, por ejemplo, PCT, (por ejemplo,porfiria hepatoeritropoyética) y muestra un nivel elevado (por ejemplo, un nivel urinario elevado) de uroporfirina y/o 7–carboxilato porfirina. En formas de realización, el sujeto tiene, o se encuentra en riesgo de desarrollar, una porfiria, por ejemplo, PCT, (por ejemplo, porfiria hepatoeritropoyética) y muestra un nivel elevado (por ejemplo, un nivel elevado en las heces) de uroporfirina y/o 7–carboxilato porfirina.

Una mutación asociada con la porfiria incluye cualquier mutación en un gen que codifica una enzima en la vía de biosíntesis de hemo (vía de la porfirina) o un gen que altera la expresión de un gen en la vía de biosíntesis de hemo. En muchas formas de realización, el sujeto tiene una o más mutaciones en una enzima de la vía de las porfirinas (por ejemplo, una mutación en la ALA deshidratasa o la PBG desaminasa). En algunas formas de realización, el sujeto padece una porfiria aguda (por ejemplo, AIP, porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa).

En algunos casos, los pacientes con una porfiria hepática aguda (por ejemplo, AIP), o pacientes que tienen mutaciones asociadas con una porfiria hepática aguda (por ejemplo, AIP) pero que son asintomáticos, tienen niveles elevados de ALA y/o PBG en comparación con individuos

sanos. Ver, por ejemplo, Floderus, Y. et al., Clinical Chemistry, 52(4): 701–707, 2006; Sardh et al., Clinical Pharmacokinetics, 46(4): 335–349, 2007. En tales casos, el nivel de ALA y/o PBG puede ser elevado aun cuando el paciente no tenga, o nunca haya tenido, un ataque. En algunos de tales casos, el paciente es por lo demás completamente asintomático. En algunos de tales casos, el paciente presenta dolor, por ejemplo, dolor neuropático, el que puede ser un dolor crónico (por ejemplo, dolor neuropático crónico). En algunos casos, el paciente tiene una neuropatía. En algunos casos, el paciente tiene una neuropatía progresiva.

En algunas formas de realización, el sujeto a ser tratado de acuerdo con los métodos descriptos en la presente tiene un nivel elevado de una porfirina o un precursor de una porfirina, por ejemplo, ALA y/o PBG. Los niveles de una porfirina o un precursor de una porfirina pueden ser evaluados usando los métodos conocidos en el arte o los métodos descriptos en la presente. Por ejemplo, los métodos para evaluar los niveles de ALA y PBG en orina y plasma, así como también los niveles de porfirina en orina y plasma, se divulgan en Floderus, Y. et al, Clinical Chemistry, 52(4): 701–707, 2006; y Sardh et al., Clinical Pharmacokinetics, 46(4): 335–349, 2007, cuyo contenido completo se incorpora de este modo en su totalidad.

En algunas formas de realización, el sujeto es un

modelo animal de una porfiria, por ejemplo, un modelo de ratón de una porfiria (por ejemplo, un ratón mutante como se describe en Lindberg et al. Nature Genetics, 12: 195–199, 1996). En algunas formas de realización, el sujeto es un ser humano, por ejemplo, un ser humano que tiene, o se encuentra en riesgo de desarrollar, una porfiria, como se describe en la presente. En algunas formas de realización, el sujeto no tiene un ataque agudo de porfiria. En algunas formas de realización, el sujeto nunca tuvo un ataque. En algunas formas de realización, el paciente padece de dolor crónico. En algunas formas de realización, el paciente tiene daño del sistema nervioso. En formas de realización, el sujeto tiene cambios en EMG y/o cambios en la velocidad de la conducción nerviosa. En algunas formas de realización, el sujeto es asintomático. En algunas formas de realización, el sujeto se encuentra en riesgo de desarrollar una porfiria (por ejemplo, tiene una mutación génica asociada con una porfiria) y es asintomático. En algunas formas de realización, el sujeto tuvo previamente un ataque agudo pero se encuentra asintomático en el momento del tratamiento.

En algunas formas de realización, el sujeto se encuentra en riesgo de desarrollar una porfiria y es tratado profilácticamente para evitar el desarrollo de una porfiria. En algunas formas de realización el sujeto tiene un nivel elevado de una porfirina o un precursor de una

porfirina, por ejemplo, ALA y/o PBG. En algunas formas de realización, el tratamiento profiláctico comienza en la pubertad. En algunas formas de realización el tratamiento disminuye el nivel (por ejemplo, el nivel plasmático o el nivel urinario) de una porfirina o de un precursor de una porfirina, por ejemplo, ALA y/o PBG. En algunas formas de realización, el tratamiento evita el desarrollo de un nivel elevado de una porfirina o de un precursor de una porfirina, por ejemplo, ALA y/o PBG. En algunas formas de realización, el tratamiento evita el desarrollo de, o disminuye la frecuencia o la severidad de, un síntoma asociado con una porfiria, por ejemplo, dolor o daño en el sistema nervioso.

En algunas formas de realización, el nivel de una porfirina o un precursor de una porfirina, por ejemplo, ALA o PBG, es elevada, por ejemplo, en una muestra de plasma u orina del sujeto. En algunas formas de realización, el nivel de una porfirina o de un precursor de porfirina, por ejemplo, ALA o PBG, en el sujeto es evaluado en base al nivel absoluto de la porfirina o del precursor de porfirina, por ejemplo, ALA o PBG en una muestra del sujeto. En algunas formas de realización, el nivel de una porfirina o de un precursor de porfirina, por ejemplo, ALA o PBG, en el sujeto es evaluado en base al nivel relativo de la porfirina o del precursor de porfirina, por ejemplo, ALA o PBG, en una muestra del sujeto. En algunas formas de

realización, el nivel relativo es relativo al nivel de otra proteína o de un compuesto, por ejemplo, el nivel de creatinina, en una muestra del sujeto. En algunas formas de realización, la muestra es una muestra de orina. En algunas formas de realización, la muestra es una muestra de plasma. En algunas formas de realización, la muestra es una muestra de heces.

Un nivel elevado de una porfirina o de un precursor de porfirina, por ejemplo, ALA y/o PBG, puede ser establecido, por ejemplo, mostrando que el sujeto tiene un nivel de una porfirina o de un precursor de porfirina, por ejemplo, ALA y/o PBG (por ejemplo, un nivel plasmático o un nivel urinario de ALA y/o PBG) que es mayor que es mayor que, o mayor que o igual a, un valor de referencia. Un médico experto en el tratamiento de porfirias sería capaz de determinar si el nivel de una porfirina o de un precursor de porfirina, (por ejemplo, ALA y/o PBG) es elevado, por ejemplo, para el propósito de diagnostica una porfiria o para determinar si un sujeto se encuentra en riesgo de desarrollar una porfiria, por ejemplo, un sujeto puede estar predispuesto a un ataque agudo o a una patología asociada con una porfiria, tal como, por ejemplo, dolor crónico (por ejemplo, dolor neuropático) y neuropatía (por ejemplo, neuropatía progresiva).

Como se usa en la presente, un “valor de referencia” se refiere a un valor del sujeto cuando el sujeto no se

encuentra en un estado de enfermedad, o un valor de un sujeto normal o sano, o un valor de una muestra o población de referencia, por ejemplo, un grupo de sujetos normales o sanos (por ejemplo, un grupo de sujetos que no tiene una mutación asociada con una porfiria y/o un grupo de sujetos que no padece síntomas asociados con una porfiria).

En algunas formas de realización, el valor de referencia es un nivel de preenfermedad en el mismo individuo. En algunas formas de realización, el valor de referencia es un nivel en una muestra o población de referencia. En algunas formas de realización, el valor de referencia es la media o el valor medio en una muestra o población de referencia. En algunas formas de realización, el valor de referencia es el valor que está dos desviaciones estándar por encima de la media en una muestra o población de referencia. En algunas formas de realización, el valor de referencia es el valor que está 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5 o 5 desviaciones estándar por encima de la media en una muestra o población de referencia.

En algunas formas de realización, en donde el sujeto tiene un nivel elevado de una porfirina o de un precursor de porfirina, por ejemplo, ALA y/o PBG, el sujeto tiene un nivel de ALA y/o PBG que es por lo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90% mayor que un valor de referencia. En algunas formas de realización, el sujeto tiene un nivel de una porfirina o de un precursor de

porfirina, por ejemplo, ALA y/o PBG, es decir, por lo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces mayor que un valor de referencia.

En algunas formas de realización, el valor de referencia es un límite de referencia superior. Como se usa en la presente, un “límite de referencia superior” se refiere a un nivel que es el límite superior del intervalo de confianza de 95% para una muestra o población de referencia, por ejemplo, un grupo de individuos normales (por ejemplo, tipo natural) o sanos, por ejemplo, individuos que no tienen una mutación genética asociada con una porfiria y/o individuos que no padecen de una porfiria. Por consiguiente, un límite de referencia menor se refiere a un nivel que es el límite inferior del mismo intervalo de confianza de 95%.

En algunas formas de realización en donde el sujeto tiene un nivel elevado, por ejemplo, un nivel plasmático o un nivel urinario, de una porfirina o de un precursor de porfirina, por ejemplo, ALA o PBG, el nivel es mayor que, o igual a, 2 veces, 3 veces, 4 veces, o 5 veces el de un valor de referencia, por ejemplo, un límite de referencia superior. En algunas formas de realización, el sujeto tiene un nivel urinario de una porfirina o de un precursor de porfirina, por ejemplo, ALA o PBG, que es mayor que 4 veces el de un límite de referencia superior.

En algunas formas de realización, el valor de

referencia es un valor provisto en Floderus, Y. et al, Clinical Chemistry, 52(4): 701–707, 2006 o Sardh et al., Clinical Pharmacokinetics, 46(4): 335–349, 2007. En algunas formas de realización, el valor de referencia es un valor provisto en la Tabla 1 de Sardh et al.

En algunas formas de realización, el sujeto es un ser humano y tiene un nivel urinario de PBG que es mayor que, o igual a, 4,8 mmol/moles de creatinina. En algunas formas de realización, el sujeto es un ser humano y tiene un nivel urinario de PBG que es mayor que, o mayor que o igual a, aprox. 3, 4, 5, 6, 7 o 8 mmol/moles de creatinina.

En formas de realización, el valor de referencia para PBG plasmática es de 0,12 µmol/L. En formas de realización, el sujeto es un ser humano y tiene un nivel de PBG plasmático que es mayor que, o mayor que o igual a, 0,10 µmol/L, 0,12 µmol/L, 0,24 µmol/L, 0,36 µmol/L, 0,48 µmol/L o 0,60 µmol/L. En formas de realización, el sujeto es un ser humano y tiene un nivel plasmático de PBG que es mayor que, o mayor que o igual a, 0,48 µmol/L.

En formas de realización, el valor de referencia para PBG urinaria es de 1,2 mmol/moles de creatinina. En formas de realización, el sujeto es un ser humano y tiene un nivel de PBG urinario que es mayor que, o mayor que o igual a, 1,0 mmol/moles de creatinina, 1,2 mmol/moles de creatinina, 2,4 mmol/moles de creatinina, 3,6 mmol/moles de creatinina, 4,8 mmol/moles de creatinina, o 6,0 mmol/moles de

creatinina. En formas de realización, el sujeto es un ser humano y tiene un nivel urinario de PBG que es mayor que, o mayor que o igual a, 4,8 mmol/moles de creatinina.

En formas de realización, el valor de referencia para ALA plasmática es 0,12 µmol/L. En formas de realización, el sujeto es un ser humano y tiene un nivel plasmático de ALA que es mayor que, o mayor que o igual a, 0,10 µmol/L, 0,12 µmol/L, 0,24 µmol/L, 0,,36 µmol/L, 0,48 µmol/L ó 0,60 µmol/L. En formas de realización, el sujeto es un ser humano y tiene un nivel plasmático ALA que es mayor que, o mayor que o igual a 0,48 µmol/L.

En formas de realización, el valor de referencia para ALA urinaria es de 3,1 mmol/moles de creatinina. En formas de realización, el sujeto es un ser humano y tiene un nivel de ALA urinario que es mayor que, o mayor que o igual a, 2,5 mmol/moles de creatinina, 3,1 mmol/moles de creatinina, 6,2 mmol/moles de creatinina, 9,3 mmol/moles de creatinina, 12,4 mmol/moles de creatinina, o 15,5 mmol/moles de creatinina.

En formas de realización, el valor de referencia para la porfirina plasmática es de 10 nmol/L. En formas de realización, el sujeto es un ser humano y tiene un nivel de porfirina plasmático que es mayor que, o mayor que o igual a, 10 nmol/L. En formas de realización, el sujeto es un ser humano y tiene un nivel de porfirina plasmático que es mayor que, o mayor que o igual a, 8, 10, 15, 20, 25, 30,

35, 40, 45 o 50 nmol/L. El sujeto es un ser humano y tiene un nivel de porfirina plasmático que es mayor que, o mayor que o igual a 40 nmol/L. En formas de realización, el valor de referencia para la porfirina urinaria es de 25 µmol/moles de creatinina. En formas de realización, el sujeto es un ser humano y tiene un nivel de porfirina urinario que es mayor que, o mayor que o igual a, 25 µmol/moles de creatinina. En formas de realización, el sujeto es un ser humano y tiene un nivel de porfirina urinario que es mayor que, o igual a, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 o 80 µmol/moles de creatinina.

En algunas formas de realización, el sujeto tiene un nivel, por ejemplo, un nivel plasmático o un nivel urinario, de una porfirina o de un precursor de porfirina, por ejemplo, ALA o PBG, que es mayor que el de 99% de los individuos en la muestra de individuos sanos.

En algunas formas de realización, el sujeto tiene un nivel, por ejemplo, un nivel plasmático o un nivel urinario, de ALA o PBG que es mayor que dos desviaciones estándar por encima del nivel medio en una muestra de individuos sanos.

En algunas formas de realización, el sujeto tiene un nivel urinario de ALA que es 1,6 o más veces el del nivel medio en un sujeto normal (por ejemplo, un sujeto que no tiene una mutación asociada con una porfiria). En algunas formas de realización, el sujeto tiene un nivel plasmático

de ALA que es 2 ó 3 veces el del nivel medio en un sujeto normal. En algunas formas de realización, el sujeto tiene un nivel urinario de PBG que es cuatro o más veces el del nivel medio en un sujeto normal. En algunas formas de realización, el sujeto tiene un nivel plasmático de PBG que es cuatro o más veces el del nivel medio en un sujeto normal.

En algunas formas de realización, el método es efectivo para disminuir el nivel de una porfirina o de un precursor de porfirina, por ejemplo, ALA y/o PBG. En formas de realización, el método es efectivo para producir una reducción predeterminada en el nivel elevado de la porfirina o del precursor de porfirina, por ejemplo, ALA o PBG. En algunas formas de realización, la reducción predeterminada es una disminución de por lo menos 10%, 20%, 30%, 40% o 50%. En algunas formas de realización, la reducción predeterminada es una reducción que es efectiva para prevenir o mejorar síntomas, por ejemplo, dolor o ataques recurrentes.

En algunas formas de realización, la reducción predeterminada es una reducción que es por lo menos 1, 2, 3, o más desviaciones estándar, en donde la desviación estándar es determinada en base a los valores de una muestra de referencia, por ejemplo, una muestra de referencia como se describe en la presente.

En algunas formas de realización, la reducción

predeterminada es una reducción que lleva el nivel de la porfirina o del precursor de porfirina a un nivel que es menor que, o a un nivel que es menor que o igual a, un valor de referencia (por ejemplo, un valor de referencia como se describe en la presente).

En algunas formas de realización, el sujeto a ser tratado de acuerdo con los métodos descriptos padece de dolor, por ejemplo, dolor crónico. En algunas formas de realización, el sujeto tiene, o se encuentra en riesgo de desarrollar, una porfiria, por ejemplo, una porfiria hepática aguda, por ejemplo, AIP. En formas de realización, el método es efectivo para tratar el dolor, por ejemplo, reduciendo la severidad del dolor o curando el dolor. En formas de realización, el método es efectivo para disminuir o evitar el daño de los nervios.

En algunas formas de realización, el sujeto a ser tratado de acuerdo con los métodos descriptos en la presente:

(a) tiene un nivel elevado de ALA y/o PBG y (b) padece de dolor, por ejemplo, dolor crónico. En formas de realización, el método es efectivo para disminuir un nivel elevado de ALA y/o PBG y/o para tratar el dolor, por ejemplo, reduciendo la severidad del dolor o curando el dolor.

En algunas formas de realización, el sujeto es un animal que sirve como un modelo para un trastorno

relacionado con la expresión de ALAS1.

En algunas formas de realización, el sujeto es un animal que sirve como un modelo para la porfiria (por ejemplo, un animal modificado genéticamente con una o más mutaciones. En algunas formas de realización, la porfiria es AIP y el sujeto es un modelo animal de AIP. En una forma de realización como ésta, el sujeto es un ratón genéticamente modificado que es deficiente en porfobilinógeno desaminasa, tal como, por ejemplo, el ratón descripto en Lindberg *et al.*, *Nature Genetics*, 12:195–199, 1996, o el ratón R167Q homocigota descripto en Yasuda, M., Yu, C. Zhang, J., Clavero, S., Edelmann, W., Gan, L., Phillips, J.D., & Desnick, R.J. Acute intermittent porphyria: A severely affected knock–in mouse that mimics the human homozygous dominant phenotype. (resumen de la Presentación el 14 de Octubre de 2011 en la American Society of Human Genetics; Programa N.º 1308F; acceso en línea el 4 de abril de 2012 en ichg2011.org/cgi–bin/showdetail.pl?absno=21167); estas dos referencia se incorporan de esta modo en la presente en su totalidad. Se han generado varios modelos knock–in para mutaciones que causan AIP dominante homocigota en los seres humanos. Las mutaciones empleadas incluyen, por ejemplo, R167Q, R173Q, y R173W en PBG desaminasa. Los homocigotas viables incluían R167Q/R176Q y R167Q/R173Q, los cuales presentan niveles constitutivamente elevados de ALA y PBG análogos al

fenotipo en la AIP dominante homocigota; en algunas formas de realización, el sujeto es el modelo de ratón de AIP homocigota viable.

En una forma de realización, un sujeto a ser tratado de acuerdo con los métodos descriptos en la presente, (por ejemplo, un sujeto humano o paciente), se encuentra en riesgo de desarrollar, o se le ha diagnosticado, un trastorno relacionado con la expresión de ALAS1, por ejemplo, una porfiria. En algunas formas de realización, el sujeto es un sujeto que ha padecido uno o más ataques agudos de uno o más síntomas de porfiria. En otras formas de realización, el sujeto es un sujeto que ha padecido crónicamente de uno o más síntomas de porfiria (por ejemplo, dolor, por ejemplo, dolor neuropático y o neuropatía, por ejemplo, neuropatía progresiva). En algunas formas de realización, el sujeto tiene una alteración genética (por ejemplo, una mutación) como se describe en la presente pero por lo demás es asintomático. En algunas formas de realización, el sujeto ha sido tratado previamente con un producto de hemo (por ejemplo, hemina, hemoalginato o hemoalbúmina), como se describe en la presente.

En algunas formas de realización, un sujeto (por ejemplo, un sujeto con una porfiria, tal como, por ejemplo, AIP) a ser tratado de acuerdo con los métodos descriptos en la presente ha experimentado recientemente o está

experimentando actualmente un pródromo. En algunas de estas formas de realización, se administra al sujeto un tratamiento combinado, por ejemplo, un ARNi como se describe en la presente, y uno o más tratamientos adicionales que se sabe que son efectivos contra la porfiria (por ejemplo, glucosa y/o un producto hemo tal como hemina, como se describe en la presente) o sus síntomas asociados.

En una forma de realización, un ARNi como se describe en la presente es administrado en combinación con glucosa o dextrosa. Por ejemplo, 10–20% de dextrosa en solución salina normal puede administrarse en forma intravenosa. Típicamente, cuando se administra glucosa, por lo menos 300 g de glucosa al 10% se administran intravenosamente por día. El ARNi (por ejemplo, un ARNi en una formulación LNP) también se puede administrar intravenosamente, como parte de la misma infusión que se usa para administrar la glucosa o dextrosa, o como una infusión separada que es administrada antes, simultáneamente o después de la administración de la glucosa o dextrosa. En algunas formas de realización, el ARNi es administrado a través de una vía de administración diferente (por ejemplo, subcutáneamente). En otra forma de realización, el ARNi es administrado en combinación con nutrición parenteral total. El ARNi puede ser administrado antes, simultáneamente con, o después, de la administración de la nutrición parenteral total.

En una forma de realización, el ARNi es administrado en combinación con un producto hemo (por ejemplo, hemina, hemo arginato o hemo albúmina). En otra forma de realización, el ARNi es administrado en combinación con un producto hemo y glucosa, un producto hemo y dextrosa, o un producto hemo y nutrición parenteral total.

Un “pródromo”, como se usa en la presente, incluye cualquier síntoma que el sujeto individual ha experimentado previamente, inmediatamente antes de desarrollar un ataque agudo. Los síntomas típicos de un pródromo incluyen, por ejemplo, dolor abdominal, náusea, cefaleas, síntomas psicológicos (por ejemplo, ansiedad), intranquilidad y/o insomnio. En algunas formas de realización, el sujeto experimenta dolor (por ejemplo, dolor abdominal y/o una cefalea) durante el pródromo. En algunas formas de realización, el sujeto experimenta náusea durante el pródromo. En algunas formas de realización, el sujeto experimenta síntomas psicológicos (por ejemplo, ansiedad) durante el pródromo. En algunas formas de realización, el sujeto se torna intranquilo y/o sufre de insomnio durante el pródromo.

Un “ataque” agudo de porfiria comprende la aparición de uno o más síntomas de porfiria, típicamente en un paciente que tiene una mutación asociada con porfiria (por ejemplo, una mutación en un gen que codifica una enzima en la vía de porfirina).

En algunas formas de realización, la administración de un ALAS1 ARNi da por resultado una disminución en el nivel de una o más porfirinas o precursores de porfirinas, como se describe en la presente (por ejemplo, ALA y/o PBG). La disminución se puede medir con relación a cualquier control o valor de referencia adecuado. Por ejemplo, la disminución en el nivel de una o más porfirinas o precursores de porfirinas puede ser establecida en un sujeto individual, por ejemplo, como una disminución de por lo menos 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% o más en comparación con el nivel antes del tratamiento (por ejemplo, inmediatamente antes del tratamiento). Una disminución en el nivel de un precursor de porfirina, una porfirina, o un metabolito de porfirina se puede medir usando cualquier método conocido en el arte. Por ejemplo, el nivel de PBG y/o ALA en la orina o el plasma se puede evaluar usando el test de Watson–Schwartz, cromatografía de intercambio de iones o cromatografía líquida de alta performance – espectrometría de masas. Ver, por ejemplo, Thunell (1993).

En algunas formas de realización, la administración de un ALAS1 sARNi es efectivo para reducir el nivel de ALA y/o PBG en el sujeto. El nivel de ALA o PBG en el sujeto se puede evaluar, por ejemplo, en base al nivel absoluto de ALA o PBG, o en base al nivel relativo de ALA o PBG (por ejemplo, relativo al nivel de otra proteína o compuesto, por ejemplo, el nivel de creatinina) en una muestra del

sujeto. En algunas formas de realización, la muestra es una muestra de orina. En algunas formas de realización, la muestra es una muestra de plasma.

En algunas formas de realización, un ARNi que tiene como objetivo ALAS1 es administrado en combinación con uno o más tratamientos adicionales, por ejemplo, otro tratamiento que se sabe es efectivo para tratar la porfiria o los síntomas de porfiria. Por ejemplo, el otro tratamiento puede ser glucosa (por ejemplo, glucosa IV) o un producto hemo (por ejemplo, hemina, hemo arginato o hemo albúmina). El o los tratamientos adicionales pueden ser administrados antes, después, o simultáneamente con la administración de ARNi.

El ARNi y un agente terapéutico adicional se pueden administrar en combinación en la misma composición, por ejemplo, intravenosamente, o el agente terapéutico adicional puede ser administrado como parte de una composición separada o por otro método descripto en la presente.

En algunas formas de realización, la administración de ARNi, o la administración de ARNi en combinación con uno o más tratamientos adicionales (por ejemplo, glucosa, dextrosa o similares), disminuye la frecuencia de ataques agudos (por ejemplo, evitando los ataques agudos, de modo que ya no se produzcan, o reduciendo el número de ataques que ocurren en un cierto período de tiempo, por ejemplo, se

producen menos ataques por año). En algunas de estas formas de realización, el ARNi es administrado de acuerdo con un régimen de dosificación regular, por ejemplo, diariamente, semanalmente, bisemanalmente, o mensualmente.

En algunas formas de realización, el ARNi es administrado después de un ataque agudo de porfiria. En algunas de estas formas de realización, el ARNi se encuentra en una composición, por ejemplo, una composición que comprende una formulación de lípidos, por ejemplo, una formulación de LNP.

En algunas formas de realización, el ARNi es administrado durante un ataque agudo de porfiria. En algunas de estas formas de realización, el ARNi se encuentra en una composición, por ejemplo, una composición que comprende una formulación de lípidos (por ejemplo, una formulación de LNP) o una composición que comprende un conjugado de GalNAc.

En algunas formas de realización, la administración de un ALAS1 sARNi es efectiva para disminuir la severidad del ataque (por ejemplo, mejorando uno o más signos o síntomas asociados con el ataque). En algunas formas de realización, la administración de un ALAS1 sARNi es efectivo para acortar la duración de un ataque. En algunas formas de realización, la administración de un ALAS1 sARNi es efectiva para detener un ataque. En algunas formas de realización, el ARNi es administrado profilácticamente para

prevenir u ataque agudo de porfiria. En algunas de estas formas de realización, el ARNi se encuentra en la forma de un conjugado de GalNAc, por ejemplo, en una composición que comprende un conjugado de GalNAc. En algunas formas de realización, la administración profiláctica se realiza antes, durante o después de la exposición o la producción de un factor precipitante. En algunas formas de realización, el sujeto se encuentra en riesgo de desarrollar porfiria.

En algunas formas de realización, el sARNi es administrado durante un pródromo. En algunas formas de realización, el pródromo está caracterizado por dolor (por ejemplo, cefalea y/o dolor abdominal), náusea, síntomas psicológicos (por ejemplo, ansiedad), intranquilidad y/o insomnio.

En algunas formas de realización, el sARNi es administrado durante una fase particular del ciclo menstrual, por ejemplo, durante la fase lútea.

En algunas formas de realización, la administración de un ALAS1 sARNi es efectiva para prevenir ataques (por ejemplo, ataques recurrentes que están asociados con un pródromo y/o con un factor precipitante, por ejemplo, con una fase particular del ciclo menstrual, por ejemplo, la fase lútea). En algunas formas de realización, la administración de un ALAS1 sARNi es efectiva para reducir la frecuencia de los ataques. En formas de realización, la

administración de un ALAS1 sARNi es efectiva para disminuir la severidad del ataque (por ejemplo, mejorando uno o más signos o síntomas asociados con el ataque). En algunas formas de realización, la administración de un ALAS1 sARNi es efectiva para acortar la duración de un ataque. En algunas formas de realización, la administración de un ALAS1 sARNi es efectiva para detener un ataque.

En algunas formas de realización, la administración de un ALAS1 sARNi es efectiva para prevenir o disminuir la frecuencia o la severidad del dolor, por ejemplo, dolor neuropático.

En algunas formas de realización, la administración de un ALAS1 sARNi es efectiva para prevenir o disminuir la frecuencia o la severidad de la neuropatía

Los efectos de la administración de un ALAS1 sARNi pueden ser establecidos, por ejemplo, por comparación con un control apropiado. Por ejemplo, una disminución en la frecuencia de los ataques agudos, así como también una disminución en el nivel de una o más porfirinas o precursores de porfirinas, puede ser establecida, por ejemplo, en un grupo de pacientes con AIP, como una frecuencia disminuida en comparación con un grupo control apropiado. Un grupo control (por ejemplo, un grupo de individuos similares o el mismo grupo de individuos en un diseño cruzado) puede incluir, por ejemplo, una población no tratada, una población que ha sido tratada con un

tratamiento convencional para porfiria (por ejemplo, un tratamiento convencional para AIP puede incluir glucosa, hemina, o ambos); una población que ha sido tratada con placebo, o un ARNi no direccionado, opcionalmente en combinación con uno o más tratamientos convencionales para porfiria (por ejemplo, glucosa, por ejemplo, glucosa IV), y similares.

Un sujeto “en riesgo” de desarrollar porfiria, como se usa en la presente, incluye un sujeto con una historia familiar de porfiria y/o una historia de uno o más síntomas de porfiria recurrentes o crónicos, y/o un sujeto que tiene una alteración genética (por ejemplo, una mutación) en un gen que codifica una enzima de la vía de biosíntesis de hemo, y un sujeto que tiene una alteración genética, por ejemplo, una mutación que se sabe que está asociada con porfiria.

En formas de realización, la alteración, por ejemplo, la mutación, hace que el individuo sea susceptible a un ataque agudo (por ejemplo, después de una exposición a un factor precipitante, por ejemplo, un fármaco, una dieta u otro factor precipitante, por ejemplo, un factor precipitante como se revela en la presente). En formas de realización, la alteración, por ejemplo, la mutación, está asociada con niveles elevados de una porfirina o de un precursor de porfirina (por ejemplo, ALA y/o PBG). En formas de realización, la alteración, por ejemplo, la

mutación, está asociada con dolor crónico (por ejemplo, dolor neuropático crónico) y/o neuropatía (por ejemplo, neuropatía progresiva). En formas de realización, la alteración, por ejemplo, la mutación, está asociada con cambios en EMG y/o las velocidades de conducción nerviosa.

En formas de realización, la alteración es una mutación en el gen ALAS1. En formas de realización, la alteración es una mutación en el promotor del gen ALAS1, o en regiones corriente arriba o corriente abajo del gen ALAS1. En formas de realización, la alteración es una mutación en los factores de transcripción u otros genes que interactúan con ALAS1. En formas de realización, la alteración es una alteración, por ejemplo, una mutación, en un gen que codifica una enzima en la vía de biosíntesis de hemo.

En algunas formas de realización, el sujeto tiene una alteración genética como se describe en la presente (por ejemplo, una mutación genética que se sabe que está asociada con una porfiria). En algunas de tales formas de realización, el sujeto tiene un nivel elevado (por ejemplo, nivel urinario o plasmático) de ALA y/o PBG. En algunas de estas formas de realización, el sujeto no tiene un nivel elevado de ALA y/o PBG. En formas de realización, el sujeto tiene una alteración genética como se describe en la presente y tiene otros síntomas, por ejemplo, dolor crónico, cambios en el EMG, cambios en la velocidad de

conducción nerviosa, y/u otros síntomas asociados con una porfiria. En formas de realización, el sujeto tiene una alteración genética pero no padeced de ataques agudos.

En formas de realización, el sujeto tiene una mutación asociada con AIP, HCP, VP o ADP.

En algunas formas de realización, la porfiria es AIP. En algunas de estas formas de realización, el sujeto tiene una alteración, por ejemplo, por lo menos una mutación, en el gen de la PBG desaminasa. Muchas mutaciones de la PBG desaminasa son conocidas en el arte, por ejemplo, como se informa en Hrdinka, M. *et al.* Physiological Research, 55 (Supl. 2):S119–136 (2006). En algunas formas de realización, el sujeto es heterocigota con respecto a una mutación de la PBG desaminasa. En otras formas de realización, el sujeto es homocigota con respecto a una mutación de la PBG desaminasa. Un sujeto homocigota puede tener dos mutaciones idénticas o dos mutaciones diferentes en el gen de la PBG desaminasa.

En algunas formas de realización, la porfiria es HCP. En algunas de estas formas de realización, el sujeto tiene una alteración, por ejemplo, por lo menos una mutación, en el gen que codifica la enzima coproporfirinógeno III oxidasa.

En algunas formas de realización, la porfiria es VP. En algunas de estas formas de realización, el sujeto tiene una alteración, por ejemplo, por lo menos una mutación, en

el gen que codifica la protoporfirinógeno oxidasa.

En formas de realización, la porfiria es ADP, por ejemplo, ADP recesiva autosómica. En algunas de estas formas de realización, el sujeto tiene una alteración, por ejemplo, por lo menos una mutación, en el gen que codifica la ALA deshidratasa.

Los métodos de tratamiento provistos en la presente pueden servir para mejorar uno o más síntomas asociados con la porfiria, para reducir la frecuencia de ataques asociados con la porfiria, para reducir la posibilidad de que un ataque de uno o más síntomas asociados con la porfiria se produzca después de la exposición a un factor precipitante, o para reducir el riesgo de desarrollar condiciones asociadas con la porfiria (por ejemplo, neuropatía (por ejemplo, neuropatía progresiva), cáncer hepatocelular). Adicionalmente, los métodos provistos en la presente pueden servir para disminuir el nivel de uno o más precursores de porfirinas, porfirinas y/o productos o metabolitos de porfirina relacionados. El nivel de un precursor de porfirina o una porfirina puede medirse en cualquier muestra biológica, tal como, por ejemplo, orina, sangre, heces, fluido cerebroespinal, o una muestra de tejido. La muestra puede estar presente en un sujeto o puede ser obtenida o extraía del sujeto. En algunas formas de realización, la porfiria es AIP, y el nivel de PBG y/o ALA está disminuido. En algunas formas de realización, el

producto o metabolito de porfirina es porfobilina, porfobilinógeno o uroporfirina. Una disminución en el nivel de un producto o metabolito de porfirina se puede medir usando cualquier método conocido en el arte. Por ejemplo, el nivel de PBG y/o ALA en la orina o el plasma se puede evaluar usando el test de Watson–Schwartz, cromatografía de intercambio de iones o cromatografía líquida de alta performance – espectrometría de masas. Ver, por ejemplo, Thunell (1993).

Los métodos descriptos en la presente también pueden servir para reducir los niveles crónicamente elevados de precursores de porfirinas (por ejemplo, ALA y/o PBG) en sujetos que padecen de una porfiria (por ejemplo, una porfiria hepática aguda, por ejemplo, AIP) o que se encuentran en riesgo de desarrollar una porfiria. Los métodos para evaluar los niveles plasmáticos y urinarios (por ejemplo, los niveles crónicamente elevados) de precursores de porfirinas incluyen, por ejemplo, HPLC–espectrometría de masas y cromatografía de intercambio de iones. Los niveles de precursores de porfirinas pueden ser expresados como el nivel con relación a otra proteína o compuesto, por ejemplo, creatinina. Ver, por ejemplo, Floderus, Y. et al, Clinical Chemistry, 52(4): 701–707, 2006; Sardh et al., Clinical Pharmacokinetics, 46(4): 335–349, 2007.

Un “factor precipitante”, como se usa en la presente,

se refiere a un factor endógeno o exógeno que puede inducir un ataque agudo de uno o más síntomas asociados con la porfiria. Los factores precipitantes incluyen el ayuno (u otras formas de ingestión calórica reducida o inadecuada, debido a dietas extremas, atletismo de larga distancia, etc.), estreses metabólicos (por ejemplo, infecciones, cirugía, viaje aéreo internacional y estrés psicológico), hormonas endógenas (por ejemplo, progesterona), fumar cigarrillos, productos químicos extraños solubles en lípidos (incluyendo, por ejemplo, productos químicos presentes en el humo del tabaco, algunos fármacos de prescripción, solventes orgánicos, biocidas, componentes en bebidas alcohólicas), factores endocrinos (por ejemplo, hormonas reproductivas (las mujeres pueden experimentar exacerbaciones durante el período premenstrual), estrógenos sintéticos, progesteronas, estimulantes de la ovulación y terapia de reemplazo hormonal). Ver, por ejemplo, Thunell (1993). Los factores precipitantes comunes incluyen los fármacos que inducen el citocromo P450 y fenobarbital.

Los síntomas asociados con la porfiria pueden incluir dolor abdominal o calambres, cefaleas, efectos causados por anormalidades del sistema nervioso y sensibilidad a la luz que provoca erupciones, ampollas y lastimaduras de la piel (fotodermatitis). En algunas formas de realización, la porfiria es AIP. Los síntomas de AIP incluyen síntomas gastrointestinales (por ejemplo, dolor abdominal severo y

pobremente localizado, náusea/vómitos, constipación, diarrea, íleo), síntomas urinarios (disuria, retención urinaria/incontinencia urinaria, u orina oscura), síntomas neurológicos (por ejemplo, neuropatía sensorial, neuropatía motora (por ejemplo, que afecta los nervios craneales y/o que lleva a debilidad en los brazos o piernas), convulsiones, dolor neuropático, neuropatía progresiva, cefaleas, síntomas neuropsiquiátricos (por ejemplo, confusión mental, ansiedad, agitación, alucinación, histeria, delirio, apatía, depresión, fobias, psicosis, insomnio, somnolencia, coma), compromiso del sistema nervioso autónomo (que da por resultado, por ejemplo, síntomas cardiovasculares, tales como taquicardia, hipertensión y/o arritmias, así como también otros síntomas, tales como, por ejemplo, niveles de catecolamina circulante aumentados, sudoración, intranquilidad y/o temblor), deshidratación y anormalidades de los electrólitos.

En algunas formas de realización, un ARNi direccionado a ALAS1 es administrado junto con (por ejemplo, antes, después, o simultáneamente con) otro tratamiento que puede servir para aliviar uno o más de los síntomas arriba mencionados. Por ejemplo, el dolor abdominal puede ser tratado, por ejemplo, con narcóticos analgésicos, las convulsiones pueden ser tratadas, por ejemplo, con medicaciones anticonvulsivantes, las náusea/los vómitos

pueden ser tratados, por ejemplo, con fenotiazinas, y la taquicardia/hipertensión puede ser tratada, por ejemplo, con betabloqueantes.

El término “disminuir” (o “aumentar”) está previsto para referirse a un cambio mensurable, por ejemplo, un cambio estadísticamente significativo. El cambio puede ser, por ejemplo, un cambio de por lo menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% o más (por ejemplo, disminución (o aumento) con relación a un valor de referencia, por ejemplo, una referencia en donde no se provee ARNi).

La invención se refiere además al uso de un ARNi o una composición farmacéutica de éste, por ejemplo, para tratar un trastorno relacionado con la expresión de ALAS1, en combinación con otros productos farmacéuticos y/u otros métodos terapéuticos, por ejemplo, con productos farmacéuticos conocidos y/o métodos terapéuticos conocidos, tales como, por ejemplo, aquellos que se emplean actualmente para tratar el trastorno. En una forma de realización, el ARNi o una composición farmacéutica de éste puede ser administrado junto con un producto hemo (por ejemplo, hemina, hemo arginato, o hemo albúmina, como se describe en la presente) y/o junto con infusiones de glucosa intravenosas. En algunas formas de realización, el ARNi o una composición farmacéutica de éste se usa en forma profiláctica, por ejemplo, para prevenir o mejorar los síntomas de un ataque anticipado de porfiria aguda. El uso

profiláctico puede ser estimado de acuerdo con la exposición o la exposición anticipada del sujeto a un factor precipitante. Como se describe en la presente, un factor precipitante puede ser cualquier factor endógeno o exógeno que se sabe que puede precipitar un ataque agudo. Por ejemplo, la fase premenstrual es un factor precipitante endógeno y un fármaco que induce el citocromo P450 es un factor precipitante exógeno.

La cantidad efectiva para el tratamiento de un trastorno relacionado con la expresión de ALAS1 (por ejemplo, una porfiria tal como AIP) depende del tipo de trastorno a ser tratado, la severidad de los síntomas, el sujeto que se está tratando, el sexo, la edad y la condición general del sujeto, el modo de administración, etc. Para cualquier caso dado, una “cantidad efectiva” apropiada puede ser determinada por un experto en el arte usando experimentación de rutina. Se encuentra dentro de la capacidad del experto en el arte monitorear la eficacia del tratamiento o la prevención midiendo uno cualquiera de tales parámetros, o cualquier combinación de los parámetros. Con elación a la administración de un ARNi direccionado a ALAS1 o una composición farmacéutica de éste, “efectivo contra” un trastorno relacionado con la expresión de ALAS1 indica que la administración de una manera clínicamente apropiada da por resultado un efecto beneficioso, por ejemplo, para un paciente individual o

para por lo menos una fracción de pacientes, por ejemplo, una fracción estadísticamente significativa de pacientes. Los efectos beneficiosos incluyen, por ejemplo, la prevención o la reducción de los síntomas u otros efectos. Por ejemplo, los efectos beneficiosos incluyen, por ejemplo, una mejoría (por ejemplo, disminución de la severidad o frecuencia) de los síntomas, una reducción de la severidad o la frecuencia de los ataques, un riesgo reducido de desarrollar una enfermedad asociada (por ejemplo, neuropatía (por ejemplo, neuropatía progresiva), cáncer hepatocelular), una capacidad mejorada de tolerar un factor precipitante, una mejora en la calidad de vida, una reducción en la expresión de ALAS1, una reducción de un nivel (por ejemplo, un nivel plasmático o urinario) de una porfirina o un precursor de porfirina (por ejemplo, ALA y/o PBG) u otro efecto generalmente reconocido como positivo por los médicos familiarizados con el tratamiento del tipo de trastorno particular.

Un tratamiento o efecto preventivo es evidente cuando hay una mejora, por ejemplo, una mejora estadísticamente significativa en uno o más parámetros del estado de enfermedad, o porque se evita el empeoramiento o el desarrollo de los síntomas en donde de otro modo se hubieran anticipado. Como un ejemplo, un cambio favorable de por lo menos 10% en un parámetro mensurable de la enfermedad, por ejemplo, por lo menos 20%, 30%, 40%, 50% o

más puede ser indicativo de un tratamiento efectivo. La eficacia para un fármaco de ARNi dado o una formulación de ese fármaco también puede ser evaluado usando un modelo animal experimental para la enfermedad dada como se conoce en el arte. Cuando se usa un modelo animal experimental, la eficacia del tratamiento es puesta en evidencia cuando se observa una reducción estadísticamente significativa de un marcador (por ejemplo, ALA o PBG plasmática o urinaria) o síntoma.

Se puede administrar a los pacientes una cantidad terapéutica de ARNi. La cantidad terapéutica puede ser, por ejemplo, de 0,05–50 mg/kg. Por ejemplo, la cantidad terapéutica puede ser de 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,5, 2,0 ó 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 ó 50 mg/kg de dsARN.

En algunas formas de realización, el ARNi es formulado como una formulación de lípidos, por ejemplo, una formulación de LNP como se describe en la presente. En algunas de estas formas de realización, la cantidad terapéutica es de 0,05–5 mg/kg, por ejemplo, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 ó 5,0 mg/kg de dsARN. En algunas formas de realización, la formulación de lípidos, por ejemplo, la formulación de LNP, es administrada intravenosamente.

En algunas formas de realización, el ARNi es administrado por infusión intravenosa durante un período de

tiempo, tal como durante un período de 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos ó 25 minutos.

En algunas formas de realización, el ARNi se encuentra en la forma de un conjugado de GalNAc como se describe en la presente. En algunas de estas formas de realización, la cantidad terapéutica es de 0,5–50 mg, por ejemplo, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 ó 50 mg/kg de dsARN. En algunas formas de realización, el conjugado de GalNAc es administrado en forma subcutánea.

En algunas formas de realización, la administración es repetida, por ejemplo, en una base regular, tal como, diariamente, bisemanalmente (es decir, cada dos semanas) durante un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses o más. Después de un régimen de tratamiento inicial, los tratamientos pueden ser administrados sobre una base menos frecuente. Por ejemplo, después de la administración bisemanal durante tres meses, la administración puede ser repetida una vez por mes, durante seis meses o un año o más.

En algunas formas de realización, el agente ARNi es administrado en dos o más dosis. En algunas formas de realización, el número o la cantidad de dosis subsiguientes depende de que se haya alcanzado un efecto deseado, por ejemplo, la supresión de un gen ALAS, la reducción de un nivel de una porfirina o de un precursor de porfirina (por

ejemplo, ALA y/o PBG), o que se haya alcanzado un efecto terapéutico o profiláctico, por ejemplo, la reducción o la prevención de uno o más síntomas asociados con porfiria (por ejemplo, dolor, por ejemplo, dolor neuropático), y/o la prevención de ataques o la reducción en la frecuencia y/o severidad de ataques asociados con porfiria.

En algunas formas de realización, el agente ARNi es administrado de acuerdo con un esquema. Por ejemplo, el agente ARNi puede ser administrado una vez por semana, dos veces por semana, tres veces por semana, cuatro veces por semana o cinco veces por semana. En algunas formas de realización, el esquema comprende administraciones espaciadas regularmente, por ejemplo, cada hora, cada cuatro horas, cada seis horas, cada ocho horas, cada doce horas, diariamente, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, semanalmente, bisemanalmente o mensualmente. En formas de realización, el agente ARNi es administrado semanalmente o bisemanalmente para alcanzar un efecto deseado, por ejemplo, para disminuir el nivel de ALA y/o PBG, para disminuir el dolor y/o para prevenir ataques agudos.

En formas de realización, el esquema comprende administraciones poco espaciadas, seguido por un período de tiempo más largo durante el cual no se administra el agente. Por ejemplo, el esquema puede comprender un conjunto inicial de dosis que son administradas en un

período de tiempo relativamente corto (por ejemplo, aprox. cada 6 horas, aprox. cada 12 horas, aprox. cada 24 horas, aprox. cada 48 horas o aprox. cada 72 horas) seguido por un período de tiempo más largo (por ejemplo, aprox. 1 semana, aprox. 2 semanas, aprox. 3 semanas, aprox. 4 semanas, aprox. 5 semanas, aprox. 6 semanas, aprox. 7 semanas o aprox. 8 semanas) durante el cual no se administra el agente ARNi. En una forma de realización, el agente ARNi es administrado inicialmente cada hora y más tarde es administrado a un intervalo más prolongado (por ejemplo, diariamente, semanalmente, bisemanalmente o mensualmente). En otra forma de realización, el agente ARNi es administrado inicialmente diariamente y es más tarde es administrado a un intervalo más prolongado (por ejemplo, semanalmente, bisemanalmente o mensualmente). En algunas formas de realización, el intervalo más largo aumenta con el tiempo o es determinado en base a la obtención de un efecto deseado. En una forma de realización específica, el agente ARNi es administrado una vez por día durante un ataque agudo, seguido por una dosificación semanal comenzando el octavo día de administración. En otra forma de realización específica, el agente ARNi es administrado día por medio durante una primera semana seguido por una dosificación semanal comenzando el octavo día de la administración.

En una forma de realización, el agente ARNi es

administrado para prevenir o reducir la severidad o frecuencia de ataques recurrentes, por ejemplo, ataques cíclicos asociados con un factor precipitante. En algunas formas de realización, el factor precipitante es el ciclo menstrual. En algunas formas de realización, el ARNi es administrado repetidamente, por ejemplo, a intervalos regulares para prevenir o reducir la severidad o la frecuencia de ataques recurrentes, por ejemplo, ataques cíclicos asociados con un factor precipitante, por ejemplo, el ciclo menstrual, por ejemplo, una fase particular del ciclo menstrual, por ejemplo, la fase lútea. En algunas formas de realización, el ARNi es administrado durante una fase particular del ciclo menstrual o en base a los niveles hormonales del paciente que se está tratando (por ejemplo, en base a los niveles hormonales que están asociados con una fase particular del ciclo menstrual). En algunas formas de realización, el ARNi es administrado en uno o más días particulares del ciclo menstrual, por ejemplo, el día 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 , 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, o el día 28 (o un día posterior para los sujetos que tienen un ciclo menstrual más prolongado). En algunas formas de realización, el ARNi es administrado durante la fase lútea, por ejemplo, en uno o más días entre los días 14–28 del ciclo menstrual (o más tarde, en sujetos que tienen un ciclo menstrual más prolongado que 28 días). En algunas formas de realización,

la ovulación del sujeto es evaluada (por ejemplo, usando un test de sangre u orina que detecta una hormona asociada con la ovulación, por ejemplo, LH) y el ARNi es administrado a un intervalo predeterminado después de la ovulación. En algunas formas de realización, el ARNi es administrado inmediatamente después de la ovulación. En algunas formas de realización, el ARNi es administrado 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 ó 18 días después de la ovulación. Cualquiera de estos esquemas puede ser repetido opcionalmente una o más veces. El número de iteraciones puede depender de la obtención de un efecto deseado, por ejemplo, la supresión de un gen ALAS1 y/o la obtención de un efecto terapéutico o profiláctico, por ejemplo, reducir o prevenir uno o más síntomas asociados con la porfiria, para reducir la frecuencia de ataques asociados con la porfiria.

En algunas formas de realización, se administra una dosis inicial del agente ARNi y se testea el nivel de ALA o PBG, por ejemplo, 1–48 horas, por ejemplo, 2, 4, 8, 12 ó 24 horas después de la administración de la dosis inicial. En algunas formas de realización, si el nivel de ALA y/o PBG disminuyó (por ejemplo, para alcanzar una reducción predeterminada, por ejemplo, una normalización), y/o si los síntomas asociados con la porfiria (por ejemplo, dolor) han mejorado (por ejemplo, de tal modo que el paciente está asintomático), no se administra una dosis adicional,

mientras que si el nivel de ALA y/o PBG no disminuyó (por ejemplo, no alcanzó una reducción predeterminada, por ejemplo, no se ha normalizado), se administra una dosis adicional de ALA o PBG. En algunas formas de realización, la dosis adicional es administrada 12, 24, 36, 48, 60 ó 72 horas después de la dosis inicial. En algunas formas de realización, si la dosis inicial no es efectiva para disminuir el nivel de ALA y/o PBG, la dosis adicional es modificada, por ejemplo, aumentada para alcanzar una disminución deseada (por ejemplo, una reducción predeterminada, por ejemplo, una normalización) de los niveles de ALA o PBG.

En algunas formas de realización, la reducción predeterminada es una disminución de por lo menos 10%, 20%, 30%, 40% o 50%. En algunas formas de realización, la reducción predeterminada es una reducción que es efectiva para prevenir o mejorar síntomas, por ejemplo, dolor, síntomas prodrómicos o ataques recurrentes.

En algunas formas de realización, la reducción predeterminada es una reducción de por lo menos 1, 2, 3, o más desviaciones estándar, en donde la desviación estándar es determinada en base a los valores de una muestra de referencia, por ejemplo, una muestra de referencia como se describe en la presente.

En algunas formas de realización, la reducción predeterminada es una reducción que lleva el nivel de la

porfirina o el precursor de porfirina a un nivel que es menor que, o a un nivel que es menor que o igual a, un valor de referencia (por ejemplo, un valor de referencia como se describe en la presente).

Como se usa en la presente, una “normalización” en los niveles de ALA o PBG (o un nivel “normal” o “normalizado”) se refiere a un nivel (por ejemplo, un nivel en orina y/o plasma) de o bien ALA o PBG, o ambos, que está dentro del rango esperado para un individuo sano, un individuo que está asintomático (por ejemplo, un individuo que no experimenta dolor y/o padece de una neuropatía), o un individuo que no tiene una mutación asociada con una porfiria. Por ejemplo, en algunas formas de realización, un nivel normalizado está dentro de dos desviaciones estándar de la media normal. En algunas formas de realización, un nivel normalizado se encuentra dentro de los límites de referencia normales, por ejemplo, dentro del intervalo de confianza de 95% para una muestra control apropiada, por ejemplo, una muestra de individuos sanos o individuos que no tienen una mutación del gen asociada con una porfiria. En algunas formas de realización, el nivel de ALA y/o PBG del sujeto (por ejemplo, el nivel urinario y/o plasmático de ALA y/o PBG) es monitoreado a intervalos, y se administra una dosis adicional del agente ARNi cuando el nivel aumenta por encima del valor de referencia.

La administración del ARNi puede reducir los niveles

de mARN de ALAS1 o proteína, por ejemplo, en una célula, tejido, sangre, orina u otra parte del paciente por lo menos 10%, por lo menos 15%, por lo menos 20%, por lo menos 25%, por lo menos 30%, por lo menos 40%, por lo menos 50%, por lo menos 60%, por lo menos 70%, por lo menos 80 % o por lo menos 90% o más. La administración del ARNi puede reducir los niveles de productos asociados con la expresión del gen ALAS1, por ejemplo, niveles de uno o más porfirinas o precursores de porfirinas (por ejemplo, el nivel de ALA y/o PBG). La administración del agente ARNi también puede inhibir o prevenir la regulación hacia arriba de los niveles de mARN de ALAS1 o proteína durante un ataque agudo de AIP.

Antes de la administración de una dosis completa del ARNi, se puede administrar a los pacientes una dosis más pequeña, tal como una dosis de infusión al 5%, y se monitorean los efectos adversos, tales como una reacción alérgica, o con respecto a elevados niveles de lípidos o presión sanguínea. En otro ejemplo, la paciente puede ser monitoreada con respecto a efectos indeseados.

**Métodos para modular la expresión de un gen ALAS1**

En otro aspecto, la invención provee un método para modular (por ejemplo, inhibir o activar) la expresión de un gen ALAS1, por ejemplo, en una célula o en un sujeto. En algunas formas de realización, la célula es *ex vivo*, *in vitro* o *in vivo*. En algunas formas de realización, la

célula es una célula eritroide o un hepatocito. En algunas formas de realización, la célula se encuentra en un sujeto (por ejemplo, un mamífero, tal como, por ejemplo, un ser humano). En algunas formas de realización, el sujeto (por ejemplo, el ser humano) se encuentra en riesgo, o se le ha diagnosticado una enfermedad relacionada con la expresión de ALAS1, como se describe más arriba.

En una forma de realización, el método incluye poner en contacto la célula con un ARNi como se describe en la presente, en una cantidad efectiva para disminuir la expresión de un gen ALAS1 en la célula. “Poner en contacto”, como se usa en la presente, incluye directamente poner en contacto una célula, así como también poner en contacto indirectamente una célula. Por ejemplo, una célula dentro de un sujeto (por ejemplo, una célula eritroide o una célula hepática, tal como un hepatocito) puede ser puesta en contacto cuando se administra una composición que comprende un ARNi (por ejemplo, intravenosamente o subcutáneamente) al sujeto.

La expresión de un gen ALAS1 puede ser evaluada en base al nivel de expresión de un mARN de ALAS1, una proteína ALAS1, o el nivel de un parámetro unido funcionalmente al nivel de expresión de un gen ALAS1 (por ejemplo, el nivel de una porfirina o la incidencia o severidad de un síntoma relacionado con una porfiria). En algunas formas de realización, la expresión de ALAS1 es

inhibida por lo menos 5%, por lo menos 10%, por lo menos 15%, por lo menos 20%, por lo menos 25%, por lo menos 30%, por lo menos 35%, por lo menos 40%, por lo menos 45%, por lo menos 50%, por lo menos 55%, por lo menos 60%, por lo menos 65%, por lo menos 70%, por lo menos 75%, por lo menos 80%, por lo menos 85%, por lo menos 90%, o por lo menos 95%. En algunas formas de realización, el ARNi tiene una $IC_{50}$ en el rango de 0,001–0,01 nM, 0,001–0,10 nM, 0,001–1,0 nM, 0,001–10 nM, 0,01–0,05 nM, 0,01–0,50 nM, 0,02–0,60 nM, 0,01–1,0 nM, 0,01–1,5 nM, 0,01–10 nM. El valor $IC_{50}$ puede ser normalizado con relación a un valor de control apropiado, por ejemplo, el $IC_{50}$ de un ARNi no direccionado.

En algunas formas de realización, el método incluye introducir en la célula un ARNi como se describe en la presente y mantener la célula durante un tiempo suficiente para obtener la degradación del transcripto de mARN de un gen ALAS1, inhibiendo de este modo la expresión del gen ALAS1 en la célula.

En una forma de realización, el método incluye la administración de una composición descripta en la presente, por ejemplo, una composición que comprende un ARNi que está direccionado a ALAS1, al mamífero de tal modo que la expresión del gen ALAS1 objetivo está disminuida, tal como para una duración prolongada, por ejemplo, por lo menos dos, tres, cuatro días o más, por ejemplo, una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas o más. En algunas

formas de realización, la disminución de la expresión de ALAS1 es detectable dentro de 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas ó 24 horas de la primera administración.

En otra forma de realización, el método incluye la administración de una composición como se describe en la presente a un mamífero de tal modo que la expresión del gen ALAS1 objetivo está aumentada, por ejemplo, por al menos 10% en comparación con un animal no tratado. En algunas formas de realización, la activación de ALAS1 ocurre con una duración prolongada, por ejemplo, por lo menos dos, tres, cuatro días o más, por ejemplo, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, o más. Sin pretender estar limitado por la teoría, un ARNi puede activar la expresión de ALAS1 estabilizando el transcripto de mARN de ALAS1, interactuando con un promotor en el genoma, y/o inhibiendo un inhibidor de la expresión de ALAS1.

Los ARNis útiles para los métodos y las composiciones presentadas en la invención tienen como objetivo específicamente ARNs (primarios o procesados) de un gen ALAS1. Las composiciones y los métodos para inhibir la expresión de un gen ALAS1 usando los ARNis pueden ser preparadas y realizadas como se describe en otra parte en la presente.

En una forma de realización, el método incluye la administración de una composición que contiene un ARNi, en donde el ARNi incluye una secuencia de nucleótidos que es

complementaria a por lo menos una parte de un transcripto de ARN del gen ALAS1 del mamífero a ser tratado. Cuando el organismo a ser tratado es un mamífero tal como un ser humano, la composición puede ser administrada por cualquier medio conocido en el arte incluyendo, pero no limitado a, las vías de administración oral, intraperitoneal, o parenteral, incluyendo la administración intracraneal (por ejemplo, intraventricular, intraparenquimal e intratecal), intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, por las vías aéreas (aerosol), nasal, rectal y tópica (incluyendo bucal y sublingual).

En algunas formas de realización, las composiciones son administradas por infusión o inyección intravenosa. En algunas de tales formas de realización, las composiciones comprenden un sARNi formulado con lípidos (por ejemplo, una formulación de LNP, tal como una formulación de LNP11) para la infusión intravenosa. En formas de realización particulares, tales composiciones se pueden usar para tratar ataques agudos de porfiria y/o para la prevención (por ejemplo, para disminuir la severidad o la frecuencia de los ataques).

En otras formas de realización, las composiciones son administradas subcutáneamente. En algunas de tales formas de realización, las composiciones comprenden un ARNi conjugado con un ligando de GalNAc. En formas de realización particulares, tales composiciones se pueden

usar para tratar ataques agudos de porfiria o para la prevención (por ejemplo, para disminuir la severidad o la frecuencia de los ataques).

**Métodos para disminuir un nivel de una porfirina o precursor de porfirina**

En otro aspecto, la invención provee un método para disminuir un nivel de una porfirina o de un precursor de porfirina, por ejemplo, en una célula o en un sujeto.

En algunas formas de realización, la célula es *ex vivo*, *in vitro* o *in vivo*. En algunas formas de realización, la célula es una célula eritroide o un hepatocito. En algunas formas de realización, la célula es un hepatocito. En algunas formas de realización, la célula se encuentra en un sujeto (por ejemplo, un mamífero, tal como, por ejemplo, un ser humano).

En algunas formas de realización, el sujeto (por ejemplo, el ser humano) se encuentra en riesgo, o se le ha diagnostica una porfiria, como se describe en la presente. En algunas formas de realización, el método es efectivo para tratar una porfiria como se describe en la presente (por ejemplo, mejorando uno o más síntomas asociados con una porfiria, reduciendo la frecuencia de ataques asociados con una porfiria, reduciendo la posibilidad de que ocurra un ataque de uno o más síntomas asociados con porfiria después de la exposición a un factor precipitante, o reduciendo el riesgo de desarrollar condiciones asociadas

con una porfiria (por ejemplo, neuropatía (por ejemplo, neuropatía progresiva), cáncer hepatocelular). En una forma de realización, el método incluye poner en contacto la célula con un ARNi, como se describe en la presente, en una cantidad suficiente para disminuir el nivel de la porfirina o del precursor de porfirina (por ejemplo, ALA o PBG) en la célula, o en otra célula o grupo de células relacionado, o en el sujeto. “Poner en contacto”, como se usa en la presente, incluye directamente poner en contacto una célula, así como también indirectamente poner en contacto una célula. Por ejemplo, una célula en un sujeto (por ejemplo, una célula eritroide o una célula hepática, tal como un hepatocito) puede ser puesta en contacto cuando se administra una composición que comprende un ARNi (por ejemplo, intravenosamente o subcutáneamente) al sujeto. “Otra célula o grupo de células relacionado”, como se usa en la presente, incluye cualquier célula o grupo de células en el cual el nivel de la porfirina o del precursor de porfirina disminuye como resultado de la puesta en contacto. Por ejemplo, la célula puede ser parte de un tejido presente en un sujeto (por ejemplo, una célula hepática presente en un sujeto), y poner en contacto la célula en el sujeto (*por ejemplo*, poner en contacto una o más células hepáticas presentes en un sujeto) con el ARNi puede dar por resultado una disminución en el nivel de la porfirina o del precursor de porfirina en otra célula o

grupo de células relacionado (por ejemplo, células nerviosas del sujeto), o en un tejido o fluido del sujeto (por ejemplo, en la orina, sangre, plasma, o fluido cerebroespinal del sujeto).

En algunas formas de realización, la porfirina o el precursor de porfirina es seleccionado entre el grupo que consiste en ácido δ–aminolevulínico (ALA), porfobilinógeno (PBG), hidroximetilbilano (HMB), uroporfirinógeno III, coproporfirinógeno III, protoporfirinógeno IX, y protoporfirina IX En algunas formas de realización, el precursor de porfirina es ALA. En algunas formas de realización, el precursor de porfirina es PBG. En algunas formas de realización, el método disminuye el nivel de ALA y PBG. El nivel de una porfirina o de un precursor de porfirina puede ser medido como se describe en la presente y como se conoce en el arte.

**Ensayos y métodos para supervisar la actividad de ARNi**

En otro aspecto, la invención provee ensayos y métodos para la supervisión de los niveles de ARNm de ALAS1. La actividad de ARNi en el hígado puede monitorizarse mediante la detección de los niveles de ARNm o del producto 5 'RACE en el tejido, o mediante la detección del nivel de la proteína secretada circulante.

Como alternativa, o en combinación, es posible detectar niveles extracelulares circulantes de ARNm de ALAS1, por ejemplo, mediante ensayos cERD (Circulating

Extracellular RNA Detection, deteccion de ARN extracelular circulante). En algunas formas de realización, el nivel de ARNm de ALAS1 puede ser detectado en una muestra de fluido corporal, por ejemplo, una muestra de orina o desuero. En algunas formas de realización, los exosomas se desprenden en los fluidos corporales a partir de diferentes tipos de células, que contienen ARNm y ARNmi derivado de un tejido de origen. Tales exosomas pueden ser utilizados para supervisar el nivel de ARNi en circulación. En una forma de realización, una muestra, por ejemplo, una muestra de orina o suero de un sujeto tratado con un ARNi descrito en la presente puede ser purificado con una baja velocidad de centrifugado, seguido de un centrifugado a aproximadamente 160.000 g durante aproximadamente 2 horas de manera de formar un sedimento. El ARN puede extraerse y analizarse a efectos de medir los niveles de ARNm de ALAS1. A título de ejemplo se divulgan métodos y ensayos en el documento PCT/US2012/043584, publicado como WO 2012/177906, cuyo contenido se incorpora en la presente a título de referencia.

Por lo tanto se provee un ensayo o método para detectar el nivel de ARNm de ALAS1 extracelular circulante en un sujeto. El ensayo o método incluye proveer ARN (por ejemplo, ARN extracelular) a partir de una muestra de fluido biológico (por ejemplo, orina, sangre o muestra de plasma) del sujeto, en donde dicha muestra de fluido

biológico comprende la ARNm de ALAS1; y detectar el nivel de ARNm de ALAS1 extracelular circulante en la muestra.

En una forma de realización, el ensayo incluye la etapa de obtención de un ALAS1 ADNc del ARNm de ALAS1; y poner en contacto el ALAS1 ADNc con un ácido nucleico complementario (por ejemplo, sonda y/o cebador) al ALAS1 ADNc o a una porción de éste, produciéndose de este modo una mezcla de reacción; y detectar (por ejemplo, medir) el nivel de ALAS1| ADNc en la mezcla de reacción, en donde el nivel de ALAS1 ADNc es indicativo del nivel de ARNm de ALAS1, con lo que se ensaya el nivel de ARNm de ALAS1 extracelular circulante en el sujeto.

En una forma de realización, el ensayo o método incluye la adquisición de una muestra de fluido biológico de un sujeto, en donde la muestra biológica es separada del tejido, y en donde la muestra biológica contiene exosomas. El ensayo o método puede incluir además la detección de los niveles de un ARN en la muestra biológica, en donde el ARN se expresa a partir del gen en el tejido del sujeto, en donde los exosomas no se purifican a partir de la muestra biológica antes de la detección de niveles de ARN en la muestra biológica.

En formas de realización, dicha muestra de fluido biológico es una muestra de sangre. En formas de realización, dicha muestra de fluido biológico es una

muestra de suero. En otra realización, la muestra de fluido biológico es una muestra de orina.

En formas de realización, el método comprende PCR, qPCR o 5'–RACE.

En formas de realización, dicho ácido nucleico es un cebador o sonda.

En formas de realización, dicho ácido nucleico comprende una parte detectable y el nivel de ARNm de ALAS1 se determina mediante la detección de la cantidad de la parte detectable.

En formas de realización, dicho método comprende además la obtención de la muestra de fluido biológico del sujeto.

En formas de realización de estos métodos, la eficacia de un tratamiento de la porfiria se evalúa en base a una comparación del nivel de ARNm de ALAS1 extracelular circulante en el sujeto con relación a un valor de referencia.

En formas de realización, una disminución en el nivel circulante de ARNm de ALAS1 extracelular circulante en el sujeto en respuesta al tratamiento de la porfiria, en relación con el valor de referencia, indica que el tratamiento de la porfiria es eficaz. En formas de realización, el valor de referencia es el nivel de ARNm de ALAS1 extracelular circulante en el sujeto antes del tratamiento de la porfiria.

A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en el arte al cual pertenece esta invención. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descriptos en la presente en la práctica o los ensayos de los ARNis y los métodos presentados en la invención, se describen a continuación métodos y materiales. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes, y otras referencias mencionadas en la presente son incorporadas por referencia en su totalidad. En caso de conflicto, la presente memoria, incluyendo las definiciones, serán el control. Además, los materiales, métodos y ejemplos son ilustrativos solamente y no pretenden ser limitativos.

**EJEMPLOS**

**Ejemplo 1. Síntesis de sARNi**

Fuente de los reactivos

En donde no se indica específicamente la fuente de un reactivo en la presente, tal reactivo puede ser obtenido de cualquier proveedor de reactivos para biología molecular con un estándar de calidad/pureza para la aplicación en biología molecular.

**Síntesis de oligonucleótidos.**

Todos los oligonucleótidos son sintetizados en un sintetizador AKTAoligopilot. El soporte sólido de vidrio

poroso controlado disponible comercialmente (dT–CPG, 500Å, Prime Synthesis) y las ARN fosforamiditas con grupos protectores estándar, 5′–*O*–dimetoxitritil N6–benzoil–2′–*t*–butildimetilsilil–adenosina–3′–*O*–N,N′–diisopropil–2–cianoetilfosforamidita, 5′–*O*–dimetoxitritil–N4–acetil–2′–*t*–butildimetilsilil–citidina–3′–*O*–N,N′–diisopropil–2–cianoetilfosforamidita, 5′–*O*–dimetoxitritil–N2––isobutil–2′–*t*–butildimetilsilil–guanosina–3′–*O*–N,N′–diisopropil–2–cianoetilfosforamidita y 5′–*O*–dimetoxitritil–2′–*t*–butildimetilsilil–uridina–3′–O–N,N′–diisopropil–2–cianoetilfosforamidita (Pierce Nucleic Acids Technologies) se usaron para la síntesis de oligonucleótidos. Las 2′–F–fosforamiditas, 5′–*O*–dimetoxitritil–N4–acetil–2′–fluoro–citidina–3′–*O*–N,N′–diisopropil–2–cianoetil–fosforamidita y 5′–*O*–dimetoxitritil–2′–fluoro–uridina–3′–O–N,N′–diisopropil–2–cianoetil–fosforamidita son adquiridas de (Promega). Todas las fosforamiditas se usan a una concentración de 0,2M en acetonitrilo ($CH_3CN$) excepto por guanosina que se usa a una concentración 0,2M en 10% de THF/ANC (v/v). Se usa un tiempo de acoplamiento/reciclado de 16 minutos. El activador es 5–etil tiotetrazol (0,75M, American International Chemicals); para la oxidación PO se usa yodo/agua/piridina y para la oxidación PS se usa PADS (2%) en 2,6–lutidina/ACN (1:1 v/v).

Se sintetizaron hebras conjugadas con 3′–ligandos usando un soporte sólido que contiene el ligando

correspondiente. Por ejemplo, la introducción de una unidad de colesterol en la secuencia es realizada a partir de una hidroxiprolinol–colesterol fosforamidita. El colesterol es unido al *trans*–4–hidroxiprolinol a través de una unión 6–aminohexanoato para obtener una parte de hidroxiprolinol–colesterol. Los ARNis marcados en el extremo 5’ con Cy–3 y Cy–5,5 (fluoróforo) sintetizados de la fosforamidita Quasar–570 (Cy–3) correspondiente son adquiridos de Biosearch Technologies. La conjugación de los ligandos al extremo 5’ y o la posición interna se logra usando un bloque formador de ligando–fosforamidita protegido apropiadamente. Un acoplamiento de 15 min extendido de una solución 0,1 M de fosforamidita en $CH_3CN$ anhidro en presencia de un activador de 5–(etiltio)–1*H*–tetrazol a un oligonucleótido unido al soporte sólido. La oxidación del fosfito internucleótido al fosfato es llevada a cabo usando agua yodada estándar como se informa (1) o por tratamiento con *tert*–butil hidroperóxido/acetonitrilo/agua (10: 87: 3) con un oligonucleótido conjugado con un tiempo de espera de oxidación de 10 min. El fosforotioato es introducido por la oxidación de fosfito a fosforotioato usando un reactivo de transferencia de azufre tal como DDTT (adquirido de AM Chemicals), PADS y o reactivo de Beaucage. La colesterol fosforamidita es sintetizada en el laboratorio y usada a una concentración de 0,1 M en diclorometano. El tiempo de acoplamiento para la colesterol fosforamidita es de 16

minutos.

**Desprotección I (Desprotección de la núcleobase)**

Después de completar la síntesis, el soporte es transferido a un frasco de vidrio de 100 mL (VWR). El oligonucleótido es escindido del soporte con desprotección simultánea de grupos base y fosfato con 80 mL de una mezcla de amoníaco etanólico: etanol (3:1)] durante 6,5 hs a 55ºC. El frasco se enfrió brevemente en hielo y luego se filtró la mezcla de amoníaco etanólico en un nuevo frasco de 250 mL. El CPG se lavó con 2 x 40 mL porciones de etanol/agua (1:1 v/v). El volumen de la mezcla se redujo luego a ~ 30 mL por roto–vap. La mezcla se congeló luego en hielo seco y se secó bajo vacío en un concentrador SpeedVac.

**Desprotección II (Remoción del grupo 2'–TBDMS)**

El residuo seco se volvió a suspender en 26 mL de trietilamina, trifluororuro de trietilamina (TEA•3HF) o piridina–HF y DMSO (3:4:6) y se calentó a 60 ºC durante 90 minutos para remover los grupos de *tert*–butildimetilsililo (TBDMS) en la posición 2'. La reacción se extinguió luego con 50 mL de acetato de sodio 20 mM y se ajustó el pH a 6,5. El oligonucleótido se almacenó en un congelador hasta la purificación.

**Análisis**

Los oligonucleótidos fueron analizados por cromatografía líquida de alta performance (HPLC) antes de la purificación y la selección del buffer y la columna

depende de la naturaleza de la secuencia y o del ligando conjugado.

**Purificación con HPLC**

Los oligonucleótidos conjugados con ligandos son purificados por HPLC preparativa de fase inversa. Los oligonucleótidos no conjugados son purificados por HPLC de intercambio de aniones en una columna de gel TSK empaquetada en el laboratorio. Los buffer son 20 mM de fosfato de sodio (pH 8,5) en 10% de $CH_3CN$ (buffer A) y 20 mM de fosfato de sodio (pH 8,5) en 10% de $CH_3CN$, 1M NaBr (buffer B). Las fracciones que contienen oligonucleótidos de longitud completa son pooled, desalados y liofilizados. Aproximadamente 0,15 OD de oligonucleótidos desalados se diluyeron en agua a 150 µL y luego se pipetearon en viales especiales para análisis CGE y LC/MS. Los compuestos son analizados luego por LC–ESMS y CGE.

**Preparación de sARNi**

Para la preparación general de sARNi, se calientan cantidades equimolares de hebras sentido y antisentido en 1xPBS a 95°C durante 5 min y se enfría lentamente a temperatura ambiente. La integridad del dúplex es confirmada por análisis HPLC.

Las secuencias de ácidos nucleicos se representan más abajo usando la nomenclatura estándar y específicamente las abreviaturas de la Tabla 1.

**Tabla 1: Abreviaturas de los monómeros de nucleótidos**

**usados en la representación de las secuencias de ácidos nucleicos.** Se comprenderá que estos monómeros, cuando están presentes en un oligonucleótido, están unidos mutuamente por enlaces 5’–3’–fosfodiéster.

| Abreviación | Nucleótido(s)/ Nucleósidos |
|---|---|
| A | Adenosina–3’–fosfato, 2’–desoxi–2’–fluorouridina–5’–fosfato o adenosina |
| Ab | beta–L–adenosina–3’–fosfato, beta–L–adenosina–5’–fosfato o beta–L–adenosina |
| Abs | beta–L–adenosina–3’–fosforotioato |
| Af | 2’–desoxi–2’–fluoroadenosina–3’–fosfato, 2’–desoxi–2’–fluoroadenosina–5’–fosfato o 2’–desoxi–2’–fluoroadenosina |
| Afs | 2’–desoxi–2’–fluoroadenosina–3’–fosforotioato |
| As | adenosina–3’–fosforotioato |
| C | citidina–3’–fosfato, citidina–5’–fosfato o citidina |
| Cb | beta–L–citidina–3'–fosfato o beta–L–citidina |
| Cbs | beta–L–citidina–3'–fosforotioato |
| Cf | 2’–desoxi–2’–fluorocitidina–3’–fosfato, 2’–desoxi–2’–fluorocitidina–5’–fosfato o 2’–desoxi–2’–fluorocitidina |
| Cfs | 2’–desoxi–2’–fluorocitidina–3’–fosforotioato |
| (Chd) | 2'–O–hexadecil–citidina–3'–fosfato o 2'–O–hexadecil–citidina |
| (Chds) | 2'–O–hexadecil–citidina–3'–fosforotioato |

| | |
|---|---|
| Cs | citidina–3’–fosforotioato |
| G | guanosina–3’–fosfato, guanosina–5’–fosfato o guanosina |
| Gb | beta–L–guanosina–3’–fosfato, beta–L–guanosina–5’–fosfato o beta–L–guanosina |
| Gbs | beta–L–guanosina–3’–fosforotioato |
| Gf | 2’–desoxi–2’–fluoroguanosina–3’–fosfato, 2’–desoxi–2’–fluoroguanosina–5’–fosfato o 2’–desoxi–2’–fluoroguanosina |
| Gfs | 2’–desoxi–2’–fluoroguanosina–3’–fosforotioato |
| Gs | guanosina–3’–fosforotioato |
| T | 5’–metiluridina–3’–fosfato, 5’–metiluridina–5’–fosfato o 5’–metiluridina |
| Tb | beta–L–timidina–3'–fosfato, beta–L–timidina–5'–fosfato o beta–L–timidina |
| Tbs | beta–L–timidina–3'–fosforotioato |
| Tf | 2’–desoxi–2’–fluoro–5–metiluridina–3’–fosfato, 2’–desoxi–2’–fluoro–5–metiluridina–3’–fosfato o 2’–desoxi–2’–fluoro–5–metiluridina |
| Tfs | 2’–desoxi–2’–fluoro–5–metiluridina–3’–fosforotioato |
| Ts | 5–metiluridina–3’–fosforotioato |
| U | Uridina–3’–fosfato, uridina–5’–fosfato o uridina– |

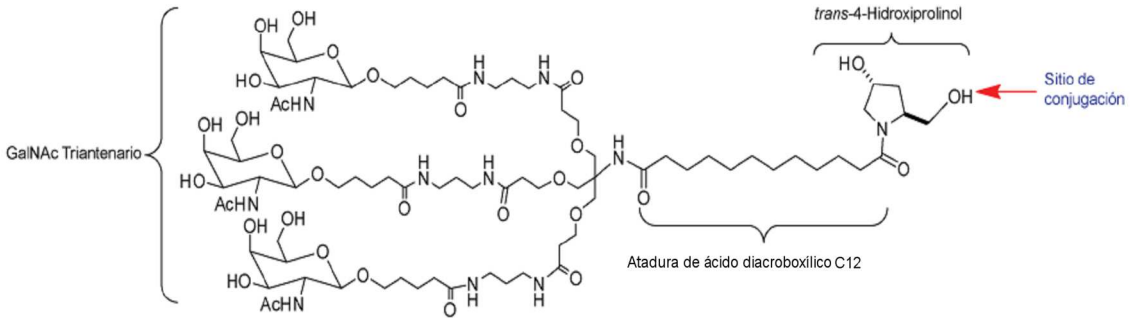
| | |
|---|---|
| Ub | beta–L–uridina–3’–fosfato, beta–L–uridina–5’–fosfato o beta–L–uridina |
| Ubs | beta–L–uridina–3’–fosforotioato |
| Uf | 2’–desoxi–2’–fluorouridina–3’–fosfato, 2’–desoxi–2’–fluorouridina o 2’–desoxi–2’–fluorouridina–3’–fosfato |
| Ufs | 2’–desoxi–2’–fluorouridina –3’–fosforotioato |
| (Uhd) | 2'–O–hexadecil–uridina–3'–fosfato, 2'–O–hexadecil–uridina–6'–fosfato o 2'–O–hexadecil–uridina |
| (Uhds) | 2'–O–hexadecil–uridina–3'–fosforotioato |
| Us | uridina –3’–fosforotioato |
| N | cualquier nucleótido (G, A, C, T o U) |
| a | 2'–O–metiladenosina–3’–fosfato, 2'–O–metiladenosina–5’–fosfato o 2'–O–metiladenosina |
| as | 2'–O–metiladenosina–3’– fosforotioato |
| c | 2'–O–metilcitidina–3’–fosfato, 2'–O–metilcitidina–5’–fosfato o 2'–O–metilcitidina |
| cs | 2'–O–metilcitidina–3’– fosforotioato |
| g | 2'–O–metilguanosina–3’–fosfato, 2'–O–metilguanosina–5’–fosfato o 2'–O–metilguanosina |
| gs | 2'–O–metilguanosina–3’– fosforotioato |

| | |
|---|---|
| t | 2’–O–metil–5–metiluridina–3’–fosfato, 2’–O–metil–5–metiluridina–5’–fosfato o 2’–O–metil–5–metiluridina |
| ts | 2’–O–metil–5–metiluridina–3’–fosforotioato |
| u | 2'–O–metiluridina–3’–fosfato, 2'–O–metiluridina–5’–fosfato o 2'–O–metiluridina |
| us | 2'–O–metiluridina–3’–fosforotioato |
| dA | 2’–desoxiadenosina–3’–fosfato, 2’–desoxiadenosina–5’–fosfato o 2’–desoxiadenosina |
| dAs | 2’–desoxiadenosina–3’–fosforotioato |
| dC | 2’–desoxicitidina–3’–fosfato, 2’–desoxicitidina–5’–fosfato o 2’–desoxicitidina |
| dCs | 2’–desoxicitidina–3’–fosforotioato |
| dG | 2’–desoxiguanosina–3’–fosfato, 2’–desoxiguanosina–5’–fosfato o 2’–desoxiguanosina |
| dGs | 2’–desoxiguanosina–3’–fosforotioato o 2’–desoxiguanosina |
| dT | 2'–desoxitimidina–3’–fosfato, 2'–desoxitimidina–5’–fosfato o 2'–desoxitimidina |
| dTs | 2’–desoxitimidina–3’–fosforotioato |
| dU | 2’–desoxiuridina–3’–fosfato, 2’–desoxiuridina–5’–fosfato o 2'–desoxiuridina |
| s | ligación de fosforotioato |

| | |
|---|---|
| L96[1] | N–[tris(GalNAc–alquil)–amidodecanoil)]–4–hidroxiprolinol Hyp–(GalNAc–alquil)3 |
| (Aeo) | 2’–O–metoxietiladenosina–3’–fosfato, 2’–O–metoxietiladenosina–5’–fosfato o 2’–O–metoxietiladenosina |
| (Aeos) | 2’–O–metoxietiladenosina–3’–fosforotioato |
| (Ceo) | 2’–O–metoxietilcitidina–3’–fosfato, 2’–O–metoxietilcitidina–5’–fosfato o 2’–O–metoxietilcitidina |
| (Ceos) | 2’–O–metoxietilcitidina–3’–fosforotioato |
| (Geo) | 2’–O–metoxietilguanosina–3’–fosfato, 2’–O–metoxietilguanosina–5’–fosfato o 2’–O–metoxietilguanosina |
| (Geos) | 2’–O–metoxietilguanosina–3’– fosforotioato |
| (Teo) | 2’–O–metoxietil–5–metiluridina–3’–fosfato, 2’–O–metoxietil–5–metiluridina–5’–fosfato o 2’–O–metoxietil–5–metiluridina |
| (Teos) | 2’–O–metoxietil–5–metiluridina–3’–fosforotioato |
| (m5Ceo) | 2’–O–metoxietil–5–metilcitidina–3’–fosfato, 2’–O–metoxietil–5–metilcitidina–5’–fosfato o 2’–O–metoxietil–5–metilcitidina |
| (m5Ceos) | 2’–O–metoxietil–5–metilcitidina–3’–fosforotioato |

| | |
|---|---|
| (Agn) | 1–(2,3–Dihidroxipropil)adenina–2–fosfato, 1–(2,3–Dihidroxipropil)adenina–3–fosfato o 1–(2,3–Dihidroxipropil)adenina |
| (Agns) | 1–(2,3–Dihidroxipropil)adenina–2–fosforotioato |
| (Cgn) | 1–(2,3–Dihidroxipropil)citosina–2–fosfato, 1–(2,3–Dihidroxipropil)citosina–3–fosfato o 1–(2,3–Dihidroxipropil)citosina |
| (Cgns) | 1–(2,3–Dihidroxipropil)citosina–2–fosforotioato |
| (Ggn) | 1–(2,3–Dihidroxipropil)guanina–2–fosfato, 1–(2,3–Dihidroxipropil)guanina–3–fosfato o 1–(2,3–Dihidroxipropil)guanina |
| (Ggns) | 1–(2,3–Dihidroxipropil)guanina–2–phosphorothiaote |
| (Tgn) | 1–(2,3–Dihidroxipropil)timina–2–fosfato, 1–(2,3–Dihidroxipropil)timina–3–fosfato o 1–(2,3–Dihidroxipropil)timina |
| (Tgns) | 1–(2,3–Dihidroxipropil)timina–2–fosforotioato |
| (Ugn) | 1–(2,3–Dihidroxipropil)uracil–2–fosfato, 1–(2,3–Dihidroxipropil)uracil–3–fosfato o 1–(2,3–Dihidroxipropil)timina |
| (Ugns) | 1–(2,3–Dihidroxipropil)uracil–2–fosforotioato |

[1]La estructura química de L96 es como sigue:




**Ejemplo 2. Diseño y síntesis de ALAS1 sARNi**

**Métodos experimentales**

**Bioinformática**

Transcriptos

El diseño de sARNi se llevó a cabo para identificar sARNis direccionados a transcriptos de ALAS1 humanos, de rhesus (*Macaca mulatta*), de ratón y de rata anotados en la base de datos de genes de NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/). El diseño usó los siguientes transcriptos de la colección NCBI RefSeq: Humano –NM_000688,4 (ver FIG,3), NM_199166,1; Rhesus – XM_001090440,2, XM_001090675,2; Ratón – NM_020559,2; Rata – NM_024484,2. Debido a la alta divergencia de secuencias de primates/roedores, los dúplex de sARNi fueron diseñados en varios lotes separados, incluyendo, pero no limitado a, lotes que contenían dúplex que se adaptaban a los transcriptos de humanos y rhesus solamente; transcriptos de humanos, rhesus, ratón y rata solamente; y transcriptos de ratón y rata solamente. La mayoría de los dúplex de sARNi fueron diseñados de tal modo que compartían 100% de identidad con el transcripto humano indicado en la lista y

de los otros transcriptos de las especies consideradas en cada lote diseñado (más arriba). En algunos casos, (ver Tabla 8) se permitieron mal apareamientos entre el dúplex y el mARN objetivo en la posición del primer antisentido (último sentido) cuando el par de bases complementario de hebra:mARN objetivo antisentido era un par GC o CG. En estos casos, los dúplex eran designados pares UA o AU en el par primer antisentido:último sentido. Así los dúplex mantenían la complementariedad pero estaban mal apareados con respecto al objetivo (U:C, U:G, A:C, o A:G). Dieciocho de estos dúplex “UA–swap” fueron diseñados como parte del conjunto humano/rhesus/ratón/rata (ver dúplex en la Tabla 8 con las marcas “C19U”, “G19U”, “C19A” o “G19A” en la columna Posición).

Diseño de sARNi, especificidad y predicción de la eficacia

La especificidad predicha de todos los 19meros posibles fue predicha de cada secuencia. Se seleccionaron luego los 19meros candidatos que no tenían repeticiones más largas que 7 nucleótidos. Estos 1510 sARNis candidatos humano/rhesus, 114 humano/rhesus/ratón/rata y 717 ratón/rata se usaron en amplias búsquedas contra los transcriptomas apropiados (definidos como el conjunto de archivos NM_ y XM_ dentro de los conjuntos de NCBI Refseq de humanos, rhesus, perro, ratón o rata) usando un algoritmo de “fuerza bruta” exhaustivo implementado en el

lenguaje *python script* ‘BruteForce.py’. El *script* analizó a continuación los alineamientos transcripto–oligo para generar un resultado basado en la posición y el número de mal apareamientos entre el sARNi y cualquier transcripto potencial ‘fuera del objetivo’. El resultado fuera del objetivo es ponderado para enfatizar las diferencias en la región de ‘semilla’ de sARNis, en las posiciones 2–9 desde el extremo 5’ de la molécula. A cada par oligo–transcripto de la búsqueda por fuerza bruta se le dio un resultado de mal apareamiento sumando los resultados individuales de mal apareamiento; los mal apareamientos en la posición 2–9 se contaron como 2,8, los mal apareamientos en las posiciones de los sitios de escisión 10–11 se contaron como 1,2 y los mal apareamientos en la región 12–19 se contaron como 1,0. Se llevó a cabo una predicción fuera del objetivo adicional comparando la frecuencia de heptámeros y octómeros derivados de 3 hexámeros distintos derivados de semillas, de cada oligo. Los hexámeros de las posiciones 2–7 con relación al inicio 5’ se usan para crear 2 heptámeros y un octómero. Creamos el ‘heptámero1’ agregando un 3’ A al hexámero; creamos un heptámero2 agregando un 5’ A al hexámero; creamos el octómero agregando un A a los dos extremos 5’ y 3’ del hexámero. Se calculó previamente la frecuencia de octómeros y heptámeros en 3’UTRome humano, rhesus, ratón o rata (definido como la subsecuencia del transcriptoma de la base de datos Refseq de NCBI en donde

el extremo de la región codificadora, la ‘CDS’, está claramente definida). La frecuencia del octómero fue normalizada a la frecuencia del heptámero usando el valor medio del rango de frecuencias del octómero. Se calculó luego un ‘mirSeedScore’ calculando la suma de ((3 X recuento de octómero normalizado) + (2 X recuento de heptámero2) + (1 X recuento de heptámero 1)).

A ambas hebras de sARNis se les asignó una categoría de especificidad de acuerdo con los resultados calculados: un resultado por encima de 3 califica como altamente específico, igual a 3 como específico y entre 2,2 y 2,8 como moderadamente específico. Clasificamos por la especificidad de la hebra antisentido. Luego seleccionamos dúplex cuyos oligos antisentido no tenían GC en la primera posición, no tenían G en ambas posiciones 13 y 14, y tenían 3 o más Us o As en la región de semillas (características de dúplex con alta eficacia predicha)

Los dúplex conjugados con GalNac candidatos, 21 y 23 nucleótidos de longitud en las hebras sentido y antisentido respectivamente, fueron diseñados extendiendo los 19meros antisentido 4 nucleótidos adicionales en la dirección 3’ (preservando la complementariedad perfecta con el transcripto objetivo). La hebra sentido fue especificada como el complemento inverso de los primeros 21 nucleótidos del 23mero antisentido. Se seleccionaron dúplex que mantenían apareamientos perfectos con todos los

transcriptos de especies seleccionados en todos los 23 nucleótidos.

Selección de la secuencia de sARNi

Se sintetizaron y formaron como dúplex oligos de 19meros de sARNi con un total de 90 sentido y 90 antisentido derivados de humano/rhesus, 40 sentido y 40 antisentido derivados de human/rhesus/ratón/ratón/rata, y 40 sentido y 40 antisentido derivados de ratón/rata. Se sintetizaron oligos de 21/23meros con un total de 45 sentido y 45 antisentido derivados de humano/rhesus para dar 45 dúplex conjugados con GalNac.

Las secuencias de las hebras sentido y antisentido de los dúplex modificados se muestran en la Tabla 2, y las secuencias de las hebras sentido y antisentido de los dúplex no modificados se muestran en la Tabla 3.

**Síntesis de las secuencias de ALAS1**

Las secuencias de ALAS1 fueron sintetizadas en un sintetizador MerMade 192 a una escala de 1 ó 0,2 umoles. Las hebras simples de prepararon con modificaciones 2’O–metilo para rastreo *in vitro* usando reactivos de transfección. Los conjugados de 3’ GalNAc se prepararon con secuencias que contenían modificaciones 2’F y 2’–O–metio en la hebra sentido en los diseños de 21–23meros para captación libre en células. Para todas las secuencias de 21meros en la lista, se aplicó química ‘endolight’ como se detalla más abajo.

- Todas las pirimidinas (citosina y uridina) en la hebra sentido contenían bases de 2’–O–metilo (2’ O–metilo C y 2’–O–metilo U)
- En la hebra antisentido, las pirimidinas adyacentes a (hacia la posición 5’) ribo A nucleósido fueron reemplazadas con sus 2–O–metil nucleósidos correspondientes
- Se introdujo una extensión dTsdT de dos bases en el extremo 3’ de ambas secuencias sentido y antisentido
- El archivo de secuencias se convirtió en un archivo de texto para hacerlo compatible para cargarlo en el software de síntesis MerMade 192

Para las secuencias de hebras sentido y antisentido complementarias conjugadas con GalNAc, se introdujeron 2’F y otros nucleósidos modificados en combinación con ribo con 2’O–metil nucleósidos. La síntesis se realizó en un soporte CPG modificado con GalNAc para la hebra sentido y CPG modificado con soporte universal en la secuencia antisentido.

Síntesis, escisión y desprotección:

La síntesis de las secuencias ALAS1 usó síntesis de oligonucleótidos de soporte sólido usando química de fosforamidita. Para las secuencias endolight de 21meros, se usó un desoxi timidina CPG como el soporte sólido mientras que para los conjugados con GalNAc, se usaron un soporte

sólido GalNAc para la hebra sentido y un soporte universal CPG para la hebra antisentido.

La síntesis de las secuencias arriba mencionadas se realizó o bien a escala 1 ó 0,2 um en placas de 96 cavidades. Las soluciones amidita fueron preparadas a una concentración de 0,1M y se usó etil tio tetrazol (0,6M en acetonitrilo) como activador.

Las secuencias sintetizadas fueron escindidas y desprotegidas en placas de 96 cavidades, usando metilamina en el primer paso y reactivo fluoruro en el segundo paso. Para las secuencias que contenían GalNAc y 2'F nucleósidos, las condiciones de desprotección se modificaron. Las secuencias después de escisión y desprotección fueron precipitadas usando una mezcla de acetona: etanol (80:20) y los pellets fueron suspendidos nuevamente en buffer acetato de sodio 0,2M. Se analizaron muestras de cada secuencia por LC–MS para confirmar la identidad, UV para cuantificación y un conjunto seleccionado de muestras por cromatografía IEX para determinar la pureza.

Purificación y desalado:

Las secuencias de ALAS1 fueron precipitadas y purificadas en un sistema purificador AKTA usando una columna Sephadex. La ALAS1ess se corrió a temperatura ambiente. Se realizó la inyección de la muestra y la recolección en placas de 96 cavidades (cavidad de 1,8 mL de profundidad). Se recogió en el eluyente un solo pico

correspondiente a toda la longitud de la secuencia. Las secuencias de ALAS1 desaladas fueron analizadas con respecto a la concentración (por medición UV a A260) y pureza (por HPLC de intercambio de iones). Las hebras simples complementarias fueron combinadas luego en una relación estequiométrica 1:1 para formar dúplex de sARNi.

**Tabla 2: Secuencias de cadenas simples y dobles modificadas de ALAS1 humano**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Posición en el transcripto NM_ 000688,4 | Nombre de dúplex | Secuencia de sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (5’–3’) |
|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 3 | 522–540 | AD–55078,2 | cuccGGccAGuGAGAAAGAdTsdT | UCUUUCUcACUGGCCGGAGdTsdT |
| 4 | 5 | 669–687 | AD–55084,2 | uGGcAGcAcAGAuGAAucAdTsdT | UGAUUcAUCUGUGCUGCcAdTsdT |
| 6 | 7 | 790–808 | AD–55090,2 | cAGuGuGGuuAGuGuGAAAdTsdT | UUUcAcACuAACcAcACUGdTsdT |
| 8 | 9 | 853–871 | AD–55096,2 | cAucAuGcAAAAGcAAAGAdTsdT | UCUUUGCUUUUGcAUGAUGdTsdT |
| 10 | 11 | 876–894 | AD–55102,2 | AAAGAGuGucucAucuucudTsdT | AGAAGAUGAGAcACUCUUUdTs |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | dT |
| 12 | 13 | 877–895 | AD-55106,2 | AAGAGuGucucAucu ucuudTsdT | AAGAAGAUGAG AcACUCUUdTs dT |
| 14 | 15 | 914–932 | AD-55111,2 | ucuGuuuccAcuuuu cAGudTsdT | ACUGAAAAGUG GAAAcAGAdTs dT |
| 16 | 17 | 923–941 | AD-55073,2 | AcuuuucAGuAuGAu cGuudTsdT | AACGAUcAuAC UGAAAAGUdTs dT |
| 18 | 19 | 926–944 | AD-55079,2 | uuucAGuAuGAucGu uucudTsdT | AGAAACGAUcA uACUGAAAdTs dT |
| 20 | 21 | 927–945 | AD-55085,2 | uucAGuAuGAucGuu ucuudTsdT | AAGAAACGAUc AuACUGAAdTs dT |
| 22 | 23 | 928–946 | AD-55091,2 | ucAGuAuGAucGuuu cuuudTsdT | AAAGAAACGAU cAuACUGAdTs dT |
| 24 | 25 | 932–950 | AD-55097,2 | uAuGAucGuuucuuu GAGAdTsdT | UCUcAAAGAAA CGAUcAuAdTs dT |
| 26 | 27 | 973–991 | AD-55103,2 | uGAccAcAccuAucG AGuudTsdT | AACUCGAuAGG UGUGGUcAdTs dT |
| 28 | 29 | 975–993 | AD-55107,2 | AccAcAccuAucGAG | AAAACUCGAuA |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | uuuudTsdT | GGUGUGGUdTsdT |
| 30 | 31 | 1029–1047 | AD–55112,2 | uGGcAGAuGAcuAuucAGAdTsdT | UCUGAAuAGUcAUCUGCcAdTsdT |
| 32 | 33 | 1077–1095 | AD–55074,2 | ucuGGuGcAGuAAuGAcuAdTsdT | uAGUcAUuACUGcACcAGAdTsdT |
| 34 | 35 | 1124–1142 | AD–55080,2 | uGuGGGGcAGuuAuGGAcAdTsdT | UGUCcAuAACUGCCCcAcAdTsdT |
| 36 | 37 | 1137–1155 | AD–55086,2 | uGGAcAcuuuGAAAcAAcAdTsdT | UGUUGUUUcAAAGUGUCcAdTsdT |
| 38 | 39 | 1182–1200 | AD–55098,2 | AuAuuucuGGAAcuAGuAAdTsdT | UuACuAGUUCcAGAAAuAUdTsdT |
| 40 | 41 | 1184–1202 | AD–55104,2 | AuuucuGGAAcuAGuAAAudTsdT | AUUuACuAGUUCcAGAAAUdTsdT |
| 42 | 43 | 1185–1203 | AD–55108,2 | uuucuGGAAcuAGuAAAuudTsdT | AAUUuACuAGUUCcAGAAAdTsdT |
| 44 | 45 | 1188–1206 | AD–55113,2 | cuGGAAcuAGuAAAuuccAdTsdT | UGGAAUUuACuAGUUCcAGdTsdT |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 46 | 47 | 1325–1343 | AD–55075,2 | uGuGAGAuuuAcucuGAuudTsdT | AAUcAGAGuAAAUCUcAcAdTsdT |
| 48 | 49 | 1364–1382 | AD–55081,2 | AuccAAGGGAuucGAAAcAdTsdT | UGUUUCGAAUCCCUUGGAUdTsdT |
| 50 | 51 | 1382–1400 | AD–55087,2 | AGccGAGuGccAAAGuAcAdTsdT | UGuACUUUGGcACUCGGCUdTsdT |
| 52 | 53 | 1478–1496 | AD–55093,2 | uuuGAAAcuGuccAuucAAdTsdT | UUGAAUGGAcAGUUUcAAAdTsdT |
| 54 | 55 | 1531–1549 | AD–55099,2 | uGAuGuGGcccAuGAGuuudTsdT | AAACUcAUGGGCcAcAUcAdTsdT |
| 56 | 57 | 1631–1649 | AD–53573,3 | GucAuGccAAAAAuGGAcAdTsdT | UGUCcAUUUUUGGcAUGACdTsdT |
| 58 | 59 | 1637–1655 | AD–55109,2 | ccAAAAAuGGAcAucAuuudTsdT | AAAUGAUGUCcAUUUUUGGdTsdT |
| 60 | 61 | 1706–1724 | AD–55114,2 | AcGAGuucucuGAuuGAcAdTsdT | UGUcAAUcAGAGAACUCGUdTsdT |
| 62 | 63 | 1962–1980 | AD–55076,2 | AAGucuGuGAuGAAcuAAudTsdT | AUuAGUUcAUcAcAGACUUdTs |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | dT |
| 64 | 65 | 1967–1985 | AD-55082,2 | uGuGAuGAAcuAAuGAGcAdTsdT | UGCUcAUuAGUUcAUcAcAdTsdT |
| 66 | 67 | 1977–1995 | AD-55088,2 | uAAuGAGcAGAcAuAAcAudTsdT | AUGUuAUGUCUGCUcAUuAdTsdT |
| 68 | 69 | 2189–2207 | AD-55094,2 | uuuGAAGuGAuGAGuGAAAdTsdT | UUUcACUcAUcACUUcAAAdTsdT |
| 70 | 71 | 2227–2245 | AD-55100,2 | AGGcuuGAGcAAGuuGGuAdTsdT | uACcAACUUGCUcAAGCCUdTsdT |
| 72 | 73 | 2313–2331 | AD-55105,2 | ucuucAGAGuuGucuuuAudTsdT | AuAAAGAcAACUCUGAAGAdTsdT |
| 74 | 75 | 2317–2335 | AD-55110,2 | cAGAGuuGucuuuAuAuGudTsdT | AcAuAuAAAGAcAACUCUGdTsdT |
| 76 | 77 | 2319–2337 | AD-55115,2 | GAGuuGucuuuAuAuGuGAdTsdT | UcAcAuAuAAAGAcAACUCdTsdT |
| 78 | 79 | 2320–2338 | AD-55077,2 | AGuuGucuuuAuAuGuGAAdTsdT | UUcAcAuAuAAAGAcAACUdTsdT |
| 80 | 81 | 2344–2362 | AD-55083,2 | uuAuAuuAAAuuuuA | AGAUuAAAAUU |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | AucudTsdT | uAAuAuAAdTsdT |
| 82 | 83 | 2352–2370 | AD–55089,2 | AAuuuuAAucuAuAGuAAAdTsdT | UUuACuAuAGAUuAAAAUUdTsdT |
| 84 | 85 | 2353–2371 | AD–55095,2 | AuuuuAAucuAuAGuAAAAdTsdT | UUUuACuAuAGAUuAAAAUdTsdT |
| 86 | 87 | 2376–2394 | AD–55101,2 | AGuccuGGAAAuAAAuucudTsdT | AGAAUUuAUUUCcAGGACUdTsdT |
| 88 | 89 | 358–376 | AD–53511,1 | cuGcccAuucuuAuccGAdTsdT | UCGGGAuAAGAAUGGGcAGdTsdT |
| 90 | 91 | 789–807 | AD–53512,1 | ccAGuGuGGuuAGuGuGAAdTsdT | UUcAcACuAACcAcACUGGdTsdT |
| 92 | 93 | 1076–1094 | AD–53513,1 | GucuGGuGcAGuAAuGAcudTsdT | AGUcAUuACUGcACcAGACdTsdT |
| 94 | 95 | 1253–1271 | AD–53514,1 | GcAcucuuGuuuuccucGudTsdT | ACGAGGAAAAcAAGAGUGCdTsdT |
| 96 | 97 | 1544–1562 | AD–53515,1 | GAGuuuGGAGcAAucAccudTsdT | AGGUGAUUGCUCcAAACUCdTsdT |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 98 | 99 | 2228–2246 | AD–53516,1 | GGcuuGAGcAAGuuGGuAudTsdT | AuACcAACUUGCUcAAGCCdTsdT |
| 100 | 101 | 404–422 | AD–53517,1 | GGcAAAucucuGuuGuucudTsdT | AGAAcAAcAGAGAUUUGCCdTsdT |
| 102 | 103 | 404–422 | AD–53517,1 | GGcAAAucucuGuuGuucudTsdT | AGAAcAAcAGAGAUUUGCCdTsdT |
| 104 | 105 | 866–884 | AD–53518,1 | cAAAGAccAGAAAGAGuGudTsdT | AcACUCUUUCUGGUCUUUGdTsdT |
| 106 | 107 | 1080–1098 | AD–53519,1 | GGuGcAGuAAuGAcuAccudTsdT | AGGuAGUcAUuACUGcACCdTsdT |
| 108 | 109 | 1258–1276 | AD–53520,1 | cuuGuuuuccucGuGcuuudTsdT | AAAGcACGAGGAAAAcAAGdTsdT |
| 110 | 111 | 1616–1634 | AD–53521,1 | GGGGAucGGGAuGGAGucAdTsdT | UGACUCcAUCCCGAUCCCCdTsdT |
| 112 | 113 | 2230–2248 | AD–53522,1 | cuuGAGcAAGuuGGuAucudTsdT | AGAuACcAACUUGCUcAAGdTsdT |
| 114 | 115 | 436–454 | AD–53523,1 | ccccAAGAuGAuGGAAGuudTsdT | AACUUCcAUcAUCUUGGGGdTs |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | dT |
| 116 | 117 | 436–454 | AD–53523,1 | ccccAAGAuGAuGGAAGuudTsdT | AACUUCcAUcAUCUUGGGGdTsdT |
| 118 | 119 | 885–903 | AD–53524,1 | cucAucuucuucAAGAuAAdTsdT | UuAUCUUGAAGAAGAUGAGdTsdT |
| 120 | 121 | 1127–1145 | AD–53525,1 | GGGGcAGuuAuGGAcAcuudTsdT | AAGUGUCcAuAACUGCCCCdTsdT |
| 122 | 123 | 1315–1333 | AD–53526,1 | GAuGccAGGcuGuGAGAuudTsdT | AAUCUcAcAGCCUGGcAUCdTsdT |
| 124 | 125 | 1870–1888 | AD–53527,1 | GAGAcAGAuGcuAAuGGAudTsdT | AUCcAUuAGcAUCUGUCUCdTsdT |
| 126 | 127 | 2286–2304 | AD–53528,1 | ccccAGGccAuuAucAuAudTsdT | AuAUGAuAAUGGCCUGGGGdTsdT |
| 128 | 129 | 489–507 | AD–53529,1 | cAGcAGuAcAcuAccAAcAdTsdT | UGUUGGuAGUGuACUGCUGdTsdT |
| 130 | 131 | 489–507 | AD–53529,1 | cAGcAGuAcAcuAccAAcAdTsdT | UGUUGGuAGUGuACUGCUGdTsdT |
| 132 | 133 | 915–933 | AD–53530,1 | cuGuuuccAcuuuuc | uACUGAAAAGU |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | AGuAdTsdT | GGAAAcAGdTsdT |
| 134 | 135 | 1138–1156 | AD–53531,1 | GGAcAcuuuGAAAcAAcAudTsdT | AUGUUGUUUcAAAGUGUCCdTsdT |
| 136 | 137 | 1324–1342 | AD–53532,1 | cuGuGAGAuuuAcucuGAudTsdT | AUcAGAGuAAAUCUcAcAGdTsdT |
| 138 | 139 | 1927–1945 | AD–53533,1 | cccuGuGcGGGuuGcAGAudTsdT | AUCUGcAACCCGcAcAGGGdTsdT |
| 140 | 141 | 2312–2330 | AD–53534,1 | GucuucAGAGuuGucuuuAdTsdT | uAAAGAcAACUCUGAAGACdTsdT |
| 142 | 143 | 646–664 | AD–53535,1 | cAcuGcAAGcAAAuGcccudTsdT | AGGGcAUUUGCUUGcAGUGdTsdT |
| 144 | 145 | 922–940 | AD–53536,1 | cAcuuuucAGuAuGAucGudTsdT | ACGAUcAuACUGAAAAGUGdTsdT |
| 146 | 147 | 1163–1181 | AD–53537,1 | GGGGcAGGuGGuAcuAGAAdTsdT | UUCuAGuACcACCUGCCCCdTsdT |
| 148 | 149 | 1347–1365 | AD–53538,1 | GGAAccAuGccuccAuGAudTsdT | AUcAUGGAGGcAUGGUUCCdTsdT |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 150 | 151 | 1964–1982 | AD-53539,1 | GucuGuGAuGAAcuAAuGAdTsdT | UcAUuAGUUcAUcAcAGACdTsdT |
| 152 | 153 | 2321–2339 | AD-53540,1 | GuuGucuuuAuAuGuGAAudTsdT | AUUcAcAuAuAAAGAcAACdTsdT |
| 154 | 155 | 671–689 | AD-53541,1 | GcAGcAcAGAuGAAucAGAdTsdT | UCUGAUUcAUCUGUGCUGCdTsdT |
| 156 | 157 | 924–942 | AD-53542,1 | cuuuucAGuAuGAucGuuudTsdT | AAACGAUcAuACUGAAAAGdTsdT |
| 158 | 159 | 1164–1182 | AD-53543,1 | GGGcAGGuGGuAcuAGAAAdTsdT | UUUCuAGuACcACCUGCCCdTsdT |
| 160 | 161 | 1460–1478 | AD-53544,1 | GuccccAAGAuuGuGGcAudTsdT | AUGCcAcAAUCUUGGGGACdTsdT |
| 162 | 163 | 1976–1994 | AD-53545,1 | cuAAuGAGcAGAcAuAAcAdTsdT | UGUuAUGUCUGCUcAUuAGdTsdT |
| 164 | 165 | 786–804 | AD-53546,1 | GccccAGuGuGGuuAGuGudTsdT | AcACuAACcAcACUGGGGCdTsdT |
| 166 | 167 | 935–953 | AD-53547,1 | GAucGuuucuuuGAGAAAAdTsdT | UUUUCUcAAAGAAACGAUCdTs |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | dT |
| 168 | 169 | 1165–1183 | AD–53548,1 | GGcAGGuGGuAcuAGAAAudTsdT | AUUUCuAGuACcACCUGCCdTsdT |
| 170 | 171 | 1530–1548 | AD–53549,1 | GuGAuGuGGcccAuGAGuudTsdT | AACUcAUGGGCcAcAUcACdTsdT |
| 172 | 173 | 2003–2021 | AD–53550,1 | cAAGcAAucAAuuAcccuAdTsdT | uAGGGuAAUUGAUUGCUUGdTsdT |
| 174 | 175 | 788–806 | AD–53551,1 | cccAGuGuGGuuAGuGuGAdTsdT | UcAcACuAACcAcACUGGGdTsdT |
| 176 | 177 | 974–992 | AD–53552,1 | GAccAcAccuAucGAGuuudTsdT | AAACUCGAuAGGUGUGGUCdTsdT |
| 178 | 179 | 1191–1209 | AD–53553,1 | GAAcuAGuAAAuuccAuGudTsdT | AcAUGGAAUUuACuAGUUCdTsdT |
| 180 | 181 | 1541–1559 | AD–53554,1 | cAuGAGuuuGGAGcAAucAdTsdT | UGAUUGCUCcAAACUcAUGdTsdT |
| 182 | 183 | 2075–2093 | AD–53555,1 | ccccAGAuGAuGAAcuAcudTsdT | AGuAGUUcAUcAUCUGGGGdTsdT |
| 184 | 185 | 360–378 | AD–53561,1 | GcccAuucuuAuccc | ACUCGGGAuAA |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | GAGudTsdT | GAAUGGGCdTsdT |
| 186 | 187 | 1356–1374 | AD–53567,1 | ccuccAuGAuccAAGGGAudTsdT | AUCCCUUGGAUcAUGGAGGdTsdT |
| 188 | 189 | 1631–1649 | AD–53573,1 | GucAuGccAAAAAuGGAcAdTsdT | UGUCcAUUUUUGGcAUGACdTsdT |
| 190 | 191 | 1634–1652 | AD–53579,1 | AuGccAAAAAuGGAcAucAdTsdT | UGAUGUCcAUUUUGGcAUdTsdT |

**Tabla 3: Secuencias de cadena simple y doble no modificadas humanas ALAS1**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Posición en el transcripto NM_ 000688,4 | Nombre de dúplex | Secuencia de sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (5’–3’) |
|---|---|---|---|---|---|
| 192 | 193 | 522–540 | AD–55078,2 | CUCCGGCCAGUGAGAAAGA | UCUUUCUCACUGGCCGGAG |
| 194 | 195 | 669–687 | AD–55084,2 | UGGCAGCACAGAUGAAUCA | UGAUUCAUCUGUGCUGCCA |
| 196 | 197 | 790–808 | AD–55090,2 | CAGUGUGGUUAGUGUGAAA | UUUCACACUAACCACACUG |
| 198 | 199 | 853–871 | AD–55096,2 | CAUCAUGCAAAAGCAAAGA | UCUUUGCUUUUGCAUGAUG |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 200 | 201 | 876–894 | AD–55102,2 | AAAGAGUGUCUCAUCUUCU | AGAAGAUGAGACACUCUUU |
| 202 | 203 | 877–895 | AD–55106,2 | AAGAGUGUCUCAUCUUCUU | AAGAAGAUGAGACACUCUU |
| 204 | 205 | 914–932 | AD–55111,2 | UCUGUUUCCACUUUUCAGU | ACUGAAAAGUGGAAACAGA |
| 206 | 207 | 923–941 | AD–55073,2 | ACUUUUCAGUAUGAUCGUU | AACGAUCAUACUGAAAAGU |
| 208 | 209 | 926–944 | AD–55079,2 | UUUCAGUAUGAUCGUUCUU | AGAAACGAUCAUACUGAAA |
| 210 | 211 | 927–945 | AD–55085,2 | UUCAGUAUGAUCGUUUCUU | AAGAAACGAUCAUACUGAA |
| 212 | 213 | 928–946 | AD–55091,2 | UCAGUAUGAUCGUUUCUUU | AAAGAAACGAUCAUACUGA |
| 214 | 215 | 932–950 | AD–55097,2 | UAUGAUCGUUUCUUUGAGA | UCUCAAAGAAACGAUCAUA |
| 216 | 217 | 973–991 | AD–55103,2 | UGACCACACCUAUCGAGUU | AACUCGAUAGGUGUGGUCA |
| 218 | 219 | 975–993 | AD–55107,2 | ACCACACCUAUCGAGUUUU | AAAACUCGAUAGGUGUGGU |
| 220 | 221 | 1029–1047 | AD–55112,2 | UGGCAGAUGACUAUUCAGA | UCUGAAUAGUCAUCUGCCA |
| 222 | 223 | 1077–1095 | AD–55074,2 | UCUGGUGCAGUAAUGACUA | UAGUCAUUACUGCACCAGA |
| 224 | 225 | 1124–1142 | AD–55080,2 | UGUGGGGCAGUUAUGGACA | UGUCCAUAACUGCCCCACA |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 226 | 227 | 1137–1155 | AD–55086,2 | UGGACACUUUGAAACAACA | UGUUGUUUCAAAGUGUCCA |
| 228 | 229 | 1182–1200 | AD–55098,2 | AUAUUUCUGGAACUAGUAA | UUACUAGUUCCAGAAAUAU |
| 230 | 231 | 1184–1202 | AD–55104,2 | AUUUCUGGAACUAGUAAAU | AUUUACUAGUUCCAGAAAU |
| 232 | 233 | 1185–1203 | AD–55108,2 | UUUCUGGAACUAGUAAAUU | AAUUUACUAGUUCCAGAAA |
| 234 | 235 | 1188–1206 | AD–55113,2 | CUGGAACUAGUAAAUUCCA | UGGAAUUUACUACUUCCAG |
| 236 | 237 | 1325–1343 | AD–55075,2 | UGUGAGAUUUACUCUGAUU | AAUCAGAGUAAAUCUCACA |
| 238 | 239 | 1364–1382 | AD–55081,2 | AUCCAAGGGAUUCGAAACA | UGUUUCGAAUCCCUUGGAU |
| 240 | 241 | 1382–1400 | AD–55087,2 | AGCCGAGUGCCAAAGUACA | UGUACUUUGGCACUCGGCU |
| 242 | 243 | 1478–1496 | AD–55093,2 | UUUGAAACUGUCCAUUCAA | UUGAAUGGACAGUUUCAAA |
| 244 | 245 | 1531–1549 | AD–55099,2 | UGAUGUGGCCCAUGAGUUU | AAACUCAUGGGCCACAUCA |
| 246 | 247 | 1631–1649 | AD–53573,3 | GUCAUGCCAAAAAUGGACA | UGUCCAUUUUUGGCAUGAC |
| 248 | 249 | 1637–1655 | AD–55109,2 | CCAAAAAUGGACAUCAUUU | AAAUGAUGUCCAUUUUUGG |
| 250 | 251 | 1706–1724 | AD–55114,2 | ACGAGUUCUCUGAUUGACA | UGUCAAUCAGAGAACUCGU |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 252 | 253 | 1962–1980 | AD–55076,2 | AAGUCUGUGAUGAACUAAU | AUUAGUUCAUCACAGACUU |
| 254 | 255 | 1967–1985 | AD–55082,2 | UGUGAUGAACUAAUGAGCA | UGCUCAUUAGUUCAUCACA |
| 256 | 257 | 1977–1995 | AD–55088,2 | UAAUGAGCAGACAUAACAU | AUGUUAUGUCUGCUCAUUA |
| 258 | 259 | 2189–2207 | AD–55094,2 | UUUGAAGUGAUGAGUGAAA | UUUCACUCAUCACUUCAAA |
| 260 | 261 | 2227–2245 | AD–55100,2 | AGGCUUGAGCAAGUUGGUA | UACCAACUUGCUCAAGCCU |
| 262 | 263 | 2313–2331 | AD–55105,2 | UCUUCAGAGUUGUCUUUAU | AUAAAGACAACUCUGAAGA |
| 264 | 265 | 2317–2335 | AD–55110,2 | CAGAGUUGUCUUUAUAUGU | ACAUAUAAAGACAACUCUG |
| 266 | 267 | 2319–2337 | AD–55115,2 | GAGUUGUCUUUAUAUGUGA | UCACAUAUAAAGACAACUC |
| 268 | 269 | 2320–2338 | AD–55077,2 | AGUUGUCUUUAUAUGUGAA | UUCACAUAUAAAGACAACU |
| 270 | 271 | 2344–2362 | AD–55083,2 | UUAUAUUAAAUUUUAAUCU | AGAUUAAAAUUUAAUAUAA |
| 272 | 273 | 2352–2370 | AD–55089,2 | AAUUUUAAUCUAUAGUAAA | UUUACUAUAGAUUAAAAUU |
| 274 | 275 | 2353–2371 | AD–55095,2 | AUUUUAAUCUAUAGUAAAA | UUUUACUAUAGAUUAAAAU |
| 276 | 277 | 2376–2394 | AD–55101,2 | AGUCCUGGAAAUAAAUUCU | AGAAUUUAUUUCCAGGACU |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 278 | 279 | 358–376 | AD–53511,1 | CUGCCCAUUCUUAUCCCGA | UCGGGAUAAGAAUGGGCAG |
| 280 | 281 | 789–807 | AD–53512,1 | CCAGUGUGGUUAGUGUGAA | UUCACACUAACCACACUGG |
| 282 | 283 | 1076–1094 | AD–53513,1 | GUCUGGUGCAGUAAUGACU | AGUCAUUACUGCACCAGAC |
| 284 | 285 | 1253–1271 | AD–53514,1 | GCACUCUUGUUUUCCUCGU | ACGAGGAAAACAAGAGUGC |
| 286 | 287 | 1544–1562 | AD–53515,1 | GAGUUUGGAGCAAUCACCU | AGGUGAUUGCUCCAAACUC |
| 288 | 289 | 2228–2246 | AD–53516,1 | GGCUUGAGCAAGUUGGUAU | AUACCAACUUGCUCAAGCC |
| 290 | 291 | 404–422 | AD–53517,1 | GGCAAAUCUCUGUUGUUCU | AGAACAACAGAGAUUUGCC |
| 292 | 293 | 404–422 | AD–53517,1 | GGCAAAUCUCUGUUGUUCU | AGAACAACAGAGAUUUGCC |
| 294 | 295 | 866–884 | AD–53518,1 | CAAAGACCAGAAAGAGUGU | ACACUCUUUCUGGUCUUUG |
| 296 | 297 | 1080–1098 | AD–53519,1 | GGUGCAGUAAUGACUACCU | AGGUAGUCAUUACUGCACC |
| 298 | 299 | 1258–1276 | AD–53520,1 | CUUGUUUUCCUCGUGCUUU | AAAGCACGAGGAAAACAAG |
| 300 | 301 | 1616–1634 | AD–53521,1 | GGGGAUCGGGAUGGAGUCA | UGACUCCAUCCCGAUCCCC |
| 302 | 303 | 2230–2248 | AD–53522,1 | CUUGAGCAAGUUGGUAUCU | AGAUACCAACUUGCUCAAG |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 304 | 305 | 436-454 | AD-53523,1 | CCCCAAGAUGAUGGAAGUU | AACUUCCAUCAUCUUGGGG |
| 306 | 307 | 436-454 | AD-53523,1 | CCCCAAGAUGAUGGAAGUU | AACUUCCAUCAUCUUGGGG |
| 308 | 309 | 885-903 | AD-53524,1 | CUCAUCUUCUUCAAGAUAA | UUAUCUUGAAGAAGAUGAG |
| 310 | 311 | 1127-1145 | AD-53525,1 | GGGGCAGUUAUGGACACUU | AAGUGUCCAUAACUGCCCC |
| 312 | 313 | 1315-1333 | AD-53526,1 | GAUGCCAGGCUGUGAGAUU | AAUCUCACAGCCUGGCAUC |
| 314 | 315 | 1870-1888 | AD-53527,1 | GAGACAGAUGCUAAUGGAU | AUCCAUUAGCAUCUGUCUC |
| 316 | 317 | 2286-2304 | AD-53528,1 | CCCCAGGCCAUUAUCAUAU | AUAUGAUAAUGGCCUGGGG |
| 318 | 319 | 489-507 | AD-53529,1 | CAGCAGUACACUACCAACA | UGUUGGUAGUGUACUGCUG |
| 320 | 321 | 489-507 | AD-53529,1 | CAGCAGUACACUACCAACA | UGUUGGUAGUGUACUGCUG |
| 322 | 323 | 915-933 | AD-53530,1 | CUGUUUCCACUUUUCAGUA | UACUGAAAAGUGGAAACAG |
| 324 | 325 | 1138-1156 | AD-53531,1 | GGACACUUUGAAACAACAU | AUGUUGUUUCAAAGUGUCC |
| 326 | 327 | 1324-1342 | AD-53532,1 | CUGUGAGAUUUACUCUGAU | AUCAGAGUAAAUCUCACAG |
| 328 | 329 | 1927-1945 | AD-53533,1 | CCCUGUGCGGGUUGCAGAU | AUCUGCAACCCGCACAGGG |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 330 | 331 | 2312-2330 | AD-53534,1 | GUCUUCAGAGUUGUCUUUA | UAAAGACAACUCUGAAGAC |
| 332 | 333 | 646-664 | AD-53535,1 | CACUGCAAGCAAAUGCCCU | AGGGCAUUUGCUUGCAGUG |
| 334 | 335 | 922-940 | AD-53536,1 | CACUUUUCAGUAUGAUCGU | ACGAUCAUACUGAAAAGUG |
| 336 | 337 | 1163-1181 | AD-53537,1 | GGGGCAGGUGGUACUAGAA | UUCUAGUACCACCUGCCCC |
| 338 | 339 | 1347-1365 | AD-53538,1 | GGAACCAUGCCUCCAUGAU | AUCAUGGAGGCAUGGUUCC |
| 340 | 341 | 1964-1982 | AD-53539,1 | GUCUGUGAUGAACUAAUGA | UCAUUAGUUCAUCACAGAC |
| 342 | 343 | 2321-2339 | AD-53540,1 | GUUGUCUUUAUAUGUGAAU | AUUCACAUAUAAAGACAAC |
| 344 | 345 | 671-689 | AD-53541,1 | GCAGCACAGAUGAAUCAGA | UCUGAUUCAUCUGUGCUGC |
| 346 | 347 | 924-942 | AD-53542,1 | CUUUUCAGUAUGAUCGUUU | AAACGAUCAUACUGAAAAG |
| 348 | 349 | 1164-1182 | AD-53543,1 | GGGCAGGUGGUACUAGAAA | UUUCUAGUACCACCUGCCC |
| 350 | 351 | 1460-1478 | AD-53544,1 | GUCCCCAAGAUUGUGGCAU | AUGCCACAAUCUUGGGGAC |
| 352 | 353 | 1976-1994 | AD-53545,1 | CUAAUGAGCAGACAUAACA | UGUUAUGUCUGCUCAUUAG |
| 354 | 355 | 786-804 | AD-53546,1 | GCCCCAGUGUGGUUAGUGU | ACACUAACCACACUGGGGC |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 356 | 357 | 935-953 | AD-53547,1 | GAUCGUUUCUUUGAGAAAA | UUUUCUCAAAGAAACGAUC |
| 358 | 359 | 1165-1183 | AD-53548,1 | GGCAGGUGGUACUAGAAAU | AUUUCUAGUACCACCUGCC |
| 360 | 361 | 1530-1548 | AD-53549,1 | GUGAUGUGGCCCAUGAGUU | AACUCAUGGGCCACAUCAC |
| 362 | 363 | 2003-2021 | AD-53550,1 | CAAGCAAUCAAUUACCCUA | UAGGGUAAUUGAUUGCUUG |
| 364 | 365 | 788-806 | AD-53551,1 | CCCAGUGUGGUUAGUGUGA | UCACACUAACCACACUGGG |
| 366 | 367 | 974-992 | AD-53552,1 | GACCACACCUAUCGAGUUU | AAACUCGAUAGGUGUGGUC |
| 368 | 369 | 1191-1209 | AD-53553,1 | GAACUAGUAAAUUCCAUGU | ACAUGGAAUUUACUAGUUC |
| 370 | 371 | 1541-1559 | AD-53554,1 | CAUGAGUUUGGAGCAAUCA | UGAUUGCUCCAAACUCAUG |
| 372 | 373 | 2075-2093 | AD-53555,1 | CCCCAGAUGAUGAACUACU | AGUAGUUCAUCAUCUGGGG |
| 374 | 375 | 360-378 | AD-53561,1 | GCCCAUUCUUAUCCCGAGU | ACUCGGGAUAAGAAUGGGC |
| 376 | 377 | 1356-1374 | AD-53567,1 | CCUCCAUGAUCCAAGGGAU | AUCCCUUGGAUCAUGGAGG |
| 378 | 379 | 1631-1649 | AD-53573,1 | GUCAUGCCAAAAAUGGACA | UGUCCAUUUUUGGCAUGAC |
| 380 | 381 | 1634-1652 | AD-53579,1 | AUGCCAAAAAUGGACAUCA | UGAUGUCCAUUUUUGGCAU |

**Ejemplo 3. Rastreo *in vitro* de dúplex ALAS1 sARNi con respecto a la actividad ALAS1 knockdown.**

Los dúplex de ALAS1 sARNi fueron rastreados con respecto a la capacidad para knockdown la expresión de ALAS1 *in vitro*.

**Rastreo *in vitro***

Cultivo de células y transfecciones

Se cultivaron células Hep3B (ATCC, Manassas, VA) a aproximadamente la confluencia a 37°C en una atmósfera de 5% $CO_2$ en MEM (ATCC) suplementada con 10% FBS, antes de ser liberadas de la placa por tripsinización. La transfección se llevó a cabo agregando 14,8 µl de Opti–MEM más 0,2 µl de Lipofectamine RNAiMax por cavidad (Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778–150) a 5 µl de dúplex de sARNi por cavidad en una placa de 96 cavidades y se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. 80 µl de medio de cultivo completo que contenía ~2 $x10^4$ células Hep3B fueron agregados luego a la mezcla de sARNi. Las células fueron incubadas durante o bien 24 o 120 horas antes de la purificación de ARN. Se realizaron experimentos de una sola dosis a una concentración de dúplex final de 10 nM y 0,1 nM y se realizaron experimentos de respuesta a la dosis a 10, 1,67, 0,27, 0,046, 0,0077, 0,0013, 0,00021, 0,00004 nM de concentración final de dúplex.

Aislamiento total de ARN usando el kit DYNABEADS mARN Isolation Kit (Invitrogen, parte #: 610–12)

Las células fueron cosechadas y lisadas en 150 µl de buffer de lisis/unión, luego se mezclaron durante 5 minutos a 850 rpm usando un Eppendorf Thermomixer (la velocidad de mezclado era la misma en todo el proceso). Se agregaron diez microlitros de perlas magnéticas y 80 µl de una mezcla de buffer de lisis/unión a una placa de base redonda y se mezclaron durante 1 minuto. Las perlas magnéticas fueron capturadas usando un estado magnético y el sobrenadante se retiró sin perturbar a las perlas. Después de retirar el sobrenadante, las células lisadas se agregaron a las perlas restantes y se mezclaron durante 5 minutos. Después de remover el sobrenadante, las perlas magnéticas se lavaron 2 veces con 150 µl de buffer de lavado A y se mezclaron durante 1 minuto. Las perlas fueron capturadas nuevamente y se removió el sobrenadante. Las perlas se lavaron luego con 150 µl de buffer de lavado B, se capturaron y se removió el sobrenadante. Las perlas se lavaron luego con 150 µl de buffer de elución, se capturaron y se removió el sobrenadante. Las perlas se dejaron secar durante 2 minutos. Después del secado, se agregaron 50 µl de buffer de elución y se mezclaron durante 5 minutos a 70°C. Las perlas se capturaron con un imán durante 5 minutos. Se retiraron 40 µl de sobrenadante y se agregaron a otra placa de 96 cavidades.

Síntesis de cADN usando el kit “ABI High capacity cDNA reverse transcription kit” (Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat #4368813)

Una mezcla principal de 2 µl de 10X buffer, 0,8 µl de 25X dNTPs, 2 µl de cebadores al azar, 1 µl de transcriptasa inversa, 1 µl de inhibidor de RNasa y 3,2 µl de $H_2O$ por reacción se agregaron a 10 µl de ARN total. El cADN fue generado usando un ciclador térmico Bio–Rad C–1000 o S–1000 (Hercules, CA) a través de los siguientes pasos: 25ºC 10 min, 37ºC 120 min, 85ºC 5 seg, 4ºC sostener.

PCR en tiempo real

Se agregaron 2µl de cADN a una mezcla principal que contenía 0,5 µl de GAPDH TaqMan Probe (Applied Biosystems Cat #4326317E), 0,5 µl de ALAS1 TaqMan probe (Applied Biosystems cat # Hs00167441_m1) y 5 µl de Lightcycler 480 probe master mix (Roche Cat #04887301001) por cavidad en una placa de 384 cavidades (Roche cat # 04887301001). La PCR en tiempo real se realizó en un sistema Roche LC480 Real Time PCR system (Roche) usando el ensayo ΔΔCt(RQ). Cada dúplex fue testeado en dos transfecciones independientes con dos réplicas biológicas cada uno, y cada transfección se ensayó por duplicado, a menos que se indique de otro modo en las tablas de resumen.

Para calcular el cambio de vez relativo, se analizaron los datos de tiempo real usando el método ΔΔCt y se normalizó a ensayos realizados con células transfectadas

con 10 nM AD–1955, o células transfectadas simuladas. Se calcularon las CI50 usando un modelo de adaptación de 4 parámetros usando XLFit y se normalizó a células transfectadas con AD–1955 o células naïve en el mismo rango de dosis o a su propia dosis más baja.

Knockdown *in vitro* de la expresión endógena de ALAS1 por dúplex de ALAS1 sARNi

La Tabla 4 ilustra el knockdown de ALAS1 en células Hep3B por dúplex de sARNi modificados con ALAS1 (Ver Tabla 2). El silenciamiento se expresa como el mensaje de la fracción de ARN que queda con relación al control negativo (luciferasa) sARNi AD–1955. Los datos fueron generados como se describe más arriba después de la transfección de 10 nM ó 0,1 nM de cada sARNi. La qPCR se corrió usando ALAS1 TaqMan probe Hs00167441_m1.

**Tabla 4: Expresión de ALAS1 en células Hep3B después de la transfección con ALAS1 siARN**

| Dúplex ID | 10 nM prom | 0,1 nM prom | 10 nM STDEV | 0,1 nM STDEV |
|---|---|---|---|---|
| AD–55078,2 | 0.7 | 0.87 | 0.001 | 0.089 |
| AD–55084,2 | 0.08 | 0.3 | 0 | 0.04 |
| AD–55090,2 | 0.06 | 0.08 | 0.,002 | 0.003 |
| AD– | 0.61 | 0.92 | 0.171 | 0.34 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 55096,2 | | | | |
| AD-55102,2 | 0.63 | 0.62 | 0.005 | 0.069 |
| AD-55106,2 | 0.07 | 0.08 | 0.004 | 0.027 |
| AD-55111,2 | 0.06 | 0.23 | 0.013 | 0.062 |
| AD-55073,2 | 0.21 | 0.4 | 0.018 | 0.061 |
| AD-55079,2 | 0.17 | 0.43 | 0.033 | 0.089 |
| AD-55085,2 | 0.13 | 0.21 | 0.011 | 0.019 |
| AD-55091,2 | 0.27 | 0.55 | 0.033 | 0.009 |
| AD-55097,2 | 0.31 | 0.38 | 0.051 | 0.059 |
| AD-55103,2 | 0.05 | 0.11 | 0.017 | 0.006 |
| AD-55107,2 | 0.12 | 0.24 | 0.007 | 0.008 |
| AD-55112,2 | 0.15 | 0.2 | 0.036 | 0.025 |
| AD-55074,2 | 0.16 | 0.45 | 0.008 | 0.002 |
| AD- | 0.79 | 0.99 | 0.095 | 0.304 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 55080,2 | | | | |
| AD-55086,2 | 0.09 | 0.22 | 0.005 | 0.035 |
| AD-55098,2 | 0.25 | 0.51 | 0.03 | 0.07 |
| AD-55104,2 | 0.06 | 0.1 | 0.017 | 0.001 |
| AD-55108,2 | 0.47 | 0.65 | 0.03 | 0.015 |
| AD-55113,2 | 0.38 | 0.62 | 0.068 | 0.039 |
| AD-55075,2 | 0.12 | 0.28 | 0.007 | 0.051 |
| AD-55081,2 | 0.21 | 0.51 | 0.036 | 0.066 |
| AD-55087,2 | 0.1 | 0.19 | 0.017 | 0.02 |
| AD-55093,2 | 0.24 | 0.56 | 0.029 | 0.053 |
| AD-55099,2 | 0.05 | 0.18 | 0.001 | 0.038 |
| AD-53573,3 | 0.67 | 1.07 | 0.16 | 0.153 |
| AD-55109,2 | 0.07 | 0.23 | 0.006 | 0.052 |
| AD- | 0.08 | 0.16 | 0.004 | 0.017 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 55114,2 | | | | |
| AD-55076,2 | 0.05 | 0.14 | 0.007 | 0.035 |
| AD-55082,2 | 0.08 | 0.3 | 0.019 | 0.016 |
| AD-55088,2 | 0.06 | 0.12 | 0.008 | 0.02 |
| AD-55094,2 | 0.06 | 0.18 | 0.005 | 0.023 |
| AD-55100,2 | 0.45 | 0.83 | 0.02 | 0.05 |
| AD-55105,2 | 0.02 | 0.05 | 0.005 | 0.004 |
| AD-55110,2 | 0.15 | 0.19 | 0.031 | 0.016 |
| AD-55115,2 | 0.35 | 0.58 | 0.045 | 0.052 |
| AD-55077,2 | 0.14 | 0.14 | 0.006 | 0.019 |
| AD-55083,2 | 0.56 | 0.98 | 0.24 | 0.188 |
| AD-55089,2 | 0.62 | 0.79 | 0.036 | 0.094 |
| AD-55095,2 | 0.59 | 0.92 | 0.12 | 0.079 |
| AD- | 0.71 | 0.97 | 0.074 | 0.097 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 55101,2 | | | | |
| AD–1955 | 1.00 | 1.01 | 0.03 | 0.04 |
| AD–53511,1 | 0.84 | 1.08 | 0.028 | 0.0515 |
| AD–53512,1 | 0.15 | 0.65 | 0.062 | 0.023 |
| AD–53513,1 | 0.34 | 0.86 | 0.055 | 0.011 |
| AD–53514,1 | 0.12 | 0.61 | 0.003 | 0.008 |
| AD–53515,1 | 0.25 | 0.66 | 0.005 | 0.004 |
| AD–53516,1 | 1.05 | 1.02 | 0.032 | 0.011 |
| AD–53517,1 | 0.145 | 0.725 | 0.025 | 0.0155 |
| AD–53518,1 | 0.72 | 0.85 | 0.045 | 0.028 |
| AD–53519,1 | 0.18 | 0.66 | 0.061 | 0.004 |
| AD–53520,1 | 0.18 | 0.9 | 0.041 | 0.001 |
| AD–53521,1 | 0.97 | 1.07 | 0.01 | 0.003 |
| AD–53522,1 | 0.87 | 1.1 | 0.065 | 0.112 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| AD-53523,1 | 0.48 | 0.96 | 0.0305 | 0.0255 |
| AD-53524,1 | 0.11 | 0.66 | 0.02 | 0.006 |
| AD-53525,1 | 0.71 | 1.03 | 0.016 | 0.01 |
| AD-53526,1 | 0.23 | 0.85 | 0.075 | 0.01 |
| AD-53527,1 | 0.25 | 0.83 | 0.015 | 0.017 |
| AD-53528,1 | 0.44 | 0.93 | 0.037 | 0.006 |
| AD-53529,1 | 0.185 | 0.73 | 0.015 | 0.014 |
| AD-53530,1 | 0.1 | 0.62 | 0.02 | 0.003 |
| AD-53531,1 | 0.48 | 0.93 | 0.019 | 0.045 |
| AD-53532,1 | 0.06 | 0.17 | 0 | 0.003 |
| AD-53533,1 | 0.36 | 0.93 | 0.025 | 0.034 |
| AD-53534,1 | 0.1 | 0.36 | 0.014 | 0.012 |
| AD-53535,1 | 0.58 | 1.05 | 0.036 | 0.071 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| AD-53536,1 | 0.12 | 0.45 | 0.009 | 0.026 |
| AD-53537,1 | 0.73 | 0.96 | 0.101 | 0.015 |
| AD-53538,1 | 0.74 | 1.07 | 0 | 0.046 |
| AD-53539,1 | 0.52 | 0.97 | 0.057 | 0.032 |
| AD-53540,1 | 0.1 | 0.47 | 0.017 | 0.012 |
| AD-53541,1 | 0.11 | 0.29 | 0.026 | 0.015 |
| AD-53542,1 | 0.08 | 0.23 | 0.008 | 0.006 |
| AD-53543,1 | 0.62 | 1.01 | 0.027 | 0.014 |
| AD-53544,1 | 0.8 | 1.04 | 0.002 | 0.001 |
| AD-53545,1 | 0.17 | 0.73 | 0.007 | 0.007 |
| AD-53546,1 | 0.27 | 0.93 | 0.058 | 0.019 |
| AD-53547,1 | 0.12 | 0.28 | 0.008 | 0.01 |
| AD-53548,1 | 0.1 | 0.34 | 0.022 | 0.002 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| AD-53549,1 | 0.8 | 1.04 | 0.011 | 0.026 |
| AD-53550,1 | 0.05 | 0.54 | 0.02 | 0.003 |
| AD-53551,1 | 0.96 | 1.16 | 0.029 | 0.044 |
| AD-53552,1 | 0.13 | 0.5 | 0.002 | 0.009 |
| AD-53553,1 | 0.92 | 1.1 | 0.027 | 0.02 |
| AD-53554,1 | 0.76 | 0.67 | 0.005 | 0.004 |
| AD-53555,1 | 0.11 | 0.53 | 0.009 | 0.007 |
| AD-53561,1 | 0.72 | 0.94 | 0.014 | 0.001 |
| AD-53567,1 | 0.16 | 0.66 | 0.019 | 0.003 |
| AD-53573,1 | 1.06 | 1.10 | 0.019 | 0.037 |
| AD-53579,1 | 0.19 | 0.76 | 0.036 | 0.019 |

**$CI_{50}$ de dúplex ALAS1 sARNi seleccionados en el rastreo *in vitro***

La Tabla 5 ilustra las $CI_{50}$ de los dúplex de ALAS1 sARNi seleccionados determinados del knockdown de ALAS1 expresado endógenamente en la línea celular Hep3B, por dúplex de sARNi modificados con ALAS1 (ver Tabla 2). Los datos fueron generados como se describe más arriba, a 24 o 120 horas después de la transfección de cada dúplex sARNi. El silenciamiento de ALAS1 es expresado como el mensaje de la fracción de mARN que queda con relación al sARNi AD–1955, un sARNi no direccionado que se usó como control negativo. Los datos de los experimentos de transfección de las réplicas se usaron para adaptar una sola línea para determinar la $CI_{50}$. Varios de los dúplex (por ejemplo, AD–53541,1, AD–53542,1, y AD–53547,1) tenían una $CI_{50}$ tan baja como aprox. 0,03 nM a las 24 horas. Numerosos dúplex tenían una $CI_{50}$ de menos de 0,1 nM (por ejemplo, AD–53534,1, AD–53536,1, AD–53540,1, AD–53541,1, AD–53542,1, AD–53547,1, AD–53548,1, AD–53550,1, AD–53552,1) a las 24 horas, y algunos de estos también tenían una $CI_{50}$ de menos de 0,1 nM (por ejemplo, AD–53534,1, AD–53540,1, AD–53541,1, AD–53542,1, AD–53547,1, AD–53552,1) a las 120 horas.

**Tabla 5: $IC_{50}$ de siARN dúplex de ALAS1 normalizados a AD–1955**

| | IC50 (nM) | |
|---|---|---|
| DÚPLEX ID | 24 hrs | 120 hrs |
| AD-53534, 1 | 0.045 | 0.076 |
| AD-53536, 1 | 0.049 | 0.105 |
| AD-53540, 1 | 0.054 | 0.077 |
| AD-53541, 1 | 0.032 | 0.062 |
| AD-53542, 1 | 0.028 | 0.093 |
| AD-53547, 1 | 0.03 | 0.062 |
| AD-53548, 1 | 0.044 | 0.101 |

| | | |
|---|---|---|
| AD–53550,1 | 0.085 | 0.152 |
| AD–53552,1 | 0.077 | 0.063 |
| AD–53567,1 | 0.219 | 0.357 |
| AD–53579,1 | 0.217 | 0.566 |

**Ejemplo 4. Silenciamiento *in vivo* usando a ALAS1 sARNi de ratón/rata formulado como un LNP**

Las secuencias del dúplex AD–53558 modificado se muestran en la Tabla 6 a continuación.

**Tabla 6: Secuencias del dúplex de ALAS1 sARNi AD–53558,4**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Posición de inicio en el transcripto de NM_020559,2 | Nombre del dúplex | Secuencia sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (5’–3’) |
|---|---|---|---|---|---|
| 383 | 384 | 1184 | AD–53558 | cuGuGAAAuuuAcucuGA | AUcAGAGuAAAUUUcAcAGdTs |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | udTsdT | dT |

Este dúplex se formuló como una formulación de LNP11 (ver Tabla 10 más arriba). El AD–53558 sARNi formulado con LNP fue testeado *in vivo* en ratones (N = 25 animales; 5 animales por grupo) y ratas (N = 20 animales; 4 animales por grupo) y se confirmó que silenciaba mARN de ALAS1 *in vivo*. Los resultados se muestran en la FIG. 5 y la FIG. 6.

La FIG. 5 muestra que el sARNi demostró un efecto de respuesta a la dosis en ratones. La expresión de ALAS1 (mALAS1) mARN de ratón fue reducida por aprox. 78% cuando se administró el sARNi a 1mg/kg; el mARN de ALAS1 de ratón fue reducido por aprox. 60% cuando se administró el sARNi a 0,3 mg/kg; y el mARN de ALAS1 de ratón fue reducido por aprox. 49% cuando se administró el sARNi a 0,1 mg/kg. Estas reducciones son expresadas con relación a un PBS control. También se empleó un control AD–1955 LUC, como se muestra en la FIG. 5.

Similarmente, la FIG. 6 muestra que el sARNi demostró un efecto de respuesta a la dosis en ratas. La expresión de ALAS1 ARN fue reducida por aprox. 70% cuando se administró el sARNi a 1 mg/kg; mARN de ALAS1 fue reducido por aprox. 62% cuando se administró el sARNi a 0,3 mg/kg; y mARN de ALAS1 fue reducido por aprox. 34% cuando se administró el sARNi a 0,1 mg/kg.

La durabilidad del silenciamiento también fue testeada en ratones (N = 15; 3 animales por punto de tiempo. Los

resultados se muestran en la FIG. 7, que muestra que AD–53558 suprimió mmARN de ALAS1 por aprox. 80% durante por lo menos 9 días. La supresión de por lo menos aprox. 50% persistió durante por lo menos 14 días.

**Ejemplo 5. Eficacia de ALAS1 sARNi en un modelo animal de AIP**

Los efectos de la formulación de AD–53558 LNP11 (un ALAS1 sARNi de ratón/rata descripto en el ejemplo previo) fueron investigados en un modelo de ratón de AIP. El PBGD knockout no es viable (–/–, 0% de actividad). Ratones PBGD knockout heterocigotas (+/–, ~50% de actividad) se encuentran disponibles pero no tienen el fenotipo bioquímico completo y por lo tanto no recapitulan el fenotipo de la enfermedad humana. Así, se desarrolló un modelo de ratón de AIP que es un compuesto heterocigota con T1/T2 alelos, incluyendo T1 (+/–) disrupción del promotor y T2 (–/–) alteración del sitio de corte y empalme. Estos ratones han demostrado tener actividad PBGD hepática residual que es aprox. ~30% del nivel de tipo salvaje y normal o niveles de ALA y PBG plasmáticos de línea de base levemente elevados. Se halló que los ratones parecen normales al comienzo de su vida y se vuelven ligeramente más lentos y atáxicos con la edad. A los seis meses de edad se ha documentado que los ratones desarrollan empeoramiento de la coordinación motora y de la performance muscular y degeneración axonal en el examen patológico. La

investigación de la patología del modelo de ratón mostró degeneración axonal, empeoramiento de la coordinación motora y de la performance muscular en ratones más viejos. Se halló que la ALA y la PBG plasmática y urinaria estaban marcadamente aumentadas con la administración i.p. seriada de fenobarbital (ver Lindberg et al., (1996), Nature Genetics, 12:195–219 y Lindberg et al., (1999), Journal of Clinical Investigation, 103:1127–34). Los ratones fueron rescatados por expresión mediada por AAV de PBGD en el hígado (Yasuda et al. (2010), Molecular Medicine, 1:17–22 y Unzu et al. (2011), Molecular Medicine, 2:243–50).

El día 1, se administró a los ratones 1 mg/kg de ALAS1 sARNi (n = 5) o LUC AD–1955 control (n = 3) por inyección i.v. Se les administraron tres inyecciones de fenobarbital (1 inyección por día los días 2, 3 y 4) para inducir ALAS1 hepático y los precursores de porfirinas, ALA y PBG. Las muestras de plasma y orina de la noche fueron recogidas el día 5 y se midieron los niveles de metabolitos por LC–MS. Los niveles de metabolitos se midieron en el plasma por LC–MS y también se midieron en la orine. Los niveles de línea de base de los metabolitos se midieron antes del primer tratamiento el día 1. Los resultados se muestran en las FIGs. 8–12 y en las Tablas 12 y 13.

La FIG. 8 y la FIG. 9 muestran los niveles plasmáticos de ALA en μM. Los niveles de ALA de línea de base eran bajos, (n=4), y el tratamiento con fenobarbital indujo aumentos

significativos en los niveles plasmáticos de ALA en los animales tratados con LUC sARNi control (n=3). El tratamiento con ALAS1 sARNi inhibió la inducción de ALA plasmático (n=5), como se muestra en la FIG. 8. El ALAS1 sARNi fue consistentemente efectivo para bloquear la inducción de ALA plasmático en cada uno de los animales individuales estudiados (ver FIG. 9). Estos resultados indican que el tratamiento con ALAS1 sARNi fue efectivo para prevenir los aumentos de ALA plasmáticos asociados con los ataques agudos inducidos por fenobarbital en este modelo animal de AIP.

La FIG. 10 y la FIG. 11 muestran los niveles plasmáticos de PBG en μM. Los niveles de PBG de línea de base eran bajos (n=4), y el tratamiento con fenobarbital indujo aumentos significativos en los niveles plasmáticos de PBG en los animales tratados con LUC sARNi control (n=3). El tratamiento con ALAS1 sARNi inhibió la inducción de PBG plasmática (n=5), como se muestra en la FIG. 10. El ALAS1 sARNi fue consistentemente efectivo para bloquear la inducción de la PBG plasmática en cada uno de los animales individuales estudiados (ver FIG. 11). Estos resultados indican que el tratamiento con ALAS1 sARNi fue efectivo para prevenir los aumentos de la PBG plasmática asociados con los ataques agudos inducidos por fenobarbital en este modelo animal de AIP.

Las Tablas 12 y 13 muestran los niveles urinarios de ALA y

PBG en la línea de base y después del tratamiento con fenobarbital en animales tratados con LUC sARNi (n=2) control (CTR, que se refiere a un animal tratado con buffer PBS, n=1) y tratados con ALAS1 sARNi (n=5).

Tabla 12: Datos urinarios de animales individuales que muestran la prevención del ataque agudo inducido

| Ratón ID | ALA (microM/l) | PBG (microM/L) | Creatinina (mg/dl) | ALA (microM/mg creatinina) | PBG (microM/mg creatinina) | sARNi | PB |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ha-17-4-6 | | | | 29.7 | 7.9 | Línea de base | - |
| Ha-19-5-4/2 | | | | 15.7 | 5.1 | Línea de base | - |
| Ha-20-39-4/3 | | | | 28.6 | 6.7 | Línea de base | - |
| Ha-20-38-4 | | | | 21.4 | 4.7 | Línea de base | - |
| Ha-21-33-4 | 934.92 | 483.71 | 0.4205 | 222.33 | 115.03 | Luc | + |
| Ha- | 944.08 | 563.53 | 0.5055 | 186.76 | 111.48 | Luc | + |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 21–36–9 | | | | | | | |
| Ha–21–18–8 | 32.88 | 8.69 | 0.133 | 24.72 | 6.53 | ALAS1; 1mg/kg | + |
| Ha–21–33–7 | 83.07 | 23.28 | 0.426 | 19.50 | 5.46 | ALAS1; 1mg/kg | + |
| Ha–21–34–5 | 59.15 | 18.41 | 0.263 | 22.49 | 7.00 | ALAS1; 1mg/kg | + |

PB significa fenobarbital. A “+” indica que se administró fenobarbital.

Tabla 13: Datos urinarios promedio

| Condición | ALA medio (microM/mg de creatinina) | PBG medio (microM/mg de creatinina) |
|---|---|---|
| Línea de base AIP | 23.8 | 6.1 |
| Luc–siARN | 204.55 | 113.26 |
| ALAS1–siARN | 22.24 | 6.33 |

El tratamiento con fenobarbital indujo fuertes aumentos (aumentos de ~25–30 veces) en ALA urinaria (~9 veces sobre los niveles de la línea de base) y PBG (~19 veces sobre los niveles de la línea de base) en los ratones tratados con LUC sARNi, control, mientras que no se

observaron tales aumentos en los animales tratados con ALAS1 sARNi. Así, el ALAS1 sARNi bloqueó los aumentos inducidos por fenobarbital en los niveles urinarios de ALA y PBG. Estos resultados son consistentes con las mediciones en plasma y muestran que el tratamiento con ALAS1 sARNi fue efectivo para prevenir los aumentos de los metabolitos urinarios (ALA y PBG) asociados con los ataques agudos inducidos por fenobarbital en este modelo animal de AIP.

En otros experimentos (FIG. 12), se halló que el tratamiento con fenobarbital indujo grandes aumentos (~25 veces) de la expresión de mARN de ALAS1 en el hígado del modelo de ratón. La administración de ALAS1 sARNi bloqueó completamente esta inducción de mARN de ALAS1. Estos resultados proveen más evidencia de que el ALAS1 sARNi es efectivo en un modelo animal de AIP.

Colectivamente los resultados provistos en este Ejemplo muestran que el ALAS1 sARNi fue efectivo para tratar los ataques agudos en un modelo animal de la porfiria hepática aguda AIP. Múltiples mediciones de resultados sostienen esta conclusión, incluyendo los niveles plasmáticos de ALA, los niveles plasmáticos de PBG, los niveles urinarios de ALA, los niveles urinarios de PBG y los niveles de expresión de mARN de ALAS1 en el hígado.

**Ejemplo 6. Silenciamiento *in vivo* usando ALAS1 sARNi de ratón conjugado con GalNAc**

Los experimentos descriptos en este ejemplo

investigaron la eficacia *in vivo* de tres sARNi conjugados con GalNAc (ver Tabla 7). Estos sARNi fueron diseñados y preparado con métodos tales como los descriptos en el Ejemplo 2.

**Tabla 7: Secuencias AD–57929**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Posición de la sec. sentido en el transcripto NM_ 020559,2 | Nombre del dúplex | Secuencia sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (5’–3’) | Posición de la sec. antisentido en el transcripto NM_ 020559,2 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 385 | 386 | 775–795 | AD–56211 | AfaGfuCfuGfuUfUfCfcAfcUfuUfuCfaAfL96 | uUfgAfaAfaGfuGfgaaAfcAfgAfcUfusUfsg | 773–795 |
| 387 | 388 | 2168–2188 | AD–56173 | AfcAfuAfgUfaGfCfCfaGfaAfuUfgUfcUfL96 | aGfaCfaAfuUfcUfggcUfaCfuAfuGfusGfsg | 2166–2188 |
| 389 | 390 | 775–795 | AD–57929 | AfsasGfuCfuGfuUfUfCfcAfcUfuUfuCfaAfL96 | usUfsgAfaAfaGfuGfgaaAfcAfgAfcUfususg | 773–795 |

Los ratones (n=40; n=4 por condición experimental)

fueron divididos en grupos que recibieron PBS o dosis de 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg de sARNi administradas subcutáneamente. El nivel de mALAS1/mGAPDH mARN, con relación al PBS control, fue determinado en células hepáticas a las 72 horas post–administración. Los resultados se muestran en la FIG. 13. No hubo un claro efecto de respuesta a la dosis para el sARNis AD–56211 y AD–56173. Por contraste, el ALAS1 sARNi AD–57929 mostró un efecto de respuesta a la dosis inhibiendo la expresión de mALAS1. Estos resultados demuestran que un conjugado de ALAS1 GalNAc fue efectivo para inhibir la expresión de mARN de ALAS1 *in vivo* y mostró un efecto de respuesta a la dosis.

**Ejemplo 7. sARNis humano**

Se diseñaron y prepararon sARNi humanos adicionales como se describe en el Ejemplo 2. Se seleccionaron los 45 sARNi superiores en base a su eficacia predicha. Las secuencias de estos 45 sARNi se proveen en la Tabla 8 y el listado de secuencias adjunto (por ejemplo, una secuencia con sentido correspondiente a una de las secuencias impares identificadas como SEQ ID NOs: 391 a 551, y una secuencia antisentido correspondiente a una de las secuencias pares identificadas como SEQ ID NOs: 392 a 552, respectivamente). La Tabla 8 se revela en la publicación internacional N.º WO2013/155204A2.

**Ejemplo 8. siARNs humano**

Se generaron siARNs humanos 19meros adicionales. Las secuencias de estos siARNs se proporcionan en la Tabla 9 y el listado de secuencias adjunto (por ejemplo, mostradas como una secuencia con sentido SEQ ID NOs: 553 a 3365, y una secuencia antisentido correspondiente a una de las secuencias pares identificadas como SEQ ID NOs: 554 a 3366, respectivamente). La Tabla 9 se revela en la publicación internacional N.º WO2013/155204A2. Los contenidos del documento WO 2013/155204 y el listado de secuencias, incluyendo la tabla 9, se incorporan expresamente por referencia. Estos siARNs se pueden ensayar respecto de la eficacia usando métodos descritos en la presente y/o métodos conocidos en el arte.

**Ejemplo 9. Supresión del precursor de porfirinas usando ALAS1 sARNi en un paradigma de tratamiento agudo**

El modelo de ratón de AIP (ver Ejemplo 5) se usó para investigar si ALAS1 sARNi tendría efecto en un paradigma de tratamiento agudo para disminuir los niveles ya elevados de ALA y PBG, como estarían presentes, por ejemplo, cuando un paciente humano con porfiria padece un ataque agudo. La administración de la formulación de sARNi en AD–53558 LNP11 a una dosis de 1 mg/kg 12 horas después de la última dosis de fenobarbital disminuyó rápidamente los niveles de ALA y PBG en el plasma del ratón, mientras que los niveles de los animales tratados con Luc control continuaron subiendo

(FIG. 14). Estos resultados indican que el ALAS sARNi es efectivo para tratar un ataque agudo. El ALAS1 sARNi fue efectivo para disminuir y prevenir aumentos adicionales de los niveles de ALA y PBG.

**Ejemplo 10. sARNis direccionados a ALAS1**

Se diseñaron y prepararon otras secuencias de sARNi modificadas y no modificadas direccionadas a ALAS1 sARNi como se describe en el Ejemplo 2. La actividad *in vitro* de los dúplex modificados fue testeada como se describe a continuación.

**Métodos**

Transfección mediada por lípidos

Para Hep3B, PMH, y hepatocitos primarios de *Cynomolgus*, se llevó a cabo la transfección agregando 14,8 µl de Opti–MEM más 0,2 µl de Lipofectamine RNAiMax por cavidad (Invitrogen, Carlsbad CA. número de catálogo 13778–150) a 5 µl de cada dúplex de sARNi a una cavidad individual en una placa de 96 cavidades. La mezcla se incubó luego a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se agregaron a la mezcla de sARNi 80 µl de medio de cultivo completo sin antibiótico que contenía el número apropiado de células. Las células fueron incubadas durante 24 horas antes de la purificación del ARN.

Se realizaron experimentos con dosis únicas a 1 uM, 500 nM, 20 nM, 10 nM y 0,2 nM de concentración final de dúplex para el modificado con GalNAc.

*Transfección de captación libre*

Hepatocitos primarios de *Cynomolgus* criopreservados (Celsis In Vitro Technologies, M003055–P) fueron descongelados a 37°C en un baño de agua inmediatamente antes del uso y se volvieron a suspender a $0,26x10^6$ células/ml en medio InVitroGRO CP (en placas) (Celsis In Vitro Technologies, número de catálogo Z99029). Durante las transfecciones, las células se colocaron en placas en una placa de colágeno de 96 cavidades BD BioCoat (BD, 356407) a 25,000 células por cavidad y se incubaron a 37°C en una atmósfera de 5% $CO_2$. Se realizaron experimentos de captación libre agregando 10 µl de dúplex de sARNi en PBS por cavidad en una placa de 96 cavidades (96w). Luego se agregaron al sARNi 90 µl de medio de cultivo completo que contenía el número apropiado de células para el tipo de célula. Las células fueron incubadas durante 24 horas antes de la purificación de ARN. Los experimentos con dosis únicas se realizaron a 1 uM, 500 nM, 20 nM y 10 nM de dúplex final.

*Aislamiento total de ARN usando el kit "DYNABEADS mARN Isolation Kit" (Invitrogen, part #: 610–12)*

Las células se cosecharon y lisaron en 150 µl de buffer de lisis/unión, luego se mezclaron durante 5 minutos a 850 rpm usando un Eppendorf Thermomixer (la velocidad de mezclado era la misma en todo el proceso). Se agregaron 10 microlitros de perlas magnéticas y 80 µl de una mezcla de

buffer de lisis/unión a una placa de base redonda y se mezclaron durante 1 minuto. Las perlas magnéticas se capturaron usando un estado magnético y el sobrenadante se removió sin perturbar a las perlas. Después de remover el sobrenadante, las células lisadas fueron agregadas a las perlas remanentes y se mezclaron durante 5 minutos. Después de remover el sobrenadante, las perlas magnéticas se lavaron 2 veces con 150 µl de buffer de lavado A y se mezclaron durante 1 minuto. Las perlas se capturaron nuevamente y se removió el sobrenadante. Las perlas se lavaron luego con 150 µl de buffer de lavado B, se capturaron y se removió el sobrenadante. Las pelas se lavaron a continuación con 150 µl de buffer de elución, se capturaron y se removió el sobrenadante. Finalmente, las perlas se dejaron secar durante 2 minutos. Después de secar, se agregaron 50 µl de buffer de elución y se mezcló durante 5 minutos a 70°C. Las perlas fueron capturadas en un imán durante 5 minutos. Se retiraron 45 µl de sobrenadante y se agregaron a otra placa de 96 cavidades.

*Síntesis de cADN usando el kit "ABI High capacity cDNA reverse transcription ki"t (Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat #4368813)*

Se preparó una mezcla principal de 2 µl de 10X buffer, 0,8 µl de 25X dNTPs, 2 µl de cebadores al azar, 1 µl de transcriptasa inversa, 1 µl de inhibidor de RNasa y 3,2 µl de $H_2O$ por reacción. Se mezclaron volúmenes iguales de

mezcla principal y ARN para un volumen final de 12 µl para muestras rastreadas *in vitro* ó 20 µl rastreadas *in vivo*. El cADN fue generado usando un ciclador térmico Bio–Rad C–1000 o S–1000 (Hercules, CA) a través de los siguientes pasos: 25ºC durante 10 minutos, 37ºC durante 120 minutos, 85ºC durante 5 segundos y 4ºC de mantenimiento.

*PCR de tiempo real*

Se agregaron 2 µl de cADN a una mezcla principal que contenía 2 µl de $H_2O$, 0,5 µl de GAPDH TaqMan Probe (Life Technologies número de catálogo 4326317E para células Hep3B, número de catálogo 352339E para hepatocitos primarios de ratón o sonda customizada para hepatocitos primarios de cynomolgus), 0,5 µl de C5 TaqMan probe (Life Technologies número de catálogo Hs00167441_m1 para células Hep3B o Mm00457879_m1 para hepatocitos primarios de ratón o sonda customizada para hepatocitos primarios de cynomolgus) y 5 µl de mezcla principal de sonda Lightcycler 480 (Roche número de catálogo 04887301001) por cavidad en una placa de 384 cavidades (384 w) (Roche número de catálogo 04887301001). El PCR de tiempo real se realizó en un sistema de PCR de tiempo real Roche LC480 (Roche) usando el ensayo △△Ct(RQ). Para el rastreo *in vitro*, se testeó cada dúplex con dos réplicas biológicas a menos que se indicara de otro modo y se realizó cada PCR en tiempo real en réplicas técnicas por duplicado. Para el rastreo *in vivo*, se testeó cada dúplex en uno o más experimentos (3 ratones

por grupo) y cada PCR en tiempo real se corrió en réplicas técnicas por duplicado.

Para calcular el cambio de pliegues relativo en los niveles de mARN de ALAS1, se analizaron los datos en tiempo real usando el método △△Ct y se normalizó a ensayos realizados con células transfectadas con 10 nM de AD–1955, o células transfectadas simuladas. Las $IC_{50}$ fueron calculadas usando un modelo de adaptación de 4 parámetros usando XLFit y se normalizó a células transfectadas con AD–1955 en el mismo rango de dosis, o a su propia dosis más baja.

Las secuencias sentido y antisentido de AD–1955 son:

SENTIDO: cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT (SEQ ID NO:3682)

ANTISENTIDO: UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT (SEQ ID NO:3683).

Las secuencias de hebra simple y dúplex de los sARNis modificados y no modificados se proveen en la Tabla 14 y la Tabla 15, respectivamente.

**Tabla 14: Secuencias de cadena simple y doble modificadas por ALAS1 humano**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Nombre de dúplex | Secuencia de sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (5’–3’) | Sitios blanco de secuencia antisentido en NM_ 000688,4 |
|---|---|---|---|---|---|
| 3371 | 3372 | AD–58848 | CfsasUfgCfcAfaAfAfAfuGfgAfcAfu | asUfsgAfuGfuCfcAfuuuUf | 1635–1657 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | CfaUfL96 | uGfgCfaUfgsAfsc | |
| 3373 | 3374 | AD–58849 | AfsusUfuUfgAfaGfUfGfaUfgAfgUfgAfaAfL96 | usUfsuCfaCfuCfaUfcacUfuCfaAfaAfusGfsc | 2189–2211 |
| 3375 | 3376 | AD–58850 | AfsgsUfuAfuAfuUfAfAfaUfuUfuAfaUfcUfL96 | asGfsaUfuAfaAfaUfuuaAfuAfuAfaCfusUfsa | 2344–2366 |
| 3377 | 3378 | AD–58851 | GfscsAfuUfuUfgAfAfGfuGfaUfgAfgUfgAfL96 | usCfsaCfuCfaUfcAfcuuCfaAfaAfuGfcsAfsg | 2187–2209 |
| 3379 | 3380 | AD–58852 | GfsasAfcUfaAfuGfAfGfcAfgAfcAfuAfaCfL96 | gsUfsuAfuGfuCfuGfcucAfuUfaGfuUfcsAfsu | 1975–1997 |
| 3381 | 3382 | AD–58853 | AfsasUfgAfcCfaCfAfCfcUfaUfcGfaGfuUfL96 | asAfscUfcGfaUfaGfgugUfgGfuCfaUfusCfsu | 973–995 |
| 3383 | 3384 | AD–58854 | UfsasAfaUfuUfuAfAfUfcUfaUfaGfuAfaAfL96 | usUfsuAfcUfaUfaGfauuAfaAfaUfuUfasAfsu | 2352–2374 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 3385 | 3386 | AD–58855 | UfsusCfaGfuAfuGfAfUfcGfuUfuCfuUfuGfL96 | csAfsaAfgAfaAfcGfaucAfuAfcUfgAfasAfsa | 929–951 |
| 3387 | 3388 | AD–58856 | CfsasCfuUfuUfcAfGfUfaUfgAfuCfgUfuUfL96 | asAfsaCfgAfuCfaUfacuGfaAfaAfgUfgsGfsa | 924–946 |
| 3389 | 3390 | AD–58857 | AfsasAfuCfuGfuUfUfCfcAfcUfuUfuCfaGfL96 | csUfsgAfaAfaGfuGfgaaAfcAfgAfuUfusUfsg | 913–935 |
| 3391 | 3392 | AD–58858 | CfsasUfuUfgAfaAfCfUfgUfcCfaUfuCfaAfL96 | usUfsgAfaUfgGfaCfaguUfuCfaAfaUfgsCfsc | 1478–1500 |
| 3393 | 3394 | AD–58859 | CfscsUfaUfcGfaGfUfUfuUfuAfaAfaCfuGfL96 | csAfsgUfuUfuAfaAfaacUfcGfaUfaGfgsUfsg | 983–1005 |
| 3395 | 3396 | AD–58861 | GfsasCfcAfgAfaAfGfAfgUfgUfcUfcAfuCfL96 | gsAfsuGfaGfaCfaCfucuUfuCfuGfgUfcsUfsu | 872–894 |
| 3397 | 3398 | AD–58862 | AfscsCfaGfaAfaGfAfGfuGfuCfuCfa | asGfsaUfgAfgAfcAfcucUf | 873–895 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | UfcUfL96 | uUfcUfgGfus Cfsu | |
| 3399 | 3400 | AD–58863 | AfscsUfaAfuGfaG fCfAfgAfcAfuAfa CfaUfL96 | asUfsgUfuAf uGfuCfugcUf cAfuUfaGfus Ufsc | 1977–1999 |
| 3401 | 3402 | AD–58864 | UfsasGfuAfaAfaA fCfAfuAfgUfcCfu GfgAfL96 | usCfscAfgGf aCfuAfuguUf uUfuAfcUfas Ufsa | 2366–2388 |
| 3403 | 3404 | AD–58865 | UfsasUfuUfcUfgG fAfAfcUfaGfuAfa AfuUfL96 | asAfsuUfuAf cUfaGfuucCf aGfaAfaUfas Ufsu | 1185–1207 |
| 3405 | 3406 | AD–58867 | UfsusCfuGfcAfaA fGfCfcAfgUfcUfu GfaGfL96 | csUfscAfaGf aCfuGfgcuUf uGfcAfgAfas Gfsa | 706–728 |
| 3407 | 3408 | AD–58868 | GfsasGfgAfaAfgA fGfGfuUfgCfuGfa AfaCfL96 | gsUfsuUfcAf gCfaAfccuCf uUfuCfcUfcs Afsc | 759–781 |
| 3409 | 3410 | AD–58869 | GfsgsUfaCfuAfgA fAfAfuAfuUfuCfu GfgAfL96 | usCfscAfgAf aAfuAfuuuCf uAfgUfaCfcs Afsc | 1174–1196 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 3411 | 3412 | AD–58870 | GfsasCfaUfcAfuGfCfAfaAfaGfcAfaAfgAfL96 | usCfsuUfuGfcUfuUfugcAfuGfaUfgUfcsCfsu | 853–875 |
| 3413 | 3414 | AD–58871 | AfsasAfuUfuUfaAfUfCfuAfuAfgUfaAfaAfL96 | usUfsuUfaCfuAfuAfgauUfaAfaAfuUfusAfsa | 2353–2375 |
| 3415 | 3416 | AD–58873 | CfsasUfgAfuCfcAfAfGfgGfaUfuCfgAfaAfL96 | usUfsuCfgAfaUfcCfcuuGfgAfuCfaUfgsGfsa | 1362–1384 |
| 3417 | 3418 | AD–58874 | AfsgsAfcCfaGfaAfAfGfaGfuGfuCfuCfaUfL96 | asUfsgAfgAfcAfcUfcuuUfcUfgGfuCfusUfsu | 871–893 |
| 3419 | 3420 | AD–58875 | AfsusCfcUfgAfaGfAfGfcGfcUfgAfgGfgAfL96 | usCfscCfuCfaGfcGfcucUfuCfaGfgAfusCfsc | 1810–1832 |
| 3421 | 3422 | AD–58876 | GfsusCfuGfuGfaUfGfAfaCfuAfaUfgAfgCfL96 | gsCfsuCfaUfuAfgUfucaUfcAfcAfgAfcsUfsu | 1966–1988 |
| 3423 | 3424 | AD–58877 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfc | gsAfsaGfaUfgAfgAfcacUf | 875–897 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | UfuCfL96 | cUfuUfcUfgsGfsu | |
| 3425 | 3426 | AD–58878 | AfscsUfuUfuCfaGfUfAfuGfaUfcGfuUfuCfL96 | gsAfsaAfcGfaUfcAfuacUfgAfaAfaGfusGfsg | 925–947 |
| 3427 | 3428 | AD–58879 | UfscsAfuGfcCfaAfAfAfaUfgGfaCfaUfcAfL96 | usGfsaUfgUfcCfaUfuuuUfgGfcAfuGfasCfsu | 1634–1656 |
| 3429 | 3430 | AD–58880 | AfsasUfaUfuUfcUfGfGfaAfcUfaGfuAfaAfL96 | usUfsuAfcUfaGfuUfccaGfaAfaUfaUfusUfsc | 1183–1205 |
| 3431 | 3432 | AD–58881 | CfsusUfcUfuCfaAfGfAfuAfaCfuUfgCfcAfL96 | usGfsgCfaAfgUfuAfucuUfgAfaGfaAfgsAfsu | 892–914 |
| 3433 | 3434 | AD–58882 | UfsusUfcAfgUfaUfGfAfuCfgUfuUfcUfuUfL96 | asAfsaGfaAfaCfgAfucaUfaCfuGfaAfasAfsg | 928–950 |
| 3435 | 3436 | AD–58883 | CfscsCfaGfuGfuGfGfUfuAfgUfgUfgAfaAfL96 | usUfsuCfaCfaCfuAfaccAfcAfcUfgGfgsGfsc | 790–812 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 3437 | 3438 | AD–58884 | GfscsUfgUfgAfgAfUfUfuAfcUfcUfgAfuUfL96 | asAfsuCfaGfaGfuAfaauCfuCfaCfaGfcsCfsu | 1325–1347 |
| 3439 | 3440 | AD–58885 | AfsgsGfcUfuGfaGfCfAfaGfuUfgGfuAfuCfL96 | gsAfsuAfcCfaAfcUfugcUfcAfaGfcCfusGfsa | 2229–2251 |
| 3441 | 3442 | AD–58886 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsUfsg | 877–899 |
| 3443 | 3444 | AD–58887 | AfsusUfuCfuGfgAfAfCfuAfgUfaAfaUfuCfL96 | gsAfsaUfuUfaCfuAfguuCfcAfgAfaAfusAfsu | 1186–1208 |
| 3445 | 3446 | AD–58888 | UfsgsUfgAfuGfuGfGfCfcCfaUfgAfgUfuUfL96 | asAfsaCfuCfaUfgGfgccAfcAfuCfaCfasCfsa | 1531–1553 |
| 3447 | 3448 | AD–58889 | AfsasGfaGfaGfaAfGfUfcCfuAfuUfuCfuCfL96 | gsAfsgAfaAfuAfgGfacuUfcUfcUfcUfusUfsc | 2208–2230 |
| 3449 | 3450 | AD–58890 | UfsgsGfcAfgCfaCfAfGfaUfgAfaUfc | usCfsuGfaUfuCfaUfcugUf | 671–693 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | AfgAfL96 | gCfuGfcCfasGfsg | |
| 3451 | 3452 | AD–58891 | AfsusGfaUfcGfuUfUfCfuUfuGfaGfaAfaAfL96 | usUfsuUfcUfcAfaAfgaaAfcGfaUfcAfusAfsc | 935–957 |
| 3453 | 3454 | AD–58892 | UfscsUfgGfaAfcUfAfGfuAfaAfuUfcCfaUfL96 | asUfsgGfaAfuUfuAfcuaGfuUfcCfaGfasAfsa | 1189–1211 |
| 3455 | 3456 | AD–59095 | GfscsCfcAfuUfcUfUfAfuCfcCfgAfgUfL96 | asCfsuCfgGfgAfuAfagaAfuGfgsgsc | 360–382 |
| 3457 | 3458 | AD–59096 | GfsgsAfaCfcAfuGfCfCfuCfcAfuGfaUfL96 | asUfscAfuGfgAfgGfcauGfgUfuscsc | 1347–1369 |
| 3459 | 3460 | AD–59097 | UfsgsGfaGfuCfuGfUfGfcGfgAfuCfcUfL96 | asGfsgAfuCfcGfcAfcagAfcUfcscsa | 1794–1816 |
| 3461 | 3462 | AD–59098 | CfsasCfcCfaCfgGfGfUfgUfgUfgGfgAfL96 | usCfscCfaCfaCfaCfccgUfgGfgsusg | 1112–1134 |
| 3463 | 3464 | AD–59099 | GfsgsAfgUfcUfgUfGfCfgGfaUfcCfuAfL96 | usAfsgGfaUfcCfgCfacaGfaCfuscsc | 1795–1817 |
| 3465 | 3466 | AD–59100 | CfsasAfaAfcUfgC | usCfsaUfcUf | 428–450 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | fCfCfcAfaGfaUfg AfL96 | uGfgGfgcaGf uUfususg | |
| 3467 | 3468 | AD–59101 | GfscsCfuCfcAfuG fAfUfcCfaAfgGfg AfL96 | usCfscCfuUf gGfaUfcauGf gAfgsgsc | 1355–1377 |
| 3469 | 3470 | AD–59102 | CfsasUfcAfuCfcC fUfGfuGfcGfgGfu UfL96 | asAfscCfcGf cAfcAfgggAf uGfasusg | 1921–1943 |
| 3471 | 3472 | AD–59103 | AfscsCfcAfcGfgG fUfGfuGfuGfgGfg AfL96 | usCfscCfcAf cAfcAfcccGf uGfgsgsu | 1113–1135 |
| 3473 | 3474 | AD–59104 | CfsasCfaUfcAfuC fCfCfuGfuGfcGfg AfL96 | usCfscGfcAf cAfgGfgauGf aUfgsusg | 1919–1941 |
| 3475 | 3476 | AD–59105 | CfsasGfaAfaGfaG fUfGfuCfuCfaUfc UfL96 | asGfsaUfgAf gAfcAfcucUf uUfcsusg | 873–895 |
| 3477 | 3478 | AD–59106 | CfscsUfcCfaUfgA fUfCfcAfaGfgGfa UfL96 | asUfscCfcUf uGfgAfucaUf gGfasgsg | 1356–1378 |
| 3479 | 3480 | AD–59107 | UfsgsCfcCfaUfuC fUfUfaUfcCfcGfa AfL96 | usUfscGfgGf aUfaAfgaaUf gGfgscsa | 359–381 |
| 3481 | 3482 | AD–59108 | CfsusUfcAfcCfcU fGfGfcUfaAfgAfu AfL96 | usAfsuCfuUf aGfcCfaggGf uGfasasg | 1297–1319 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 3483 | 3484 | AD–59109 | AfsusCfaUfcCfcUfGfUfgCfgGfgUfuAfL96 | usAfsaCfcCfgCfaCfaggGfaUfgsasu | 1922–1944 |
| 3485 | 3486 | AD–59110 | AfsgsAfaAfgAfgUfGfUfcUfcAfuCfuUfL96 | asAfsgAfuGfaGfaCfacuCfuUfuscsu | 874–896 |
| 3487 | 3488 | AD–59111 | CfsusCfcAfuGfaUfCfCfaAfgGfgAfuUfL96 | asAfsuCfcCfuUfgGfaucAfuGfgsasg | 1357–1379 |
| 3489 | 3490 | AD–59112 | CfscsAfuUfcUfuAfUfCfcCfgAfgUfcAfL96 | usGfsaCfuCfgGfgAfuaaGfaAfusgsg | 362–384 |
| 3491 | 3492 | AD–59113 | CfsasCfcCfuGfgCfUfAfaGfaUfgAfuAfL96 | usAfsuCfaUfcUfuAfgccAfgGfgsusg | 1300–1322 |
| 3493 | 3494 | AD–59114 | UfscsAfuCfcCfuGfUfGfcGfgGfuUfgAfL96 | usCfsaAfcCfcGfcAfcagGfgAfusgsa | 1923–1945 |
| 3495 | 3496 | AD–59115 | AfsasGfaGfuGfuCfUfCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcsusu | 877–899 |
| 3497 | 3498 | AD–59116 | GfsusCfaUfgCfcAfAfAfaAfuGfgAfcAfL96 | usGfsuCfcAfuUfuUfuggCfaUfgsasc | 1631–1653 |
| 3499 | 3500 | AD–59117 | CfsasUfuCfuUfaUfCfCfcGfaGfuCfcUfL96 | usGfsgAfcUfcGfgGfauaAf | 363–385 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | AfL96 | gAfasusg | |
| 3501 | 3502 | AD–59118 | AfscsCfcUfgGfcUfAfAfgAfuGfaUfgAfL96 | usCfsaUfcAfuCfuUfagcCfaGfgsgsu | 1301–1323 |
| 3503 | 3504 | AD–59119 | CfsusCfuUfcAfcCfCfUfgGfcUfaAfgAfL96 | usCfsuUfaGfcCfaGfgguGfaAfgsasg | 1295–1317 |
| 3505 | 3506 | AD–59120 | AfsusGfcCfaAfaAfAfUfgGfaCfaUfcAfL96 | usGfsaUfgUfcCfaUfuuuUfgGfcsasu | 1634–1656 |
| 3507 | 3508 | AD–59121 | UfsgsCfcCfcAfaGfAfUfgAfuGfgAfaUfL96 | asUfsuCfcAfuCfaUfcuuGfgGfgscsa | 434–456 |
| 3509 | 3510 | AD–59122 | GfsasAfcCfaUfgCfCfUfcCfaUfgAfuAfL96 | usAfsuCfaUfgGfaGfgcaUfgGfususc | 1348–1370 |
| 3511 | 3512 | AD–59123 | UfscsUfuCfaCfcCfUfGfgCfuAfaGfaUfL96 | asUfscUfuAfgCfcAfgggUfgAfasgsa | 1296–1318 |
| 3513 | 3514 | AD–59124 | UfsgsCfcAfaAfaAfUfGfgAfcAfuCfaUfL96 | asUfsgAfuGfuCfcAfuuuUfuGfgscsa | 1635–1657 |
| 3515 | 3516 | AD–59125 | CfscsAfgAfaAfgAfGfUfgUfcUfcAfuAfL96 | usAfsuGfaGfaCfaCfucuUfuCfusgsg | 872–894 |
| 3517 | 3518 | AD–59126 | GfsasAfaCfuGfuC | usCfsaUfuGf | 1481–1503 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | fCfAfuUfcAfaUfgAfL96 | aAfuGfgacAfgUfususc | |
| 3519 | 3520 | AD–59127 | UfscsAfcCfcUfgGfCfUfaAfgAfuGfaUfL96 | asUfscAfuCfuUfaGfccaGfgGfusgsa | 1299–1321 |
| 3521 | 3522 | AD–59128 | CfscsCfuGfgAfgUfCfUfgUfgCfgGfaUfL96 | asUfscCfgCfaCfaGfacuCfcAfgsgsg | 1791–1813 |
| 3523 | 3524 | AD–59129 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfususc | 875–897 |
| 3525 | 3526 | AD–59130 | UfsgsGfaGfcCfcUfGfGfaGfuCfuGfuAfL96 | usAfscAfgAfcUfcCfaggGfcUfcscsa | 1786–1808 |

**Tabla 15: Secuencias de cadena simple y doble modificadas por ALAS1 humano**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Nombre de dúplex | Secuencia de sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (5’–3’) | Sitios blanco de secuencia antisentido en NM_ 000688,4 |
|---|---|---|---|---|---|
| 3684 | 3527 | AD–58848 | CAUGCCAAAAAUGGACAUCAU | AUGAUGUCCAUUUUUGGCAUGAC | 1635–1657 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 3528 | 3529 | AD-58849 | AUUUUGAAGUGAUGAGUGAAA | UUUCACUCAUCACUUCAAAAUGC | 2189-2211 |
| 3530 | 3531 | AD-58850 | AGUUAUAUUAAAUUUUAAUCU | AGAUUAAAAUUUAAUAUAACUUA | 2344-2366 |
| 3532 | 3533 | AD-58851 | GCAUUUUGAAGUGAUGAGUGA | UCACUCAUCACUUCAAAAUGCAG | 2187-2209 |
| 3534 | 3535 | AD-58852 | GAACUAAUGAGCAGACAUAAC | GUUAUGUCUGCUCAUUAGUUCAU | 1975-1997 |
| 3536 | 3537 | AD-58853 | AAUGACCACACCUAUCGAGUU | AACUCGAUAGGUGUGGUCAUUCU | 973-995 |
| 3538 | 3539 | AD-58854 | UAAAUUUUAAUCUAUAGUAAA | UUUACUAUAGAUUAAAAUUUAAU | 2352-2374 |
| 3540 | 3541 | AD-58855 | UUCAGUAUGAUCGUUUCUUUG | CAAAGAAACGAUCAUACUGAAAA | 929-951 |
| 3542 | 3543 | AD-58856 | CACUUUUCAGUAUGAUCGUUU | AAACGAUCAUACUGAAAAGUGGA | 924-946 |
| 3544 | 3545 | AD-58857 | AAAUCUGUUUCCACUUUUCA | CUGAAAAGUGGAAACAGAUUUU | 913-935 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | G | G | |
| 3546 | 3547 | AD-58858 | CAUUUGAAACUGUCCAUUCAA | UUGAAUGGACAGUUUCAAAUGCC | 1478-1500 |
| 3548 | 3549 | AD-58859 | CCUAUCGAGUUUUUAAAACUG | CAGUUUUAAAAACUCGAUAGGUG | 983-1005 |
| 3550 | 3551 | AD-58861 | GACCAGAAAGAGUGUCUCAUC | GAUGAGACACUCUUUCUGGUCU | 872-894 |
| 3552 | 3553 | AD-58862 | ACCAGAAAGAGUGUCUCAUCU | AGAUGAGACACUCUUUCUGGUC | 873-895 |
| 3554 | 3555 | AD-58863 | ACUAAUGAGCAGACAUAACAU | AUGUUAUGUCUGCUCAUUAGUUC | 1977-1999 |
| 3556 | 3557 | AD-58864 | UAGUAAAAACAUAGUCCUGGA | UCCAGGACUAUGUUUUUACUAUA | 2366-2388 |
| 3558 | 3559 | AD-58865 | UAUUUCUGGAACUAGUAAAUU | AAUUUACUAGUUCCAGAAAUAUU | 1185-1207 |
| 3560 | 3561 | AD-58867 | UUCUGCAAAGCCAGUCUUGAG | CUCAAGACUGGCUUUGCAGAAGA | 706-728 |
| 3562 | 3563 | AD-58868 | GAGGAAAGAG | GUUUCAGCAAC | 759-781 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | GUUGCUGAAAC | CUCUUUCCUCAC | |
| 3564 | 3565 | AD-58869 | GGUACUAGAAAUAUUUCUGGA | UCCAGAAAUAUUUCUAGUACCAC | 1174-1196 |
| 3566 | 3567 | AD-58870 | GACAUCAUGCAAAAGCAAAGA | UCUUUGCUUUUGCAUGAUGUCCU | 853-875 |
| 3568 | 3569 | AD-58871 | AAAUUUUAAUCUAUAGUAAAA | UUUUACUAUAGAUUAAAAUUUAA | 2353-2375 |
| 3570 | 3571 | AD-58873 | CAUGAUCCAAGGGAUUCGAAA | UUUCGAAUCCCUUGGAUCAUGGA | 1362-1384 |
| 3572 | 3573 | AD-58874 | AGACCAGAAAGAGUGUCUCAU | AUGAGACACUCUUUCUGGUCUUU | 871-893 |
| 3574 | 3575 | AD-58875 | AUCCUGAAGAGCGCUGAGGGA | UCCCUCAGCGCUCUUCAGGAUCC | 1810-1832 |
| 3576 | 3577 | AD-58876 | GUCUGUGAUGAACUAAUGAGC | GCUCAUUAGUUCAUCACAGACUU | 1966-1988 |
| 3578 | 3579 | AD-58877 | CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUC | GAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU | 875-897 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 3580 | 3581 | AD-58878 | ACUUUUCAGUAUGAUCGUUUC | GAAACGAUCAUACUGAAAAGUGG | 925-947 |
| 3582 | 3583 | AD-58879 | UCAUGCCAAAAAUGGACAUCA | UGAUGUCCAUUUUUGGCAUGACU | 1634-1656 |
| 3584 | 3585 | AD-58880 | AAUAUUUCUGGAACUAGUAAA | UUUACUAGUUCCAGAAAUAUUUC | 1183-1205 |
| 3586 | 3587 | AD-58881 | CUUCUUCAAGAUAACUUGCCA | UGGCAAGUUAUCUUGAAGAAGAU | 892-914 |
| 3588 | 3589 | AD-58882 | UUUCAGUAUGAUCGUUUCUUU | AAAGAAACGAUCAUACUGAAAAG | 928-950 |
| 3590 | 3591 | AD-58883 | CCCAGUGUGGUUAGUGUGAAA | UUUCACACUAACCACACUGGGGC | 790-812 |
| 3592 | 3593 | AD-58884 | GCUGUGAGAUUUACUCUGAUU | AAUCAGAGUAAAUCUCACAGCCU | 1325-1347 |
| 3594 | 3595 | AD-58885 | AGGCUUGAGCAAGUUGGUAUC | GAUACCAACUUGCUCAAGCCUGA | 2229-2251 |
| 3596 | 3597 | AD-58886 | GAAAGAGUGUCUCAUCUUCU | AAGAAGAUGAGACACUCUUUCU | 877-899 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | U | G | |
| 3598 | 3599 | AD-58887 | AUUUCUGGAACUAGUAAAUUC | GAAUUUACUAGUUCCAGAAAUAU | 1186-1208 |
| 3600 | 3601 | AD-58888 | UGUGAUGUGGCCCAUGAGUUU | AAACUCAUGGGCCACAUCACAC A | 1531-1553 |
| 3602 | 3603 | AD-58889 | AAGAGAGAAGUCCUAUUUCUC | GAGAAAUAGGACUUCUCUCUUU C | 2208-2230 |
| 3604 | 3605 | AD-58890 | UGGCAGCACAGAUGAAUCAGA | UCUGAUUCAUCUGUGCUGCCAG G | 671-693 |
| 3606 | 3607 | AD-58891 | AUGAUCGUUUCUUUGAGAAAA | UUUUCUCAAAGAAACGAUCAUA C | 935-957 |
| 3608 | 3609 | AD-58892 | UCUGGAACUAGUAAAUUCCAU | AUGGAAUUUACUAGUUCCAGAA A | 1189-1211 |
| 3610 | 3611 | AD-59095 | GCCCAUUCUUAUCCCGAGU | ACUCGGGAUAAGAAUGGGC | 360-382 |
| 3612 | 3613 | AD-59096 | GGAACCAUGCCUCCAUGAU | AUCAUGGAGGCAUGGUUCC | 1347-1369 |
| 3614 | 3615 | AD-59097 | UGGAGUCUGUGCGGAUCCU | AGGAUCCGCACAGACUCCA | 1794-1816 |
| 3616 | 3617 | AD-59098 | CACCCACGGG | UCCCACACACC | 1112-1134 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | UGUGUGGGA | CGUGGGUG | |
| 3618 | 3619 | AD-59099 | GGAGUCUGUG CGGAUCCUA | UAGGAUCCGCA CAGACUCC | 1795-1817 |
| 3620 | 3621 | AD-59100 | CAAAACUGCC CCAAGAUGA | UCAUCUUGGGG CAGUUUUG | 428-450 |
| 3622 | 3623 | AD-59101 | GCCUCCAUGA UCCAAGGGA | UCCCUUGGAUC AUGGAGGC | 1355-1377 |
| 3624 | 3625 | AD-59102 | CAUCAUCCCU GUGCGGGUU | AACCCGCACAG GGAUGAUG | 1921-1943 |
| 3626 | 3627 | AD-59103 | ACCCACGGGU GUGUGGGGA | UCCCCACACAC CCGUGGGU | 1113-1135 |
| 3628 | 3629 | AD-59104 | CACAUCAUCC CUGUGCGGA | UCCGCACAGGG AUGAUGUG | 1919-1941 |
| 3630 | 3631 | AD-59105 | CAGAAAGAGU GUCUCAUCU | AGAUGAGACAC UCUUUCUG | 873-895 |
| 3632 | 3633 | AD-59106 | CCUCCAUGAU CCAAGGGAU | AUCCCUUGGAU CAUGGAGG | 1356-1378 |
| 3634 | 3635 | AD-59107 | UGCCCAUUCU UAUCCCGAA | UUCGGGAUAAG AAUGGGCA | 359-381 |
| 3636 | 3637 | AD-59108 | CUUCACCCUG GCUAAGAUA | UAUCUUAGCCA GGGUGAAG | 1297-1319 |
| 3638 | 3639 | AD-59109 | AUCAUCCCUG UGCGGGUUA | UAACCCGCACA GGGAUGAU | 1922-1944 |
| 3640 | 3641 | AD-59110 | AGAAAGAGUG UCUCAUCUU | AAGAUGAGACA CUCUUUCU | 874-896 |
| 3642 | 3643 | AD-59111 | CUCCAUGAUC | AAUCCCUUGGA | 1357-1379 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | CAAGGGAUU | UCAUGGAG | |
| 3644 | 3645 | AD-59112 | CCAUUCUUAU CCCGAGUCA | UGACUCGGGAU AAGAAUGG | 362-384 |
| 3646 | 3647 | AD-59113 | CACCCUGGCU AAGAUGAUA | UAUCAUCUUAG CCAGGGUG | 1300-1322 |
| 3648 | 3649 | AD-59114 | UCAUCCCUGU GCGGGUUGA | UCAACCCGCAC AGGGAUGA | 1923-1945 |
| 3650 | 3651 | AD-59115 | AAGAGUGUCU CAUCUUCUU | AAGAAGAUGAG ACACUCUU | 877-899 |
| 3652 | 3653 | AD-59116 | GUCAUGCCAA AAAUGGACA | UGUCCAUUUUU GGCAUGAC | 1631-1653 |
| 3654 | 3655 | AD-59117 | CAUUCUUAUC CCGAGUCCA | UGGACUCGGGA UAAGAAUG | 363-385 |
| 3656 | 3657 | AD-59118 | ACCCUGGCUA AGAUGAUGA | UCAUCAUCUUA GCCAGGGU | 1301-1323 |
| 3658 | 3659 | AD-59119 | CUCUUCACCC UGGCUAAGA | UCUUAGCCAGG GUGAAGAG | 1295-1317 |
| 3660 | 3661 | AD-59120 | AUGCCAAAAA UGGACAUCA | UGAUGUCCAUU UUUGGCAU | 1634-1656 |
| 3662 | 3663 | AD-59121 | UGCCCCAAGA UGAUGGAAU | AUUCCAUCAUC UUGGGGCA | 434-456 |
| 3664 | 3665 | AD-59122 | GAACCAUGCC UCCAUGAUA | UAUCAUGGAGG CAUGGUUC | 1348-1370 |
| 3666 | 3667 | AD-59123 | UCUUCACCCU GGCUAAGAU | AUCUUAGCCAG GGUGAAGA | 1296-1318 |
| 3668 | 3669 | AD-59124 | UGCCAAAAAU | AUGAUGUCCAU | 1635-1657 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | GGACAUCAU | UUUUGGCA | |
| 3670 | 3671 | AD–59125 | CCAGAAAGAG UGUCUCAUA | UAUGAGACACU CUUUCUGG | 872–894 |
| 3672 | 3673 | AD–59126 | GAAACUGUCC AUUCAAUGA | UCAUUGAAUGG ACAGUUUC | 1481–1503 |
| 3674 | 3675 | AD–59127 | UCACCCUGGC UAAGAUGAU | AUCAUCUUAGC CAGGGUGA | 1299–1321 |
| 3676 | 3677 | AD–59128 | CCCUGGAGUC UGUGCGGAU | AUCCGCACAGA CUCCAGGG | 1791–1813 |
| 3678 | 3679 | AD–59129 | GAAAGAGUGU CUCAUCUUA | UAAGAUGAGAC ACUCUUUC | 875–897 |
| 3680 | 3681 | AD–59130 | UGGAGCCCUG GAGUCUGUA | UACAGACUCCA GGGCUCCA | 1786–1808 |

Los resultados de los ensayos *in vitro* se proporcionan en la Tabla 16. La Tabla 16 también observa las especies blanco de cada uno de los siARNs.

**Tabla 16: Resultados de ensayos funcionales**

| | | | Captación libre de Cyno | | | | Transfección de Cyno | | Transfección de Hep3b | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dúplex ID | Especies blanco | Tipo | 1uM prom | 500nM | 20nM prom | 10nM | 20nM prom | 0,2nM prom | 10nM prom | 0,1nM prom |
| AD–58848 | M/R/Rh/H | 21/23 | 131.6 | 176.0 | 104.4 | 128.0 | 43.5 | 44.8 | 25.3 | 76.8 |
| AD–58849 | H/Rh | 21/23 | 91.9 | 88.1 | 92.2 | 105.0 | 29.4 | 35.4 | 11.5 | 47.1 |
| AD– | H/Rh | 21/2 | 79.4 | 103.4 | 80.0 | 111.2 | NA | 62.2 | 31.3 | 72.0 |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 58850 | | 3 | | | | | | | | |
| AD-58851 | H/Rh | 21/23 | 99.7 | 74.7 | 94.8 | 104.7 | NA | 40.7 | 8.6 | 81.3 |
| AD-58852 | H/Rh | 21/23 | 108.1 | 91.8 | 103.3 | 111.9 | 101.1 | 128.8 | 43.4 | 129.0 |
| AD-58853 | H/Rh | 21/23 | 74.8 | 67.7 | 84.2 | 93.5 | 24.7 | 52.9 | 14.1 | 61.2 |
| AD-58854 | H/Rh | 21/23 | 145.9 | 124.1 | 106.6 | 115.3 | 119.0 | 83.9 | 85.0 | 84.0 |
| AD-58855 | H/Rh | 21/23 | 81.5 | 97.9 | 92.7 | 101.8 | 39.5 | 40.3 | 15.3 | 67.6 |
| AD-58856 | H/Rh | 21/23 | 74.1 | 90.6 | 84.6 | 82.6 | 22.4 | 30.7 | 8.7 | 33.3 |
| AD-58857 | H/Rh | 21/23 | 64.7 | 91.4 | 62.3 | 87.1 | 22.0 | 31.6 | 9.8 | 106.3 |
| AD-58858 | H/Rh | 21/23 | 67.4 | 91.7 | 68.6 | 98.3 | 27.9 | 40.3 | 17.4 | 44.8 |
| AD-58859 | H/Rh | 21/23 | 71.2 | 77.2 | 92.4 | 90.1 | 19.1 | 34.3 | 13.1 | 39.7 |
| AD-58861 | H/Rh | 21/23 | 104.6 | 107.2 | 102.0 | 100.6 | 25.9 | 35.1 | 18.0 | 69.8 |
| AD-58862 | H/Rh | 21/23 | 66.8 | 77.0 | 68.7 | 88.5 | 20.3 | 31.1 | 24.2 | 49.9 |
| AD-58863 | H/Rh | 21/23 | 70.8 | 66.8 | 76.8 | 98.5 | 21.5 | 29.7 | 8.7 | 54.9 |
| AD- | H/Rh | 21/2 | 76.2 | 85.6 | 83.7 | 100.8 | 60.4 | 61.0 | 56.4 | 87.3 |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 58864 | | 3 | | | | | | | | |
| AD-58865 | H/Rh | 21/23 | 67.9 | 77.9 | 95.9 | 98.4 | 21.3 | 38.6 | 15.5 | 81.4 |
| AD-58867 | H/Rh | 21/23 | 95.9 | 93.3 | 107.0 | 97.5 | 32.3 | 42.7 | 16.6 | 79.8 |
| AD-58868 | H/Rh | 21/23 | 95.2 | 92.1 | 116.2 | 94.7 | 54.6 | 69.2 | 61.5 | 105.9 |
| AD-58869 | H/Rh | 21/23 | 65.0 | 78.2 | 75.8 | 88.2 | 17.4 | 25.0 | 13.0 | 63.9 |
| AD-58870 | H/Rh | 21/23 | 69.4 | 92.3 | 81.0 | 88.1 | 29.2 | 43.8 | 33.7 | 79.1 |
| AD-58871 | H/Rh | 21/23 | 61.2 | 77.3 | 88.2 | 77.0 | 71.2 | 73.2 | 36.7 | 110.3 |
| AD-58873 | H/Rh | 21/23 | 95.2 | 100.9 | 83.3 | 94.6 | 54.2 | 52.8 | 36.6 | 73.3 |
| AD-58874 | H/Rh | 21/23 | 75.8 | 76.8 | 63.8 | 85.3 | 22.3 | 31.2 | 15.0 | 38.2 |
| AD-58875 | H/Rh | 21/23 | 80.7 | 88.7 | 78.6 | 97.9 | 48.6 | 73.6 | 61.2 | 90.6 |
| AD-58876 | H/Rh | 21/23 | 90.8 | 93.1 | 82.5 | 100.2 | 41.1 | 56.9 | 21.2 | 58.7 |
| AD-58877 | H/Rh | 21/23 | 68.3 | 85.1 | 51.2 | 78.7 | 18.5 | 46.6 | 11.9 | 27.4 |
| AD-58878 | H/Rh | 21/23 | 78.3 | 68.3 | 81.2 | 91.2 | 24.1 | 23.4 | 6.2 | 37.1 |
| AD- | H/Rh | 21/2 | 87.9 | 94.1 | 79.7 | 95.4 | 32.0 | 47.8 | 15.7 | 82.5 |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 58879 | | 3 | | | | | | | | |
| AD-58880 | H/Rh | 21/23 | 74.9 | 72.2 | 88.9 | 88.1 | 20.1 | 27.5 | 14.0 | 60.7 |
| AD-58881 | H/Rh | 21/23 | 85.9 | 76.8 | 78.8 | 118.0 | 22.2 | 36.7 | 27.6 | 71.6 |
| AD-58882 | H/Rh | 21/23 | 54.1 | 53.4 | 60.3 | 85.8 | 14.6 | 27.2 | 8.2 | 23.8 |
| AD-58883 | H/Rh | 21/23 | 80.4 | 69.9 | 75.7 | 80.3 | 31.8 | 25.8 | 12.3 | 63.0 |
| AD-58884 | H/Rh | 21/23 | 57.7 | 55.3 | 64.8 | 78.2 | 20.0 | 30.0 | 11.8 | 68.9 |
| AD-58885 | H/Rh | 21/23 | 101.8 | 91.8 | 104.1 | 101.5 | 85.9 | 71.9 | 61.8 | 71.2 |
| AD-58886 | M/R/Rh/H | 21/23 | 47.1 | 58.0 | 36.3 | 93.3 | 16.0 | 26.6 | 9.2 | 32.0 |
| AD-58887 | H/Rh | 21/23 | 73.6 | 98.7 | 82.6 | 95.2 | 28.5 | 33.5 | 12.8 | 65.2 |
| AD-58888 | H/Rh | 21/23 | 90.2 | 69.9 | 69.4 | 85.6 | 46.9 | 45.0 | 16.6 | 72.0 |
| AD-58889 | H/Rh | 21/23 | 83.6 | 98.6 | 82.4 | 92.2 | 36.5 | 40.3 | 31.6 | 99.4 |
| AD-58890 | H/Rh | 21/23 | 69.5 | 95.4 | 84.2 | 88.2 | 50.8 | 45.6 | 21.7 | 92.9 |
| AD-58891 | H/Rh | 21/23 | 62.8 | 75.7 | 75.4 | 109.2 | 23.6 | 34.3 | 15.6 | 55.8 |
| AD- | H/Rh | 21/2 | 60.2 | 92.9 | 89.8 | 92.9 | 22.8 | 43.3 | 20.2 | 75.6 |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 58892 | | 3 | | | | | | | | |
| AD-59095 | M/R/Rh/H | 19mero | 88.9 | NA | 132.8 | NA | 48.3 | 97.4 | 54.3 | 99.0 |
| AD-59096 | M/R/Rh/H | 19mero | 95.5 | NA | 90.5 | NA | 105.7 | 138.6 | 131.4 | 120.7 |
| AD-59097 | M/R/Rh/H | 19mero | 92.5 | NA | 84.2 | NA | 75.0 | NA | 94.7 | 108.5 |
| AD-59098 | M/R/Rh/H | 19mero | 84.0 | NA | 87.7 | NA | 109.3 | NA | 130.0 | 87.3 |
| AD-59099 | M/R/Rh/H | 19mero | 89.7 | NA | 90.0 | NA | 77.8 | 85.4 | 46.8 | 74.9 |
| AD-59100 | M/R/Rh/H | 19mero | 84.8 | NA | 144.3 | NA | 70.6 | 108.1 | 91.5 | 117.6 |
| AD-59101 | M/R/Rh/H | 19mero | 79.0 | NA | 103.8 | NA | 89.8 | 102.9 | 124.2 | 107.0 |
| AD-59102 | M/R/Rh/H | 19mero | 85.9 | NA | 100.6 | NA | 72.2 | 68.5 | 87.9 | 95.1 |
| AD-59103 | M/R/Rh/H | 19mero | 86.0 | NA | 91.1 | NA | 93.0 | 81.3 | 130.0 | 96.0 |
| AD-59104 | M/R/Rh/H | 19mero | 92.6 | NA | 96.9 | NA | 94.9 | 91.4 | 124.4 | 83.1 |
| AD-59105 | M/R/Rh/H | 19mero | 48.9 | NA | 101.7 | NA | 18.4 | 48.9 | 17.0 | 34.7 |
| AD-59106 | M/R/Rh/H | 19mero | 63.2 | NA | 76.7 | NA | 28.5 | 40.7 | 28.6 | 46.4 |
| AD- | M/R/Rh/H | 19me | 71.4 | NA | 68.7 | NA | 37.1 | 45.3 | 26.8 | 63.6 |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 59107 | | ro | | | | | | | | |
| AD-59108 | M/R/Rh/H | 19mero | 70.7 | NA | 85.1 | NA | 89.9 | 84.8 | 139.2 | 101.7 |
| AD-59109 | M/R/Rh/H | 19mero | 86.1 | NA | 83.4 | NA | 84.9 | 96.2 | 131.7 | 86.7 |
| AD-59110 | M/R/Rh/H | 19mero | 70.8 | NA | 119.7 | NA | 38.5 | 60.4 | 67.4 | 80.3 |
| AD-59111 | M/R/Rh/H | 19mero | 66.1 | NA | 76.5 | NA | 52.2 | 61.0 | 69.7 | 87.6 |
| AD-59112 | M/R/Rh/H | 19mero | 71.2 | NA | 80.2 | NA | 91.2 | 83.4 | 127.4 | 89.0 |
| AD-59113 | M/R/Rh/H | 19mero | 67.0 | NA | 77.8 | NA | 49.1 | 59.0 | 66.8 | 91.4 |
| AD-59114 | M/R/Rh/H | 19mero | 81.7 | NA | 79.3 | NA | 96.3 | 88.0 | 129.6 | 72.4 |
| AD-59115 | M/R/Rh/H | 19mero | 40.4 | NA | 69.6 | NA | 19.6 | 35.7 | 9.3 | 16.9 |
| AD-59116 | M/R/Rh/H | 19mero | 72.2 | NA | 78.3 | NA | 53.5 | 77.8 | 70.1 | 107.8 |
| AD-59117 | M/R/Rh/H | 19mero | 70.7 | NA | 75.6 | NA | 75.8 | 74.9 | 129.0 | 103.5 |
| AD-59118 | M/R/Rh/H | 19mero | 68.8 | NA | 75.9 | NA | 81.4 | 82.1 | 114.1 | 89.7 |
| AD-59119 | M/R/Rh/H | 19mero | 64.9 | NA | 86.5 | NA | 85.1 | 125.1 | 122.8 | 124.8 |
| AD- | M/R/Rh/H | 19me | 63.5 | NA | 75.1 | NA | 29.9 | 52.0 | 16.1 | 54.1 |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 59120 | | ro | | | | | | | | |
| AD-59121 | M/R/Rh/H | 19mero | 67.6 | NA | 72.0 | NA | 88.8 | 77.4 | 108.0 | 103.1 |
| AD-59122 | M/R/Rh/H | 19mero | 60.2 | NA | 62.3 | NA | 25.1 | 45.3 | 16.2 | 54.8 |
| AD-59123 | M/R/Rh/H | 19mero | 68.6 | NA | 108.2 | NA | 59.2 | 84.6 | 80.0 | 97.7 |
| AD-59124 | M/R/Rh/H | 19mero | 47.5 | NA | 56.5 | NA | 23.9 | 40.0 | 9.8 | 18.9 |
| AD-59125 | M/R/Rh/H | 19mero | 45.4 | NA | 47.2 | NA | 15.2 | 40.7 | 14.7 | 15.1 |
| AD-59126 | M/R/Rh/H | 19mero | 64.3 | NA | 74.6 | NA | 51.6 | 57.1 | 35.5 | 54.4 |
| AD-59127 | M/R/Rh/H | 19mero | 103.4 | NA | 105.8 | NA | 94.0 | 156.4 | 135.9 | 113.7 |
| AD-59128 | M/R/Rh/H | 19mero | 102.4 | NA | 81.4 | NA | 66.3 | 89.3 | 60.2 | 74.9 |
| AD-59129 | M/R/Rh/H | 19mero | 41.3 | NA | 38.8 | NA | 17.9 | 41.4 | 8.6 | 12.6 |
| AD-59130 | M/R/Rh/H | 19mero | 58.3 | NA | 80.8 | NA | 94.9 | 78.3 | 106.7 | 88.0 |

La Tabla 17 ilustra las $CI_{50}$ de dúplex de ALAS1 sARNi seleccionados. Las $CI_{50}$ fueron determinadas del knockdown de ALAS1 expresado endógenamente en la línea celular Hep3B, a las 24 horas después de la transfección de cada dúplex de sARNi modificado con ALAS1 (ver Tabla 14). Por lo menos

siete dúplex, incluyendo AD–58882, AD–58878, AD–58886, AD–58877, AD–59115, AD–58856, y AD–59129, demostraron en forma consistente $CI_{50}$ de menos de 0,1 nm, indicando que estos dúplex eran particularmente efectivos para suprimir la expresión de ALAS1.

**Tabla 17: $IC_{50}$s de siARN dúplex de ALAS1 seleccionados**

| Dúplex ID | 384w IC50 (nM) | 96w IC50 (nM) |
|---|---|---|
| AD–58882 | 0.008 | 0.014 |
| AD–58878 | 0.040 | 0.031 |
| AD–58886 | 0.037 | 0.033 |
| AD–58877 | 0.031 | 0.034 |
| AD–59115 | 0.093 | 0.052 |
| AD–58856 | 0.061 | 0.066 |
| AD–59129 | 0.085 | 0.071 |
| AD–59124 | 0.572 | 0.078 |
| AD–58874 | 0.140 | 0.102 |
| AD–59125 | 0.118 | 0.115 |
| AD–59105 | 0.511 | 0.144 |
| AD–59120 | 180.592 | 0.498 |
| AD–59122 | 36.646 | 0.646 |
| AD–59106 | 7.906 | 0.847 |
| AD–59126 | n/a | 1.014 |
| AD–59107 | n/a | 1.971 |

**Ejemplo 11. Actividad ALAS1–GalNAc en el modelo de ratón de**

**AIP de inducción por fenobarbital**

El modelo de ratón de AIP se usó para investigar el efecto de un sARNi que era un conjugado de ALAS1–GalNAc. El sARNi tenía la secuencia de dúplex AD–58632 (ver Tabla 20).

**Tabla 20: Secuencias del dúplex ALAS1 sARNi de AD–58632**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Sitios objetivo de la secuencia antisentido | Nombre del dúplex | Secuencia sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (5’–3’) |
|---|---|---|---|---|---|
| 4149 | 4150 | 873–895 | AD–58632 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfa UfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfc UfcUfuUfcsusg |

Ratones AIP no fueron tratados (línea de base), o fueron inyectados en forma subcutánea el día 1 con solución salina o el conjugado ALAS1–GalNAc a una dosis de 20mg/kg. Los días 2, 3 y 4 se dejaron sin tratar (línea de base) o fueron tratados con inyecciones IP de fenobarbital. El día 5 se extrajo plasma y se midieron los niveles de ALA y PBG usando un ensayo LC–MS. Como se muestra en la FIG. 15, el conjugado de ALAS1–GalNAc blunted la producción de ALA y PBG en plasma por aprox. 84 y 80% respectivamente. Estos resultados indican que el tratamiento con un conjugado de ALAS1–GalNAc era efectivo para prevenir aumentos en ALA y

PBG plasmáticas asociados con ataques agudos inducidos por fenobarbital en este modelo animal de AIP.

**Ejemplo 12. Otros sARNis que están direccionados a ALAS1 e inhiben la expresión de ALAS1**

Las secuencias de sARNi modificadas que están direccionadas a ALAS1 sARNi fueron diseñadas y preparadas como se describe en el Ejemplo 2. Las secuencias se proporcionan en la Tabla 18. La actividad *in vitro* de los dúplex modificados fue testeada como se describe a continuación.

**Tabla 18: Secuencias de cadenas simples y dobles modificadas por ALAS1 humano**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Nombre de dúplex | Secuencia de sentido (5′–3′) | Secuencia antisentido (5′–3′) | Sitios blanco de secuencia antisentido en NM_ 000688,4 |
|---|---|---|---|---|---|
| 3685 | 3686 | AD–59453 | CAGGCAAAUCUCUGUUGUUdTdT | AACAACAGAGAUUUGCCUGdTdT | 402–420 |
| 3687 | 3688 | AD–59395 | GAAAAAAAUUGAUGAGAAAdTdT | UUUCUCAUCAAUUUUUUUCdTdT | 949–967 |
| 3689 | 3690 | AD–59477 | GGAAAGAUGCCGCACUCUUdTdT | AAGAGUGCGGCAUCUUUCCdTdT | 1242–1260 |
| 3691 | 3692 | AD– | UGUCUCAUCUU | UCUUGAAGAAG | 882–900 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 59492 | CUUCAAGAdTdT | AUGAGACAdTdT | |
| 3693 | 3694 | AD-59361 | ACAUCUACGUGCAAGCAAUdTdT | AUUGCUUGCACGUAGAUGUdTdT | 1992-2010 |
| 3695 | 3696 | AD-59462 | UUCUCUGAUUGACACCGUAdTdT | UACGGUGUCAAUCAGAGAAdTdT | 1711-1729 |
| 3697 | 3698 | AD-59433 | GCUGCUGGCUUCAUCUUCAdTdT | UGAAGAUGAAGCCAGCAGCdTdT | 1739-1757 |
| 3699 | 3700 | AD-59424 | AGCGCAACGUCAAACUCAUdTdT | AUGAGUUUGACGUUGCGCUdTdT | 1851-1869 |
| 3701 | 3702 | AD-59414 | UAUUUCUGGAACUAGUAAAdTdT | UUUACUAGUUCCAGAAAUAdTdT | 1183-1201 |
| 3703 | 3704 | AD-59539 | GGUUGUGUUGGAGGGUACAdTdT | UGUACCCUCCAACACAACCdTdT | 1679-1697 |
| 3705 | 3706 | AD-59400 | GUGUCAGUCUGGUGCAGUAdTdT | UACUGCACCAGACUGACACdTdT | 1070-1088 |
| 3707 | 3708 | AD-59551 | CUUUGUGGCCAAUGACUCAdTdT | UGAGUCAUUGGCCACAAAGdTdT | 1273-1291 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 3709 | 3710 | AD-59482 | AGAUGCUGCUAAAAACACAdTdT | UGUGUUUUUAGCAGCAUCUdTdT | 1942-1960 |
| 3711 | 3712 | AD-59448 | GAGUCAUGCCAAAAAUGGAdTdT | UCCAUUUUUGGCAUGACUCdTdT | 1629-1647 |
| 3713 | 3714 | AD-59392 | CUGUGCGGAUCCUGAAGAGdTdT | CUCUUCAGGAUCCGCACAGdTdT | 1800-1818 |
| 3715 | 3716 | AD-59469 | CACUUUGAAACAACAUGGUdTdT | ACCAUGUUGUUUCAAAGUGdTdT | 1141-1159 |
| 3717 | 3718 | AD-59431 | AAGUGAUGAGUGAAAGAGAdTdT | UCUCUUUCACUCAUCACUUdTdT | 2193-2211 |
| 3719 | 3720 | AD-59423 | AUCUGCUAGUCACAUGGAAdTdT | UUCCAUGUGACUAGCAGAUdTdT | 2103-2121 |
| 3721 | 3722 | AD-59517 | UGGGGCAGGUGGUACUAGAdTdT | UCUAGUACCACCUGCCCCAdTdT | 1162-1180 |
| 3723 | 3724 | AD-59578 | GCAGAUGACUAUUCAGACUdTdT | AGUCUGAAUAGUCAUCUGCdTdT | 1031-1049 |
| 3725 | 3726 | AD-59495 | GCCUCAUUCCUCAGCUGAGdTdT | CUCAGCUGAGGAAUGAGGCdTdT | 2143-2161 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | T | T | |
| 3727 | 3728 | AD-59432 | GUAUGAUCGUUUCUUUGAGdTdT | CUCAAAGAAACGAUCAUACdTdT | 931-949 |
| 3729 | 3730 | AD-59382 | UAUCCAGAUGGUCUUCAGAdTdT | UCUGAAGACCAUCUGGAUAdTdT | 2302-2320 |
| 3731 | 3732 | AD-59472 | UAGUGUGAAAACCGAUGGAdTdT | UCCAUCGGUUUUCACACUAdTdT | 799-817 |
| 3733 | 3734 | AD-59459 | UCCCCAUGGCAGAUGACUAdTdT | UAGUCAUCUGCCAUGGGGAdTdT | 1023-1041 |
| 3735 | 3736 | AD-59413 | CCACUGCAGCAGUACACUAdTdT | UAGUGUACUGCUGCAGUGGdTdT | 483-501 |
| 3737 | 3738 | AD-59478 | CUGUGAACCGGCGAGCACAdTdT | UGUGCUCGCCGGUUCACAGdTdT | 999-1017 |
| 3739 | 3740 | AD-59376 | GGUCCUAUGCUGCUGGCUUdTdT | AAGCCAGCAGCAUAGGACCdTdT | 1731-1749 |
| 3741 | 3742 | AD-59556 | AGCCUUUGGUUGUGUUGGAdTdT | UCCAACACAACCAAAGGCUdTdT | 1672-1690 |
| 3743 | 3744 | AD- | AAUUCCAUGUG | UCUAAGUCCAC | 1200-1218 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 59399 | GACUUAGAdTdT | AUGGAAUUdTdT | |
| 3745 | 3746 | AD-59474 | CCAGGGCACUGCAAGCAAAdTdT | UUUGCUUGCAGUGCCCUGGdTdT | 640-658 |
| 3747 | 3748 | AD-53542 | cuuuucAGuAuGAucGuuudTsdT | AAACGAUcAuACUGAAAAGdTsdT | 924-942 |
| 3749 | 3750 | AD-59480 | GAAUCAGAGAGGCAGCAGUdTdT | ACUGCUGCCUCUCUGAUUCdTdT | 682-700 |
| 3751 | 3752 | AD-59549 | GCAAAGAUCUGACCCCUCAdTdT | UGAGGGGUCAGAUCUUUGCdTdT | 1441-1459 |
| 3753 | 3754 | AD-59515 | GGAGAAGAGCUCCUACGGAdTdT | UCCGUAGGAGCUCUUCUCCdTdT | 2033-2051 |
| 3755 | 3756 | AD-59427 | CCAUGAGUUUGGAGCAAUCdTdT | GAUUGCUCCAAACUCAUGGdTdT | 1540-1558 |
| 3757 | 3758 | AD-59390 | CUUUGAGAAAAAAAUUGAUdTdT | AUCAAUUUUUUUCUCAAAGdTdT | 943-961 |
| 3759 | 3760 | AD-59511 | UGAGCAGACAUAACAUCUAdTdT | UAGAUGUUAUGUCUGCUCAdTdT | 1980-1998 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 3761 | 3762 | AD-59532 | CGUGCAAGCAAUCAAUUACdTdT | GUAAUUGAUUGCUUGCACGdTdT | 1999-2017 |
| 3763 | 3764 | AD-59562 | AAAGCAAAGACCAGAAAGAdTdT | UCUUUCUGGUCUUUGCUUUdTdT | 862-880 |
| 3765 | 3766 | AD-59513 | GGAUGUGCAGGAAAUGAAUdTdT | AUUCAUUUCCUGCACAUCCdTdT | 733-751 |
| 3767 | 3768 | AD-59362 | CAGCAUACUUCCUGAACAUdTdT | AUGUUCAGGAAGUAUGCUGdTdT | 321-339 |
| 3769 | 3770 | AD-53541 | GcAGcAcAGAuGAAucAGAdTsdT | UCUGAUUcAUCUGUGCUGCdTsdT | 671-689 |
| 3771 | 3772 | AD-59490 | UCUGUUGUUCUAUGCCCAAdTdT | UUGGGCAUAGAACAACAGAdTdT | 412-430 |
| 3773 | 3774 | AD-59422 | UGAGACAGAUGCUAAUGGAdTdT | UCCAUUAGCAUCUGUCUCAdTdT | 1869-1887 |
| 3775 | 3776 | AD-59467 | GCCAAUGACUCAACCCUCUdTdT | AGAGGGUUGAGUCAUUGGCdTdT | 1280-1298 |
| 3777 | 3778 | AD-59579 | GAGUGCAACUUCUGCAGGAdTd | UCCUGCAGAAGUUGCACUCdTd | 2159-2177 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | T | T | |
| 3779 | 3780 | AD-59426 | GUGAAAGAGAGAAGUCCUAdTdT | UAGGACUUCUCUCUUUCACdTdT | 2202-2220 |
| 3781 | 3782 | AD-59363 | UAACUUGCCAAAAUCUGUUdTdT | AACAGAUUUUGGCAAGUUAdTdT | 901-919 |
| 3783 | 3784 | AD-59436 | AAGCCAGUCUUGAGCUUCAdTdT | UGAAGCUCAAGACUGGCUUdTdT | 711-729 |
| 3785 | 3786 | AD-53536 | cAcuuuucAGuAuGAucGudTsdT | ACGAUcAuACUGAAAAGUGdTsdT | 922-940 |
| 3787 | 3788 | AD-59491 | GCAGCAGUGUCUUCUGCAAdTdT | UUGCAGAAGACACUGCUGCdTdT | 693-711 |
| 3789 | 3790 | AD-59500 | UCCUGAACAUGGAGAGUGUdTdT | ACACUCUCCAUGUUCAGGAdTdT | 330-348 |
| 3791 | 3792 | AD-59394 | AUUUCUGGAACACUUGGCAdTdT | UGCCAAGUGUUCCAGAAAUdTdT | 1652-1670 |
| 3793 | 3794 | AD-59441 | CAGUACACUACCAACAGAUdTdT | AUCUGUUGGUAGUGUACUGdTdT | 492-510 |
| 3795 | 3796 | AD- | GCAUGACCUCA | GAAAUAAUUGA | 2261-2279 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 59365 | AUUAUUUCdTdT | GGUCAUGCdTdT | |
| 3797 | 3798 | AD-59411 | AGAACUGCUGCAAAGAUCUdTdT | AGAUCUUUGCAGCAGUUCUdTdT | 1432-1450 |
| 3799 | 3800 | AD-59544 | CACCCCAGAUGAUGAACUAdTdT | UAGUUCAUCAUCUGGGGUGdTdT | 2073-2091 |
| 3801 | 3802 | AD-59428 | GAUCCAAGGGAUUCGAAACdTdT | GUUUCGAAUCCCUUGGAUCdTdT | 1363-1381 |
| 3803 | 3804 | AD-59471 | CUCAUCACCAAAAAGCAAGdTdT | CUUGCUUUUUGGUGAUGAGdTdT | 1052-1070 |
| 3805 | 3806 | AD-59518 | ACAACAUGGUGCUGGGGCAdTdT | UGCCCCAGCACCAUGUUGUdTdT | 1150-1168 |
| 3807 | 3808 | AD-53547 | GAucGuuucuuuGAGAAAAdTsdT | UUUUCUcAAAGAAACGAUCdTsdT | 935-953 |
| 3809 | 3810 | AD-59573 | CAGCACGAGUUCUCUGAUUdTdT | AAUCAGAGAACUCGUGCUGdTdT | 1702-1720 |
| 3811 | 3812 | AD-59473 | AAUGAUGUCAGCCACCUCAdTdT | UGAGGUGGCUGACAUCAUUdTdT | 1412-1430 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 3813 | 3814 | AD-59412 | AGUUAUGGACACUUUGAAAdTdT | UUUCAAAGUGUCCAUAACUdTdT | 1132-1150 |
| 3815 | 3816 | AD-59522 | GAUGAUGAACUACUUCCUUdTdT | AAGGAAGUAGUUCAUCAUCdTdT | 2080-2098 |
| 3817 | 3818 | AD-59502 | GCAGGAAAUGAAUGCCGUGdTdT | CACGGCAUUCAUUUCCUGCdTdT | 739-757 |
| 3819 | 3820 | AD-59499 | UCUUCAAGAUAACUUGCCAdTdT | UGGCAAGUUAUCUUGAAGAdTdT | 892-910 |
| 3821 | 3822 | AD-59520 | CGAUGGAGGGGAUCCCAGUdTdT | ACUGGGAUCCCCUCCAUCGdTdT | 811-829 |
| 3823 | 3824 | AD-59581 | CCAAAAAGCAAGUGUCAGUdTdT | ACUGACACUUGCUUUUUGGdTdT | 1059-1077 |
| 3825 | 3826 | AD-59461 | GAUUGGGGAUCGGGAUGGAdTdT | UCCAUCCCGAUCCCCAAUCdTdT | 1612-1630 |
| 3827 | 3828 | AD-59370 | CCCUGGAGUCUGUGCGGAUdTdT | AUCCGCACAGACUCCAGGGdTdT | 1791-1809 |
| 3829 | 3830 | AD-53540 | GuuGucuuuAuAuGuGAAudTs | AUUcAcAuAuAAAGAcAACdTs | 2321-2339 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | dT | dT | |
| 3831 | 3832 | AD-59574 | CGGGCAUUGUCCACUGCAGdTdT | CUGCAGUGGACAAUGCCCGdTdT | 473-491 |
| 3833 | 3834 | AD-59375 | UAUUCAGACUCCCUCAUCAdTdT | UGAUGAGGGAGUCUGAAUAdTdT | 1040-1058 |
| 3835 | 3836 | AD-59387 | CACUGCAUUUUGAAGUGAUdTdT | AUCACUUCAAAAUGCAGUGdTdT | 2181-2199 |
| 3837 | 3838 | AD-59397 | CCAGAAAGAGUGUCUCAUCdTdT | GAUGAGACACUCUUUCUGGdTdT | 872-890 |
| 3839 | 3840 | AD-59396 | AGGCGGAGGGAUUGGGGAUdTdT | AUCCCCAAUCCCUCCGCCUdTdT | 1603-1621 |
| 3841 | 3842 | AD-59393 | AGACCUCCAUGGGAAAGAUdTdT | AUCUUUCCCAUGGAGGUCUdTdT | 1231-1249 |
| 3843 | 3844 | AD-59483 | GCAGGAGGCCACUGCAUUUdTdT | AAAUGCAGUGGCCUCCUGCdTdT | 2172-2190 |
| 3845 | 3846 | AD-59430 | AUCUGUUUCCACUUUUCAGdTdT | CUGAAAAGUGGAAACAGAUdTdT | 913-931 |
| 3847 | 3848 | AD- | AGAGAAGUCCU | UGAGAAAUAGG | 2209-2227 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 59463 | AUUUCUCAdTdT | ACUUCUCUdTdT | |
| 3849 | 3850 | AD-53534 | GucuucAGAGuuGucuuuAdTsdT | uAAAGAcAACUCUGAAGACdTsdT | 2312-2330 |
| 3851 | 3852 | AD-59514 | GGCUGGAACUGAAGCCUCAdTdT | UGAGGCUUCAGUUCCAGCCdTdT | 2130-2148 |
| 3853 | 3854 | AD-59575 | GCCAUUAUCAUAUCCAGAUdTdT | AUCUGGAUAUGAUAAUGGCdTdT | 2292-2310 |
| 3855 | 3856 | AD-59364 | AGCAGGCCCCAGUGUGGUUdTdT | AACCACACUGGGGCCUGCUdTdT | 781-799 |
| 3857 | 3858 | AD-59402 | UCAGCUGAGUGCAACUUCUdTdT | AGAAGUUGCACUCAGCUGAdTdT | 2153-2171 |
| 3859 | 3860 | AD-59479 | GAGCACACAUCUUCCCCAUdTdT | AUGGGGAAGAUGUGUGCUCdTdT | 1011-1029 |
| 3861 | 3862 | AD-59481 | ACUUCCAGGACAUCAUGCAdTdT | UGCAUGAUGUCCUGGAAGUdTdT | 843-861 |
| 3863 | 3864 | AD-59530 | CCUAUCGAGUUUUUAAAACdTdT | GUUUUAAAAACUCGAUAGGdTdT | 981-999 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 3865 | 3866 | AD-59582 | CUUCCUUGAGAAUCUGCUAdTdT | UAGCAGAUUCUCAAGGAAGdTdT | 2092-2110 |
| 3867 | 3868 | AD-59506 | ACCAACAGAUCAAAGAAACdTdT | GUUUCUUUGAUCUGUUGGUdTdT | 501-519 |
| 3869 | 3870 | AD-59567 | UAACCCCAGGCCAUUAUCAdTdT | UGAUAAUGGCCUGGGGUUAdTdT | 2283-2301 |
| 3871 | 3872 | AD-59485 | CCAUGCCUCCAUGAUCCAAdTdT | UUGGAUCAUGGAGGCAUGGdTdT | 1351-1369 |
| 3873 | 3874 | AD-59525 | UGAUGAACUAAUGAGCAGAdTdT | UCUGCUCAUUAGUUCAUCAdTdT | 1969-1987 |
| 3875 | 3876 | AD-59566 | CCUGAAGAGCGCUGAGGGAdTdT | UCCCUCAGCGCUCUUCAGGdTdT | 1810-1828 |
| 3877 | 3878 | AD-59580 | AACACUUGGCAAAGCCUUUdTdT | AAAGGCUUUGCCAAGUGUUdTdT | 1660-1678 |
| 3879 | 3880 | AD-59512 | UCUGCAGAAAGCAGGCAAAdTdT | UUUGCCUGCUUUCUGCAGAdTdT | 391-409 |
| 3881 | 3882 | AD-59475 | CCGGCCUCCCUGUUGUCCAdTd | UGGACAACAGGGAGGCCGGdTd | 1890-1908 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | T | T | |
| 3883 | 3884 | AD-59438 | CAUCAUCCCUGUGCGGGUUdTdT | AACCCGCACAGGGAUGAUGdTdT | 1921-1939 |
| 3885 | 3886 | AD-59442 | UGUGCGGGUUGCAGAUGCUdTdT | AGCAUCUGCAACCCGCACAdTdT | 1930-1948 |
| 3887 | 3888 | AD-59516 | GGAAAGAGGUUGCUGAAACdTdT | GUUUCAGCAACCUCUUUCCdTdT | 759-777 |
| 3889 | 3890 | AD-59429 | AGGUCCACGCAGUGGGGCUdTdT | AGCCCCACUGCGUGGACCUdTdT | 1572-1590 |
| 3891 | 3892 | AD-59510 | UGCCGUGAGGAAAGAGGUUdTdT | AACCUCUUUCCUCACGGCAdTdT | 751-769 |
| 3893 | 3894 | AD-59457 | GCUAAUGGAUGCCGGCCUCdTdT | GAGGCCGGCAUCCAUUAGCdTdT | 1879-1897 |
| 3895 | 3896 | AD-59434 | GAAGCAAGUGGGGCUGGAAdTdT | UUCCAGCCCCACUUGCUUCdTdT | 2119-2137 |
| 3897 | 3898 | AD-59454 | CAUCUUCCGCCACAAUGAUdTdT | AUCAUUGUGGCGGAAGAUGdTdT | 1399-1417 |
| 3899 | 3900 | AD- | AUUUCUCAGGC | UUGCUCAAGCC | 2220-2238 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 59468 | UUGAGCAAdTdT | UGAGAAAUdTdT | |
| 3901 | 3902 | AD-59565 | CCCGAGUCCCCCAGGCCUUdTdT | AAGGCCUGGGGGACUCGGGdTdT | 372-390 |
| 3903 | 3904 | AD-59416 | CAAGCAAAUGCCCUUUCCUdTdT | AGGAAAGGGCAUUUGCUUGdTdT | 651-669 |
| 3905 | 3906 | AD-59420 | CCCCUCAGUCCCCAAGAUUdTdT | AAUCUUGGGGACUGAGGGGdTdT | 1453-1471 |
| 3907 | 3908 | AD-59552 | CUACGGUGCCCCGGGGAGAdTdT | UCUCCCCGGGGCACCGUAGdTdT | 2019-2037 |
| 3909 | 3910 | AD-59558 | AAAACUGCCCCAAGAUGAUdTdT | AUCAUCUUGGGGCAGUUUUdTdT | 429-447 |
| 3911 | 3912 | AD-59404 | ACAAAACUGCUAAGGCCAAdTdT | UUGGCCUUAGCAGUUUUGUdTdT | 540-558 |
| 3913 | 3914 | AD-59455 | GAUUCUGGGAACCAUGCCUdTdT | AGGCAUGGUUCCCAGAAUCdTdT | 1340-1358 |
| 3915 | 3916 | AD-59496 | CCAGAUGGCACACAGCUUCdTdT | GAAGCUGUGUGCCAUCUGGdTdT | 593-611 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 3917 | 3918 | AD-59446 | AGGGAUUCGAAACAGCCGAdTdT | UCGGCUGUUUCGAAUCCCUdTdT | 1369-1387 |
| 3919 | 3920 | AD-59435 | CUCUGCAGUCCUCAGCGCAdTdT | UGCGCUGAGGACUGCAGAGdTdT | 109-127 |
| 3921 | 3922 | AD-59419 | CCGCCGCCUCUGCAGUCCUdTdT | AGGACUGCAGAGGCGGCGGdTdT | 102-120 |
| 3923 | 3924 | AD-59533 | CUGGCUGGAGCCCUGGAGUdTdT | ACUCCAGGGCUCCAGCCAGdTdT | 1781-1799 |
| 3925 | 3926 | AD-59366 | GACAUCAUGCAAAAGCAAAdTdT | UUUGCUUUUGCAUGAUGUCdTdT | 851-869 |
| 3927 | 3928 | AD-59521 | GCUUGAGCAAGUUGGUAUCdTdT | GAUACCAACUUGCUCAAGCdTdT | 2229-2247 |
| 3929 | 3930 | AD-59563 | CAGGCUGUGAGAUUUACUCdTdT | GAGUAAAUCUCACAGCCUGdTdT | 1320-1338 |
| 3931 | 3932 | AD-59534 | AGAGCUGUGUGAUGUGGCCdTdT | GGCCACAUCACACAGCUCUdTdT | 1522-1540 |
| 3933 | 3934 | AD-59407 | GGAGCUGGCAGACCUCCAUdTdT | AUGGAGGUCUGCCAGCUCCdTd | 1222-1240 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | T | T | |
| 3935 | 3936 | AD-59445 | AUCCCAGUGGACUGCUGAAdTdT | UUCAGCAGUCCACUGGGAUdTdT | 822-840 |
| 3937 | 3938 | AD-59546 | GUCAAACUCAUGAGACAGAdTdT | UCUGUCUCAUGAGUUUGACdTdT | 1859-1877 |
| 3939 | 3940 | AD-59456 | CUUUCCUGGCAGCACAGAUdTdT | AUCUGUGCUGCCAGGAAAGdTdT | 663-681 |
| 3941 | 3942 | AD-59503 | CCCUCCGGCCAGUGAGAAAdTdT | UUUCUCACUGGCCGGAGGGdTdT | 520-538 |
| 3943 | 3944 | AD-59536 | CUACCUAGGAAUGAGUCGCdTdT | GCGACUCAUUCCUAGGUAGdTdT | 1093-1111 |
| 3945 | 3946 | AD-59385 | CCCAAGAUUGUGGCAUUUGdTdT | CAAAUGCCACAAUCUUGGGdTdT | 1463-1481 |
| 3947 | 3948 | AD-59367 | GAGCAAUCACCUUCGUGGAdTdT | UCCACGAAGGUGAUUGCUCdTdT | 1551-1569 |
| 3949 | 3950 | AD-59458 | UGCCCAUUCUUAUCCCGAGdTdT | CUCGGGAUAAGAAUGGGCAdTdT | 359-377 |
| 3951 | 3952 | AD- | AAGGCCAAGGU | UCUGUUGGACC | 551-569 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 59381 | CCAACAGAdTdT | UUGGCCUUdTdT | |
| 3953 | 3954 | AD-59538 | CACACAGCUUCCGUCUGGAdTdT | UCCAGACGGAAGCUGUGUGdTdT | 601-619 |
| 3955 | 3956 | AD-59421 | UUAUGGGGCUCGAGGCGGAdTdT | UCCGCCUCGAGCCCCAUAAdTdT | 1591-1609 |
| 3957 | 3958 | AD-59388 | UGUCUUCUGCAAAGCCAGUdTdT | ACUGGCUUUGCAGAAGACAdTdT | 700-718 |
| 3959 | 3960 | AD-59444 | AGGCCUGAGCAUGACCUCAdTdT | UGAGGUCAUGCUCAGGCCUdTdT | 2253-2271 |
| 3961 | 3962 | AD-59528 | AUGUGAAUUAAGUUAUAUUdTdT | AAUAUAACUUAAUUCACAUdTdT | 2332-2350 |
| 3963 | 3964 | AD-59498 | ACUGCUGAAGAACUUCCAGdTdT | CUGGAAGUUCUUCAGCAGUdTdT | 832-850 |
| 3965 | 3966 | AD-59497 | UGAGAAAGACAAAACUGCUdTdT | AGCAGUUUUGUCUUUCUCAdTdT | 532-550 |
| 3967 | 3968 | AD-59384 | UCAGCCACCUCAGAGAACUdTdT | AGUUCUCUGAGGUGGCUGAdTdT | 1419-1437 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 3969 | 3970 | AD-59452 | GGCAACGAGCGUUUCGUUUdTdT | AAACGAAACGCUCGUUGCCdTdT | 51-69 |
| 3971 | 3972 | AD-59379 | CCUGAUGGAUCCCAGCAGAdTdT | UCUGCUGGGAUCCAUCAGGdTdT | 572-590 |
| 3973 | 3974 | AD-59529 | UGUGCCCACUGGAAGAGCUdTdT | AGCUCUUCCAGUGGGCACAdTdT | 1509-1527 |
| 3975 | 3976 | AD-59389 | CCACAGGAGCCAGCAUACUdTdT | AGUAUGCUGGCUCCUGUGGdTdT | 311-329 |
| 3977 | 3978 | AD-59585 | GUGGUACUAGAAAUAUUUCdTdT | GAAAUAUUUCUAGUACCACdTdT | 1170-1188 |
| 3979 | 3980 | AD-59570 | UUCGCCGCUGCCCAUUCUUdTdT | AAGAAUGGGCAGCGGCGAAdTdT | 351-369 |
| 3981 | 3982 | AD-59415 | CCGCCAGCACCAGCGCAACdTdT | GUUGCGCUGGUGCUGGCGGdTdT | 1840-1858 |
| 3983 | 3984 | AD-59505 | CGCUGAGGGACGGGUGCUUdTdT | AAGCACCCGUCCCUCAGCGdTdT | 1819-1837 |
| 3985 | 3986 | AD-59557 | UGGACUUCUCGACUUGAGUdTd | ACUCAAGUCGAGAAGUCCAdTd | 69-87 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | T | T | |
| 3987 | 3988 | AD-59548 | AAAGAAACCCCUCCGGCCAdTdT | UGGCCGGAGGGGUUUCUUUdTdT | 512-530 |
| 3989 | 3990 | AD-59487 | UUGACACCGUACGGUCCUAdTdT | UAGGACCGUACGGUGUCAAdTdT | 1719-1737 |
| 3991 | 3992 | AD-59550 | CCCUCUUCACCCUGGCUAAdTdT | UUAGCCAGGGUGAAGAGGGdTdT | 1293-1311 |
| 3993 | 3994 | AD-59572 | CCCCCAGGCCUUUCUGCAGdTdT | CUGCAGAAAGGCCUGGGGGdTdT | 379-397 |
| 3995 | 3996 | AD-59554 | AUGCCCAAAACUGCCCCAAdTdT | UUGGGGCAGUUUUGGGCAUdTdT | 423-441 |
| 3997 | 3998 | AD-59437 | CUUGAGUGCCCGCCUCCUUdTdT | AAGGAGGCGGGCACUCAAGdTdT | 81-99 |
| 3999 | 4000 | AD-59584 | GGGUACAUCGCCAGCACGAdTdT | UCGUGCUGGCGAUGUACCCdTdT | 1691-1709 |
| 4001 | 4002 | AD-59373 | GUGUGGGGCAGUUAUGGACdTdT | GUCCAUAACUGCCCCACACdTdT | 1123-1141 |
| 4003 | 4004 | AD- | ACAUAGUCCUG | UUUAUUUCCAG | 2372-2390 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 59545 | GAAAUAAAdTdT | GACUAUGUdTdT | |
| 4005 | 4006 | AD-59547 | AUCCCAGCAGAGUCCAGAUdTdT | AUCUGGACUCUGCUGGGAUdTdT | 580-598 |
| 4007 | 4008 | AD-59470 | CUAGAUUCUUUCCACAGGAdTdT | UCCUGUGGAAAGAAUCUAGdTdT | 300-318 |
| 4009 | 4010 | AD-59417 | UUGUUUUCCUCGUGCUUUGdTdT | CAAAGCACGAGGAAAACAAdTdT | 1259-1277 |
| 4011 | 4012 | AD-59535 | CCUCCUUCGCCGCCGCCUCdTdT | GAGGCGGCGGCGAAGGAGGdTdT | 93-111 |
| 4013 | 4014 | AD-59507 | UGAGGCUGCUCCCGGACAAdTdT | UUGUCCGGGAGCAGCCUCAdTdT | 31-49 |
| 4015 | 4016 | AD-59519 | CCAACAGACUCCUGAUGGAdTdT | UCCAUCAGGAGUCUGUUGGdTdT | 562-580 |
| 4017 | 4018 | AD-59391 | UCACAUGGAAGCAAGUGGGdTdT | CCCACUUGCUUCCAUGUGAdTdT | 2112-2130 |
| 4019 | 4020 | AD-59537 | CAUUCAAUGGAUGGGGCGGdTdT | CCGCCCCAUCCAUUGAAUGdTdT | 1490-1508 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 4021 | 4022 | AD-59450 | AGGAAUGAGUCGCCACCCAdTdT | UGGGUGGCGACUCAUUCCUdTdT | 1099-1117 |
| 4023 | 4024 | AD-59449 | UGGACUUAGAGCGGGAGCUdTdT | AGCUCCCGCUCUAAGUCCAdTdT | 1209-1227 |
| 4025 | 4026 | AD-59418 | CUAAAAACACAGAAGUCUGdTdT | CAGACUUCUGUGUUUUUAGdTdT | 1950-1968 |
| 4027 | 4028 | AD-59561 | CCCUCACCACACACCCCAGdTdT | CUGGGGUGUGUGGUGAGGGdTdT | 2062-2080 |
| 4029 | 4030 | AD-59460 | AAUCCUUGCUUCAGGGACUdTdT | AGUCCCUGAAGCAAGGAUUdTdT | 171-189 |
| 4031 | 4032 | AD-59409 | UUGUGGCAUUUGAAACUGUdTdT | ACAGUUUCAAAUGCCACAAdTdT | 1470-1488 |
| 4033 | 4034 | AD-59476 | UCAAUUACCCUACGGUGCCdTdT | GGCACCGUAGGGUAAUUGAdTdT | 2010-2028 |
| 4035 | 4036 | AD-59406 | CAAGCCAGCCCCUCGGGCAdTdT | UGCCCGAGGGGCUGGCUUGdTdT | 460-478 |
| 4037 | 4038 | AD-59569 | GAGUCUUCCCUGCCUGGAUdTd | AUCCAGGCAGGGAAGACUCdTd | 259-277 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | T | T | |
| 4039 | 4040 | AD-59451 | UGGAGAGUGUUGUUCGCCGdTdT | CGGCGAACAACACUCUCCAdTdT | 339-357 |
| 4041 | 4042 | AD-59553 | ACCCCUUGCCUGCCACAAGdTdT | CUUGUGGCAGGCAAGGGGUdTdT | 621-639 |
| 4043 | 4044 | AD-59372 | CUGGAUGGAUGAGUGGCUUdTdT | AAGCCACUCAUCCAUCCAGdTdT | 272-290 |
| 4045 | 4046 | AD-59377 | CAAGAUGAUGGAAGUUGGGdTdT | CCCAACUUCCAUCAUCUUGdTdT | 439-457 |
| 4047 | 4048 | AD-59531 | UUUCGUUUGGACUUCUCGAdTdT | UCGAGAAGUCCAAACGAAAdTdT | 62-80 |
| 4049 | 4050 | AD-59560 | UCAUCUUCACCACCUCUCUdTdT | AGAGAGGUGGUGAAGAUGAdTdT | 1749-1767 |
| 4051 | 4052 | AD-59489 | UGCCCAGUUCUUCCCGCUGdTdT | CAGCGGGAAGAACUGGGCAdTdT | 132-150 |
| 4053 | 4054 | AD-59540 | AAAAAUGGACAUCAUUUCUdTdT | AGAAAUGAUGUCCAUUUUUdTdT | 1639-1657 |
| 4055 | 4056 | AD- | CUUGAGCUUCA | CAUCCUCCUGA | 719-737 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 59378 | GGAGGAUGdTdT | AGCUCAAGdTdT | |
| 4057 | 4058 | AD-59403 | CCUCUCUGCCACCCAUGCUdTdT | AGCAUGGGUGGCAGAGAGGdTdT | 1761-1779 |
| 4059 | 4060 | AD-59493 | AAAGUCAGGAUCCCUAAGAdTdT | UCUUAGGGAUCCUGACUUUdTdT | 242-260 |
| 4061 | 4062 | AD-59374 | CGACCACGGAGGAAUCCUUdTdT | AAGGAUUCCUCCGUGGUCGdTdT | 159-177 |
| 4063 | 4064 | AD-59380 | UUCCGUCUGGACACCCCUUdTdT | AAGGGGUGUCCAGACGGAAdTdT | 609-627 |
| 4065 | 4066 | AD-59576 | CCACCCAUGCUGCUGGCUGdTdT | CAGCCAGCAGCAUGGGUGGdTdT | 1769-1787 |
| 4067 | 4068 | AD-59425 | UGAGAAAAAGAAUGACCACdTdT | GUGGUCAUUCUUUUUCUCAdTdT | 961-979 |
| 4069 | 4070 | AD-59509 | UAAGAUGAUGCCAGGCUGUdTdT | ACAGCCUGGCAUCAUCUUAdTdT | 1309-1327 |
| 4071 | 4072 | AD-59488 | AGUUAUAUUAAAUUUUAAUdTdT | AUUAAAAUUUAAUAUAACUdTdT | 2342-2360 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 4073 | 4074 | AD-59486 | UCUUCCCGCUGUGGGGACAdTdT | UGUCCCCACAGCGGGAAGAdTdT | 140-158 |
| 4075 | 4076 | AD-59465 | UGCCACAAGCCAGGGCACUdTdT | AGUGCCCUGGCUUGUGGCAdTdT | 631-649 |
| 4077 | 4078 | AD-59484 | AGCGCAGUUAUGCCCAGUUdTdT | AACUGGGCAUAACUGCGCUdTdT | 122-140 |
| 4079 | 4080 | AD-59368 | GGACCAGGAGAAAGUCAGGdTdT | CCUGACUUUCUCCUGGUCCdTdT | 232-250 |
| 4081 | 4082 | AD-59464 | UGUCCACUGCCCCAGCCACdTdT | GUGGCUGGGGCAGUGGACAdTdT | 1903-1921 |
| 4083 | 4084 | AD-59386 | AUCGCGGCCUGAGGCUGCUdTdT | AGCAGCCUCAGGCCGCGAUdTdT | 22-40 |
| 4085 | 4086 | AD-59439 | GGGGAUGUGGGGACCAGGAdTdT | UCCUGGUCCCCACAUCCCCdTdT | 222-240 |
| 4087 | 4088 | AD-59440 | CUGGAAAUAAAUUCUUGCUdTdT | AGCAAGAAUUUAUUUCCAGdTdT | 2380-2398 |
| 4089 | 4090 | AD-59542 | UUGAAACUGUCCAUUCAAUdTd | AUUGAAUGGACAGUUUCAAdTd | 1479-1497 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | T | T | |
| 4091 | 4092 | AD-59559 | GUGGGGACACGACCACGGAdTdT | UCCGUGGUCGUGUCCCCACdTdT | 150-168 |
| 4093 | 4094 | AD-59586 | CGCAGUGGGGCUUUAUGGGdTdT | CCCAUAAAGCCCCACUGCGdTdT | 1579-1597 |
| 4095 | 4096 | AD-59408 | UUGUCUUUAUAUGUGAAUUdTdT | AAUUCACAUAUAAAGACAAdTdT | 2322-2340 |
| 4097 | 4098 | AD-59568 | UCACCCUGGCUAAGAUGAUdTdT | AUCAUCUUAGCCAGGGUGAdTdT | 1299-1317 |
| 4099 | 4100 | AD-59398 | GUAUCUGCUCAGGCCUGAGdTdT | CUCAGGCCUGAGCAGAUACdTdT | 2243-2261 |
| 4101 | 4102 | AD-59508 | AUGAGUGGCUUCUUCUCCAdTdT | UGGAGAAGAAGCCACUCAUdTdT | 280-298 |
| 4103 | 4104 | AD-59523 | GAAGUUGGGGCCAAGCCAGdTdT | CUGGCUUGGCCCCAACUUCdTdT | 449-467 |
| 4105 | 4106 | AD-59410 | UCAGGGACUCGGGACCCUGdTdT | CAGGGUCCCGAGUCCCUGAdTdT | 181-199 |
| 4107 | 4108 | AD- | UCCUACGGAUU | GUGGGGGCAAU | 2043-2061 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 59541 | GCCCCCACdTdT | CCGUAGGAdTdT | |
| 4109 | 4110 | AD-59524 | UUACUCUGAUUCUGGGAACdTdT | GUUCCCAGAAUCAGAGUAAdTdT | 1333-1351 |
| 4111 | 4112 | AD-59501 | AUCCCUAAGAGUCUUCCCUdTdT | AGGGAAGACUCUUAGGGAUdTdT | 251-269 |
| 4113 | 4114 | AD-59383 | UGCCAAAGUACAUCUUCCGdTdT | CGGAAGAUGUACUUUGGCAdTdT | 1389-1407 |
| 4115 | 4116 | AD-59577 | UCCUCGGGUUUAGGGGAUGdTdT | CAUCCCCUAAACCCGAGGAdTdT | 210-228 |
| 4117 | 4118 | AD-59447 | UGCUGAAACCUCAGCAGGCdTdT | GCCUGCUGAGGUUUCAGCAdTdT | 769-787 |
| 4119 | 4120 | AD-59555 | CCACCCACGGGUGUGUGGGdTdT | CCCACACACCCGUGGGUGGdTdT | 1111-1129 |
| 4121 | 4122 | AD-59405 | UGGUGCAGUAAUGACUACCdTdT | GGUAGUCAUUACUGCACCAdTdT | 1079-1097 |
| 4123 | 4124 | AD-59371 | UUCUCCACCUAGAUUCUUUdTdT | AAAGAAUCUAGGUGGAGAAdTdT | 292-310 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 4125 | 4126 | AD-59443 | UAAGGCGCCGGCGAUCGCGdTdT | CGCGAUCGCCGGCGCCUUAdTdT | 9-27 |
| 4127 | 4128 | AD-59401 | UGGAACUAGUAAAUUCCAUdTdT | AUGGAAUUUACUAGUUCCAdTdT | 1189-1207 |
| 4129 | 4130 | AD-59494 | GGACCCUGCUGGACCCCUUdTdT | AAGGGGUCCAGCAGGGUCCdTdT | 192-210 |
| 4131 | 4132 | AD-59504 | UCAAUUAUUUCACUUAACCdTdT | GGUUAAGUGAAAUAAUUGAdTdT | 2269-2287 |
| 4133 | 4134 | AD-59369 | CCCGGACAAGGGCAACGAGdTdT | CUCGUUGCCCUUGUCCGGGdTdT | 41-59 |
| 4135 | 4136 | AD-59571 | UUUUAAAACUGUGAACCGGdTdT | CCGGUUCACAGUUUUAAAAdTdT | 991-1009 |
| 4137 | 4138 | AD-59527 | GUGCUUCGCCGCCAGCACCdTdT | GGUGCUGGCGGCGAAGCACdTdT | 1832-1850 |
| 4139 | 4140 | AD-59466 | UGGACCCCUUCCUCGGGUUdTdT | AACCCGAGGAAGGGGUCCAdTdT | 201-219 |
| 4141 | 4142 | AD-59526 | CUGUAUAUUAAGGCGCCGGdTd | CCGGCGCCUUAAUAUACAGdTd | 1-19 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | T | T | |
| 4143 | 4144 | AD–59543 | UUGCCCCCACCCCUCACCAdTdT | UGGUGAGGGGUGGGGGCAAdTdT | 2052–2070 |
| 4145 | 4146 | AD–59564 | AUGGGGCGGUGUGCCCACUdTdT | AGUGGGCACACCGCCCCAUdTdT | 1500–1518 |
| 4147 | 4148 | AD–59583 | CUAUAGUAAAAACAUAGUCdTdT | GACUAUGUUUUUACUAUAGdTdT | 2361–2379 |

La actividad *in vitro* de los sARNi para suprimir mARN de ALAS1 fue testeada en un rastreo de una dosis única en células Hep3B que fueron transfectadas usando Lipofectamine2000 como un reactivo de transfección. Los experimentos de dosis únicas fueron realizados con una concentración de dúples de 10 nM y se analizaron por un ensayo de ADN ramificado (bADN). Los resultados se muestran en la Tabla 19 y se expresan como porcentaje de mARN remanente.

**Tabla 19: Supresión de mARN de ALAS1 tal como se evalúa por medio de un ensayo de bADN**

| **Dúplex** | **% de mARN restante** | **SD** |
|---|---|---|
| AD–59453 | 11.2 | 1.5 |
| AD–59395 | 12.7 | 1.1 |
| AD–59477 | 14.5 | 2.0 |

| | | |
|---|---|---|
| AD-59492 | 14.8 | 2.1 |
| AD-59361 | 15.1 | 4.9 |
| AD-59462 | 15.4 | 2.6 |
| AD-59433 | 15.8 | 2.7 |
| AD-59424 | 16.0 | 1.7 |
| AD-59414 | 16.1 | 1.3 |
| AD-59539 | 16.2 | 2.6 |
| AD-59400 | 16.2 | 1.8 |
| AD-59551 | 16.3 | 2.3 |
| AD-59482 | 16.6 | 2.1 |
| AD-59448 | 16.6 | 3.7 |
| AD-59392 | 16.9 | 3.5 |
| AD-59469 | 16.9 | 2.2 |
| AD-59431 | 17.0 | 2.0 |
| AD-59423 | 17.1 | 3.8 |
| AD-59517 | 17.2 | 1.5 |
| AD-59578 | 17.3 | 3.1 |
| AD-59495 | 17.7 | 3.7 |
| AD-59432 | 17.7 | 2.8 |
| AD-59382 | 17.9 | 3.2 |
| AD-59472 | 18.6 | 3.5 |
| AD-59459 | 18.7 | 3.8 |
| AD-59413 | 18.8 | 2.4 |
| AD-59478 | 18.9 | 3.0 |
| AD-59376 | 18.9 | 3.2 |

| | | |
|---|---|---|
| AD-59556 | 18.9 | 2.4 |
| AD-59399 | 19.0 | 4.1 |
| AD-59474 | 19.4 | 1.6 |
| AD-53542 | 19.4 | 1.7 |
| AD-59480 | 19.6 | 1.6 |
| AD-59549 | 19.7 | 2.1 |
| AD-59515 | 19.8 | 4.4 |
| AD-59427 | 19.9 | 3.2 |
| AD-59390 | 19.9 | 3.4 |
| AD-59511 | 19.9 | 2.2 |
| AD-59532 | 20.0 | 2.4 |
| AD-59562 | 20.2 | 2.6 |
| AD-59513 | 20.3 | 3.9 |
| AD-59362 | 20.6 | 2.5 |
| AD-53541 | 20.6 | 2.2 |
| AD-59490 | 20.7 | 2.3 |
| AD-59422 | 20.8 | 4.5 |
| AD-59467 | 21.2 | 2.3 |
| AD-59579 | 21.2 | 3.3 |
| AD-59426 | 21.7 | 2.3 |
| AD-59363 | 21.7 | 2.7 |
| AD-59436 | 21.7 | 2.7 |
| AD-53536 | 21.9 | 1.5 |
| AD-59491 | 21.9 | 2.6 |
| AD-59500 | 22.2 | 2.8 |

| | | |
|---|---|---|
| AD-59394 | 22.3 | 10.1 |
| AD-59441 | 22.3 | 2.6 |
| AD-59365 | 22.4 | 4.2 |
| AD-59411 | 22.5 | 2.9 |
| AD-59544 | 22.5 | 2.1 |
| AD-59428 | 22.7 | 4.7 |
| AD-59471 | 22.9 | 5.0 |
| AD-59518 | 22.9 | 2.3 |
| AD-53547 | 22.9 | 1.5 |
| AD-59573 | 23.0 | 4.2 |
| AD-59473 | 23.2 | 1.8 |
| AD-59412 | 23.4 | 2.5 |
| AD-59522 | 23.4 | 3.3 |
| AD-59502 | 23.6 | 2.7 |
| AD-59499 | 23.6 | 1.6 |
| AD-59520 | 23.8 | 3.8 |
| AD-59581 | 23.9 | 6.0 |
| AD-59461 | 24.3 | 4.2 |
| AD-59370 | 24.3 | 5.6 |
| AD-53540 | 24.4 | 2.1 |
| AD-59574 | 24.5 | 2.0 |
| AD-59375 | 24.6 | 2.3 |
| AD-59387 | 24.8 | 7.2 |
| AD-59397 | 24.9 | 9.6 |
| AD-59396 | 25.0 | 10.2 |

| | | |
|---|---|---|
| AD-59393 | 25.3 | 11.6 |
| AD-59483 | 25.4 | 3.8 |
| AD-59430 | 25.5 | 1.8 |
| AD-59463 | 25.6 | 4.8 |
| AD-53534 | 25.9 | 3.1 |
| AD-59514 | 26.2 | 5.7 |
| AD-59575 | 26.2 | 3.2 |
| AD-59364 | 26.2 | 4.5 |
| AD-59402 | 26.3 | 3.1 |
| AD-59479 | 26.3 | 2.5 |
| AD-59481 | 26.4 | 2.2 |
| AD-59530 | 26.4 | 4.4 |
| AD-59582 | 26.6 | 3.9 |
| AD-59506 | 27.0 | 4.1 |
| AD-59567 | 27.3 | 1.1 |
| AD-59485 | 27.7 | 4.7 |
| AD-59525 | 28.3 | 3.1 |
| AD-59566 | 28.5 | 0.6 |
| AD-59580 | 28.7 | 7.1 |
| AD-59512 | 29.5 | 2.5 |
| AD-59475 | 29.6 | 4.2 |
| AD-59438 | 29.6 | 3.3 |
| AD-59442 | 29.9 | 2.8 |
| AD-59516 | 30.4 | 3.8 |
| AD-59429 | 30.8 | 4.3 |

| | | |
|---|---|---|
| AD-59510 | 31.3 | 1.9 |
| AD-59457 | 31.4 | 1.2 |
| AD-59434 | 31.6 | 3.5 |
| AD-59454 | 32.0 | 1.9 |
| AD-59468 | 32.2 | 3.2 |
| AD-59565 | 32.4 | 1.5 |
| AD-59416 | 32.7 | 1.7 |
| AD-59420 | 33.2 | 3.1 |
| AD-59552 | 33.2 | 2.2 |
| AD-59558 | 33.8 | 3.8 |
| AD-59404 | 34.0 | 5.4 |
| AD-59455 | 34.8 | 1.3 |
| AD-59496 | 34.9 | 5.2 |
| AD-59446 | 35.5 | 1.7 |
| AD-59435 | 35.9 | 1.2 |
| AD-59419 | 36.0 | 1.4 |
| AD-59533 | 36.7 | 3.7 |
| AD-59366 | 36.7 | 6.0 |
| AD-59521 | 36.9 | 4.3 |
| AD-59563 | 36.9 | 4.1 |
| AD-59534 | 36.9 | 3.3 |
| AD-59407 | 37.1 | 4.7 |
| AD-59445 | 37.2 | 3.2 |
| AD-59546 | 37.9 | 4.9 |
| AD-59456 | 38.3 | 4.0 |

| | | |
|---|---|---|
| AD-59503 | 38.8 | 5.0 |
| AD-59536 | 39.8 | 4.2 |
| AD-59385 | 39.9 | 13.7 |
| AD-59367 | 40.0 | 3.6 |
| AD-59458 | 40.0 | 3.4 |
| AD-59381 | 40.3 | 9.9 |
| AD-59538 | 40.8 | 4.9 |
| AD-59421 | 40.9 | 6.4 |
| AD-59388 | 41.0 | 9.1 |
| AD-59444 | 41.1 | 2.7 |
| AD-59528 | 41.9 | 3.3 |
| AD-59498 | 42.2 | 3.3 |
| AD-59497 | 42.4 | 4.9 |
| AD-59384 | 42.7 | 17.6 |
| AD-59452 | 42.7 | 3.1 |
| AD-59379 | 43.6 | 2.6 |
| AD-59529 | 43.8 | 4.8 |
| AD-59389 | 44.1 | 6.4 |
| AD-59585 | 44.3 | 3.2 |
| AD-59570 | 45.1 | 4.0 |
| AD-59415 | 46.6 | 2.3 |
| AD-59505 | 47.5 | 6.2 |
| AD-59557 | 48.1 | 4.4 |
| AD-59548 | 49.9 | 4.0 |
| AD-59487 | 50.7 | 3.2 |

| | | |
|---|---|---|
| AD-59550 | 50.8 | 5.8 |
| AD-59572 | 51.1 | 4.0 |
| AD-59554 | 51.3 | 6.0 |
| AD-59437 | 52.2 | 4.8 |
| AD-59584 | 54.9 | 2.7 |
| AD-59373 | 55.3 | 20.1 |
| AD-59545 | 55.4 | 3.4 |
| AD-59547 | 55.9 | 4.7 |
| AD-59470 | 56.0 | 2.7 |
| AD-59417 | 56.4 | 7.7 |
| AD-59535 | 57.6 | 5.1 |
| AD-59507 | 58.8 | 4.7 |
| AD-59519 | 59.1 | 5.6 |
| AD-59391 | 60.1 | 12.5 |
| AD-59537 | 60.6 | 9.1 |
| AD-59450 | 60.7 | 7.2 |
| AD-59449 | 61.6 | 6.8 |
| AD-59418 | 61.8 | 8.4 |
| AD-59561 | 62.2 | 7.2 |
| AD-59460 | 62.8 | 4.7 |
| AD-59409 | 64.4 | 9.0 |
| AD-59476 | 65.2 | 5.6 |
| AD-59406 | 65.6 | 3.5 |
| AD-59569 | 66.7 | 7.6 |
| AD-59451 | 66.9 | 2.9 |

| | | |
|---|---|---|
| AD-59553 | 67.2 | 8.8 |
| AD-59372 | 67.3 | 25.6 |
| AD-59377 | 68.7 | 5.1 |
| AD-59531 | 68.7 | 9.0 |
| AD-59560 | 68.7 | 12.7 |
| AD-59489 | 69.6 | 8.9 |
| AD-59540 | 70.1 | 10.1 |
| AD-59378 | 70.6 | 14.1 |
| AD-59403 | 71.4 | 3.3 |
| AD-59493 | 72.3 | 3.5 |
| AD-59374 | 75.9 | 5.1 |
| AD-59380 | 76.4 | 11.1 |
| AD-59576 | 77.5 | 16.2 |
| AD-59425 | 77.9 | 10.6 |
| AD-59509 | 78.0 | 3.2 |
| AD-59488 | 78.6 | 7.1 |
| AD-59486 | 79.4 | 5.0 |
| AD-59465 | 79.5 | 5.1 |
| AD-59484 | 79.8 | 3.2 |
| AD-59368 | 80.0 | 11.9 |
| AD-59464 | 80.2 | 9.3 |
| AD-59386 | 80.6 | 33.2 |
| AD-59439 | 80.9 | 4.0 |
| AD-59440 | 82.2 | 1.9 |
| AD-59542 | 83.3 | 10.6 |

| | | |
|---|---|---|
| AD-59559 | 83.7 | 9.1 |
| AD-59586 | 83.8 | 11.5 |
| AD-59408 | 86.3 | 2.8 |
| AD-59568 | 86.8 | 4.2 |
| AD-59398 | 87.4 | 24.9 |
| AD-59508 | 87.5 | 2.5 |
| AD-59523 | 87.6 | 11.8 |
| AD-59410 | 88.8 | 8.3 |
| AD-59541 | 88.9 | 10.8 |
| AD-59524 | 89.5 | 12.1 |
| AD-59501 | 89.9 | 5.1 |
| AD-59383 | 90.8 | 27.4 |
| AD-59577 | 91.1 | 2.3 |
| AD-59447 | 91.3 | 12.9 |
| AD-59555 | 91.7 | 3.4 |
| AD-59405 | 92.5 | 5.7 |
| AD-59371 | 93.5 | 31.7 |
| AD-59443 | 93.8 | 9.0 |
| AD-59401 | 94.5 | 7.1 |
| AD-59494 | 95.1 | 9.1 |
| AD-59504 | 96.8 | 11.7 |
| AD-59369 | 96.8 | 4.8 |
| AD-59571 | 97.4 | 7.0 |
| AD-59527 | 98.6 | 7.8 |
| AD-59466 | 99.7 | 14.0 |

| | | |
|---|---|---|
| AD–59526 | 102.9 | 4.6 |
| AD–59543 | 103.7 | 3.0 |
| AD–59564 | 103.7 | 12.1 |
| AD–59583 | 112.4 | 13.2 |

Los 232 dúplex que fueron testeados suprimieron mARN de ALAS1 en diversas medidas en este ensayo de dosis única. De acuerdo con este ensayo, por lo menos cuatro de los dúplex (AD–59453, AD–59395, AD–59477 y AD–59492) suprimieron mARN de ALAS1 por 85% o más, 39 de los dúplex suprimieron mARN de ALAS1 por 80% o más, 101 de los dúplex suprimieron mARN de ALAS1 por 70% o más, y 152 de los dúplex suprimieron mARN de ALAS1 por 50% o más. Por el contrario, algunos dúplex no mostraron una supresión apreciable en este ensayo.

**Ejemplo 13: Inhibición de la respuesta a la dosis de los precursores de porfirina ALA y PBG mediante la utilización de ARNsi de ALAS1**

Los efectos de respuesta a la dosis de un ARNsi de ALAS1 se investigaron en un modelo de ratón de AIP (véase el Ejemplo 5). Este modelo muestra ~ 30% de actividad residual de PBGD, un incremento de aproximadamente dos veces en ALA y PBG basales, un incremento de aproximadamente 30–100 veces en los niveles de ALA y PBG después de la inducción por medio de inyecciones de fenobarbital una vez al día durante 3–4 días. Los animales

más viejos tienen degeneración axonal y una función motora deteriorada.

El ARNsi de ALAS1 utilizado en este ejemplo fue el dúplex AD–53558 en la formulación AF11. En el día 1, a los ratones se les administró 1 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,1 mg/kg, o 0,05 mg/kg de ARNsi de ALAS1 o de control LUC–1955 AD por inyección i.v. Tres inyecciones de fenobarbital fueron administradas (1 inyección al día en los días 2, 3, y 4) para inducir ALAS1 hepática y los precursores de porfirina, ALA y PBG. Los especímenes de plasma y de orina durante la noche se recolectaron en el día 5 y se midieron los niveles de metabolitos por LC–MS. Se midió la línea de base de ALA y PBG antes del primer tratamiento el día 1. Los resultados se muestran en la Figura 16. El ARNsi de ALAS1 inhibió los niveles de ALA Y PBG en una forma dependiente de la dosis. Se observó el efecto inhibidor sobre los niveles plasmáticos de ALA sobre las dosis de ARNsi de ALAS1 con valores bajos, de 0,05 mg/kg, y se vio el efecto inhibidor sobre los niveles de PBG en el plasma como una dosis de ARNsi baja, de 0,1 mg/kg.

**Ejemplo 14: Inhibición duradera de los precursores de porfirina ALA y PBG mediante la utilización de ARNsi de ALAS1**

La durabilidad de los efectos de un ARNsi de ALAS1 fueron investigados en un modelo de ratón de AIP (véase el Ejemplo 5). El ARNsi de ALAS1 utilizado en este ejemplo fue

el dúplex AD–53558 en la formulación AF11. El diseño experimental y los resultados de este experimento se muestran en la Figura 17. En el día 1, a los ratones se les administró 1 mg/kg de ARNsi de ALAS1 o de LUC–1955 AD de control mediante inyección i.v. Tres inyecciones de fenobarbital fueron aplicadas en la semana 0 (1 inyección al día en los días 2, 3, y 4), semana 2 (1 inyección al día en los días 15, 16, y 17), semana 4 (1 inyección al día en los días 29, 30, y 31) para inducir el ALAS1 hepático y los precursores de porfirina ALA y PBG. Los especímenes de plasma y de orina nocturna fueron recolectados en los días 5, 18, y l32 y los niveles de metabolitos se midieron por LC–MS. Los niveles de línea de base de ALA y PBG se midieron antes del primer tratamiento en el día 1.

Como se muestra en la Figura 17, el ARNsi de ALAS1 tuvo un efecto duradero en la reducción de los niveles plasmáticos de ALA y PBG. La administración del ARNsi de ALAS1 suprimió los niveles plasmáticos de ALA y PBG durante al menos 2 semanas. Estos resultados indican que el ARNsi de ALAS1 es un tratamiento efectivo para reducir los niveles elevados de ALA y PBG y por lo tanto puede utilizarse para la profilaxis, por ejemplo, para bajar los niveles crónicamente elevados de ALA y PBG y para prevenir los ataques de porfiria recurrentes.

**Ejemplo 15: el ARNsi de ALAS1 provee una iniciación de acción más rápida en comparación con el tratamiento con hemina**

Los efectos del tratamiento con un ARNsi de ALAS1 fueron comparados con el tratamiento con hemina en un modelo de ratón de AIP (véase el Ejemplo 5). El ARNsi de ALAS1 utilizado en este ejemplo fue el dúplex AD–53558 en la formulación AF11. El diseño experimental y los resultados de este experimento se muestran en la Figura 18. El fenobarbital (PB) y el dietilditiocarbamato (DDC) se administraron en los días 1, 2, y 3. El DDC es otro inductor del p450 que, como el fenobarbital, aumenta la demanda de hemo y ayuda a prolongar la inducción de los metabolitos de ALA/PBG.

La hemina con una dosis de 4 mg/kg, el ARNsi de ALAS1 con una dosis de 2 mg/kg, o el tratamiento de control se administró por vía intravenosa a las 8 horas después de la última administración de PB y DDC.

Como se muestra en la Figura 18, el inicio de los efectos del tratamiento fue más rápido con el tratamiento de ARNsi de ALAS1 en comparación con el tratamiento de hemina. La rápida reducción de ALA y PBG con el tratamiento con ARNsi indica que el ARNsi es un tratamiento efectivo para los ataques agudos, ya que se prevé que una rápida mejoría de los síntomas clínicos acompañará a la reducción en los niveles de ALA y PBG.

**Ejemplo 16: efectos del conjugado ARNsi de ALAS1 GalNAc AD–58632**

El AD–58632 es un 21/23mero descrito en el Ejemplo 11. El AD–58632 apunta al transcripto humano NM_ 000688,4 y también tiene una reactividad cruzada con los transcriptos de ARNm de ratón, rata, y mono cynomolgus. El AD–58632 fue el único 21/23mero reactivo identificados a partir de una selección sistemática de aproximadamente 45 compuestos. Otros experimentos con este dúplex se describen en este ejemplo.

Efectos dependientes de dosis de AD–58632 en la supresión de ARNm de ALAS1

Se investigó el efecto de respuesta a la dosis de AD–58632 en la supresión de ARNm de ALAS1, con respecto a GAPDH ARNm, en ratas. Se ensayaron dosis de 30 mg/kg, 10 mg/kg, y 3 mg/kg. Los niveles de ARNm de ALAS1 se midieron en hígado a las 72 horas después de la última dosis. El AD–58632, en comparación con PBS de control, suprimió ARNm de ALAS1 de una manera dependiente de la dosis (véase la Figura 19). El AD–58632 tenía una ED50 de dosis única de aproximadamente 10 mg/kg.

Efectos de AD–58632 en el modelo de rata AIP

El efecto dosis–respuesta del conjugado AD–58632 ALAS1 GalNAc ARNsi fue objeto de mayor investigación en un modelo de rata AIP. En este modelo, el ARNsi en una LNP es utilizado para knockdown el nivel de PBGD específicamente

en el hígado antes de la inducción de dominio de hemo con fenobarbital. El modelo de rata de AIP muestra knockdown transitorio de PBGD ARNsi en el hígado, tiene ~ 15% de PBGD ARNm residual, y muestra aproximadamente un incremento de 10 a 50 veces en los niveles de ALA y PBG en ocasión de la inducción por inyección diaria de fenobarbital durante tres días.

El diseño experimental se representa en la Figura 20. Se estudiaron cuatro grupos de ratas. Un grupo fue tratado con fenobarbital (PB) solamente en los puntos de tiempo indicados. Un segundo grupo fue tratado con fenobarbital y porfobilinógeno desaminasa (PBGD) ARNsi. Un tercer grupo recibió fenobarbital, PBGD ARNsi, y una dosis de 30 mg/kg de ARNsi de ALAS1. Un cuarto grupo recibió fenobarbital, PBGD ARNsi, y una dosis de 10 mg/kg de ARNsi de ALAS1. Como se muestra en la Figura 20, el PBGD ARNsi se administró por vía intravenosa el día 1– El ALAS1 GalNAc ARNsi se administró en el día 4. Las inyecciones de fenobarbital se aplicaron en los días 4, 5, 6, y 7. Se recolectó la orina durante un período de 24 horas a partir del día 7 y que finalizó el día 8. Los niveles de PBGD de hígado ARNm, GAPDH ARNm, y ALAS–1 ARNm se evaluaron en el día 8 utilizando un ensayo con ADNb. Los niveles de PBG y ALA en la orina se determinaron utilizando LC–MS.

Los resultados de ARNm se muestran en la Figura 21. El PBGD ARNsi disminuyó el nivel de PBGD ARNm pero no

disminuyó el nivel de ARNm de ALAS1. El ARNsi de ALAS1 disminuyó los niveles de ALAS1 ARNsm de una forma dependiente de la dosis (véase la Figura 21). Los resultados de ALA y PBG se muestran en la Figura 22. El ARNsi de ALAS1 disminuyó los niveles de ALA Y PBG en una forma dependiente de la dosis (ver la Figura 22).

**Ejemplo 17: dosificación dividida con AD–58632**

La eficacia del conjugado ARNsi de ALAS1 GalNAc AD–58632 se investigó en dos paradigmas de división en dosificaciones separadas. Para cada uno de estos estudios, se utilizaron ratas hembra Sprague Dawley. Las ratas fueron alojadas en SCLR (un ambiente con ciclos de luz con 12 horas de luz y 12 horas en la oscuridad) y se sacrificaron a las 72 horas después de la última inyección. Los niveles de ALAS1 y de GAPDH ARNm en el hígado se midieron utilizando un ensayo de ADN ramificado (bDNA, branched DNA).

Ejemplo de cinco dosis diarias versus dosis de bolo

En el primer paradigma, a unos grupos de ratas se les administraron sea cinco dosis de ARNsi (una dosis cada día) sea una dosis de un solo bolo que tenía la misma concentración total como la suma de los cinco dosis individuales. Específicamente, se asignaron a las ratas a una de las siguientes de condiciones de tratamiento: (1) inyección subcutánea de 6 mg/kg de ARNsi una vez por día durante cinco días (2) inyección subcutánea de 2 mg/kg de

ARNsi una vez por día durante cinco días, (3 ) inyección subcutánea de 1 mg/kg de ARNsi una vez por día durante cinco días, (4) inyección subcutánea de una única dosis en bolo de 30 mg/kg de ARNsi; (5) inyección subcutánea de una única dosis en bolo de 10 mg/kg de ARNsi, (6) inyección subcutánea de una dosis de un solo bolo de 5 mg/kg de ARNsi, o (7) de tratamiento con PBS de control.

Los resultados se muestran en la Figura 23. En este paradigma, una sola dosis de bolo de ARNsi proveyó una supresión de ARNm de ALAS1 mayor que la que se obtuvo repitiendo la administración en la misma concentración de ARNsi en el transcurso de cinco días. Esto se cumplió para todas las dosis estudiadas.

Dosificación de una vez por semana durante cuatro semanas

En el segundo paradigma, las ratas recibieron inyecciones subcutáneas de ARNsi en una de tres dosis (10 mg/kg, 5 mg/kg, o 2,5 mg/kg) una vez por semana durante cuatro semanas. Un grupo de control recibió inyecciones de PBS.

Los resultados se muestran en la Figura 24. En comparación con la dosificación individual, la provisión de cuatro dosis semanales a 10 mg/kg mejoró el knockdown máximo logrado (el ED50 es de 10 mg/kg en dosis única). En contraste, la administración múltiple a 5 y 2,5 mg/kg por semana no mejoró el silenciamiento en este paradigma.

**Ejemplo 18: Identificación y ensayo de ARNsi de ALAS1 con filamentos sentido y antisentido más breves**

Se llevaron a cabo otros experimentos para explorar los efectos de abreviar los dúplex de ARNsi a 19–19meros. Se identificaron cinco nuevos dúplex 19–19meros de reacción cruzada que se unen a transcriptos de ARNm de ALAS1 humano (h) (NM_000688.4), de mono rhesus (rh) (XM_001090440.2), de ratón (m) (NM_020559.2), y de rata t (r) (NM_024484.2) ARNm de ALAS1. Ninguno de estos dúplex mostró resultados tan buenos como el 21/23 mero AD–58632 (ver Figura 25).

Se investigaron los efectos de la modificación de la longitud y salientes sobre los dos mejores 19–19meros (AD–59115 y AD–59125) (Figuras 26 y 27). Las secuencias modificadas se muestran en la Tabla 21.

**Tabla 21: Secuencias para la evaluación de la longitud / la saliente de los dos mejores 19–19meros**

| SEQ ID NO: (con sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Sitios blanco de secuencia antisentido en NM_000688.4 | Reactividad cruzada | Pendiente | Nombre del dúplex | Secuencia con sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (AS) (5’–3’) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4172 | 4173 | 877–895 | h/rh/m/r | 19/19 | AD–59115 | AfsasGfaGfuGfuCfUfCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcsusu |
| 4174 | 4175 | 875–895 | h/rh/m/r | 19/21 | AD–60090 | AfsasGfaGfuGfuCfUfCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfususc |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4176 | 4177 | 877–895 | NC OH* | 19/21 | AD–60091 | AfsasGfaGfuGfuCfUfCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfusasa |
| 4178 | 4179 | 873–895 | h/rh/m/r | 21/23 | AD–58632 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4180 | 4181 | 875–895 | NC OH* | 21/23 | AD–60092 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsasa |
| 4182 | 4183 | 875–893 | h/rh/m/r | 19/19 | AD–59129 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfususc |
| 4184 | 4185 | 873–893 | h/rh/m/r | 19/21 | AD–60093 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcsusg |
| 4186 | 4187 | 875–893 | NC OH* | 19/21 | AD–60094 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcsasa |
| 4188 | 4189 | 871–893 | h/rh | 21/23 | AD–60095 | CfsasGfaAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu |
| 4190 | 4191 | 871–893 | m/r | 21/23 | AD–60096 | CfsasGfaAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsc |

*Saliente no complementaria

Las salientes ARIO mejoran la potencia. También proveyeron otra secuencia adicional derivada (AD–60489, que se basaba en AD–60095) para su posteriores estudios sobre la relación estructural (1 falta de concordancia en pos23 para roedores).

**Ejemplo 19: Efectos de los conjugados ARNsi de ALAS1 GalNAc AD–60489 y AD–58632**

Los efectos de otro conjugado GalNAc ARNsi de ALAS1 dúplex AD–60489 fueron investigados y se compararon con los efectos de AD–58632. Las secuencias de estos dúplex se muestran en la Tabla 22A. El AD–60489 tiene una única falta de concordancia con respecto al roedor ARNm de ALAS1 en el extremo 3 'de la secuencia antisentido. Por lo tanto, si bien el AD–58632 es totalmente complementario con secuencias humanas, de mono cynomolgus, ratón y rata, el AD–60489 es completamente complementario solamente con las secuencias humana y de mono cinomolgous.

**Tabla 22A: Secuencias de dúplex ARNsi de ALAS1 AD–58632 y AD–60489**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Sitios apuntados de la secuencia antisentido sobre NM_000688.4 | Nombre del dúplex | Secuencia sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (5’–3’) |
|---|---|---|---|---|---|
| 4149 | 4150 | 873–895 | AD–58632 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4151 | 4152 | 871–893 | AD–60489 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGf | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUf |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | uCfuCfaUfc UfuAfL96 | cUfuUfcUfgs gsu |

La supresión de ARNm de ALAS1 se muestra en la Figura 28. En comparación con AD–58632, AD–60489 proveyó una supresión más efectiva a 3 mg/kg y 10 mg/kg y presentó una mejoría de aproximadamente dos veces en ED50. El ED50 de dosis única de AD–60489 era de aproximadamente 5 mg/kg.

**Ejemplo 20: Efectos de los conjugados ARNsi de ALAS1 GalNAc AD–60489 y AD–58632 en estudios hechos en primates no humanos**

La eficacia de AD–58632 y AD–60489 en la supresión de ARNm de hígado ARNm se investigó en primates no humanos. El diseño experimental se muestra en la Figura 29. Unas dosis de ARNsi (5 mg/kg, 2,5 mg/kg, o 1,25 mg/kg) o de PBS de control en un volumen de 2 ml/kg se administraron por vía subcutánea cada día durante 5 días, luego cada 2 días durante 3 semanas. El silenciamiento de ARNm de ALAS1 se evaluó en el tejido de hígado obtenido a partir de una biopsia de hígado tomada en el día 15. La biopsia fue tomada después de una extracción de suero y antes de la administración de la dosis 10 (ver la Figura 29).

Unas muestras de suero para el método de la detección de ARN circulante extracelular (cERD) (véase el Ejemplo 21) se recolectaron en los días –10, –3, 7, 15, 23, 31, y 43. Se recolectó suero para una batería de química clínica en

los días –3, 6, 30, y 43. La batería de química clínica incluía la evaluación de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), y fosfatasa alcalina (ALP).

El AD–58632 y el AD–60489 suprimieron el ARNm de ALAS1 en el hígado de una manera dependiente de la dosis (véase la Figura 30). El AD–60489 mostró una mayor eficacia que el AD–58632. Por ejemplo, a la dosis más baja estudiada (1,25 mg/kg), el AD–60 489 suprime el mensaje de ALAS1 relativa a aproximadamente el 42% del nivel de control, mientras que el AD–58632 mostró poca supresión a esta dosis. A 2,5 mg/kg, el AD–60 489 suprimió el mensaje de ALAS1 relativo a aproximadamente el 26% de nivel de control, mientras que el AD–58632 suprimió el mensaje ALAS1 relativo a aproximadamente el 64% del nivel de control. A 5 mg/kg, el AD–60489 suprimió el mensaje ALAS1 relativo a aproximadamente el 21% de nivel de control, y el AD–58632 suprimió el mensaje ALAS1 relativo a aproximadamente el 55% de nivel de control.

Los resultados de química clínica indicaron que el knockdown sostenido de ALAS1 utilizando el ARNsi de ALAS1 era seguro y bien tolerado. No se observaron elevaciones en ALT, AST, o ALP.

**Ejemplo 21: Efectos de los conjugados ARNsi de ALAS1 GalNAc AD–60489 y AD–58632 en estudios en primates no humanos evaluados mediante el ensayo cERD**

Los efectos de los conjugados ARNsi de ALAS1 GalNAc AD–60489 y AD–58632 se evaluaron en primates no humanos utilizando el método de la detección del ARN extracelular circulante (cERD). Este método se describe, por ejemplo, en Sehgal, A. et al. Quantitation of tissue–specific target gene modulation using circulating RNA (Poster presented on February 9, 2012 at the Keystone Gene Silencing by small RNAs symposium (Vancouver, 7–12 de febrero de 2012) y en Sehgal, A. et al. Tissue–specific gene silencing monitored in circulating RNA, *RNA*, 20: 1–7, publicado en línea el 19 de diciembre de 2013. Como se muestra en la Figura 29, las muestras de suero para el método de la detección de RNA extracelular circulante (cERD) se recolectaron en los días –10, –. 3, 7, 15, 23, 31, y 43.

Para el ensayo cERD, las muestras de suero se descongelaron sobre hielo. 375–400 μl de LiCl 8M fueron añadidos a 3–3,5 ml de suero en tubos de ultracentrifugadora (UC), y se incubaron a una temperatura de 4 °C durante al menos 1 hora. Se añadió PBS en la parte superior de cada tubo UC, dejando aproximadamente 1 cm de espacio seco en la parte superior del tubo para evitar que las paredes de los tubos se colapsen durante el

centrifugado. Los tubos se secaron para eliminar cualquier condensación procedente de su incubación sobre hielo. Las muestras se cargaron en un rotor MC 55 bajo una campana, y las muestras se centrifugaron a 150,000–200,000 g durante 100–120 minutos. Se desechó el material sobrenadante de los pellets. Se añadió 1 ml de trizol se añadió a las pellas en el tubo de UC, el tubo se agitó en vórtex, y el contenido se transfirió a un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml. A cada tubo, se añadieron 200 µl de cloroformo, y el tubo se invirtió varias veces para mezclar. Se preparó una muestra a la vez. Las muestras se centrifugaron a 13.000 rpm durante 10–20 minutos a 4 °C. La fase acuosa superior se transfirió a un tubo nuevo de 1,5 ml (~ 500 µl de volumen). Un volumen igual de isopropanol al 100%, 1 µl de acrilamida lineal (4 °), y 1/10 de volumen de NaOAc 3M pH 5,5 o menos se añadió a cada muestra (típicamente 500 µl de isopropanol y 50 µl de NaOAc). La muestra se centrifugó a 13.000 rpm durante 10 min a 4 °C. Los materiales sobrenadantes fueron reservados. Las pellas se lavaron dos veces con EtOH frío al 70% (500 µl cada lavado) y se centrifugó a 13.000 rpm durante ~ 5 min. a 4 °C después de cada lavado. Las pellas se dejaron secar al aire durante ~ 5 minutos y después se resuspendió en 20 µL NF H2O. Se utilizaron 10 µl en la reacción de ADNc. El ARN resuspendido se almacenó a –80 °C.

Resultados

El knockdown del ARNm del suero evaluado mediante el ensayo cERD se correlacionaba con los resultados obtenidos de la biopsia de hígado. Ver Figura 31. Este es un resultado sorprendente, porque el ALAS1 no es una proteína de suero. El ensayo cERD provisto en la presente permite el monitoreo del ARNm de ALAS1 circulante. Esto tiene la ventaja, por ejemplo, que los niveles de ARNm ALAS1 pueden medirse a lo largo del tiempo sin hacer biopsias de hígado en serie, lo que sería técnicamente difícil y costoso.

La cinética del knockdown de ARNm se determinó utilizando los resultados del ensayo cERD. Ver Figura 32. El AD–60489 logró un knockdown mayor del 50%, incluso a una dosis de solamente 1,25 mg/kg.

**Ejemplo 22: estudios de seguridad de los ARNsi de ALAS1**

Los siguientes estudios de seguridad indican que el knockdown sostenido de ALAS1 es seguro y bien tolerado.

*Estudios en primates no humanos*

Como se ha descrito anteriormente (véase el Ejemplo 20), en estudios con primates no humanos, no se observaron elevaciones de ALT, AST, o ALP después de la administración de AD–60489 y AD–58632.

*Estudios en ratas*

En las ratas, se llevó a cabo un estudio de cuatro semanas con AD–58632. El ARNsi fue administrado cada día durante 5 días a 10 mg/kg en la primera semana, a

continuación, cada dos días a 10 mg/kg durante 2–4 semanas del estudio. La exposición total fue de 140 mg. No se observaron signos clínicos adversos ni cambios de peso corporal. No se observaron cambios en los parámetros relacionados con el artículo de ensayo en cuanto a hematología o coagulación. Además, no se observó ninguna histopatología adversa. Hubo una vacuolización mínima en el bazo y una fibrosis subcapsular mínima en los riñones.

*Estudios en ratones*

En los ratones, se evaluaron P450 ARNms se evaluaron después del knockdown de ALAS1. Se observaron incrementos menores, función de la dosis, en Cyp2b10 a las 48 horas después de la administración de una formulación ALAS1 LNP. Esto se resolvió en 168 horas.

**Ejemplo 23: Identificación de otros ARNsi de ALAS1 efectivos mediante la utilización de estudios de relación de actividad de estructura**

Se llevaron a cabo estudios SAR (relación de actividad de estructura) descritos en otros ejemplos en la presente, para identificar otros ARNsi de ALAS1 efectivos derivados de los que ya se han identificado, por ejemplo, AD–58632 y AD–60489. Se investigaron los efectos de modificaciones químicas. Las modificaciones químicas incluyen: 1) modificaciones de 2'–O–metil versus 2'–flúor, 2) Disminución en 2'Uf (modificaciones 2'flúor), 3) Añadir PS (fosforotioato), 4) Utilizar dTs internos, y/o 5 )

ácidos nucleicos glicol (GNAs). Sin desear estar limitado por la teoría, las modificaciones pueden mejorar la potencia, por ejemplo, a través de: 1) mejor desenrollado o carga reforzada de RISC; o 2) un mayor acoplamiento con el objetivo catalítico. Las modificaciones también pueden mejorar la estabilidad por lo que los compuestos pueden acumularse y tener un mejor desempeño si se administran múltiples dosis.

En algunos casos se observó una mejora en la actividad en relación con otros dúplex (por ejemplo, AD–58632 y/o AD–60489) (véase el cuadro 22B), mientras que en otros casos se observó una actividad similar (véase la Tabla 23) o reducida (Tabla 24). Estos ejemplos se presentan meramente como ejemplos basados en la selección sistemática de más de 150 ARNsi. En la presente se provee mayor ejemplificaciones de estudios de SAR.

**Tabla 22B: Mayor actividad respecto al progenitor**

| Dúplex* | IC50 | Sentido (5’ a 3’) | Antisentido (5’ a 3’) |
|---|---|---|---|
| AD–58632.10 (progenitor) | 0.017 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg |
| AD–80643.1 | 0.004 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg |
| | | | |
| AD–60489.3 (progenitor) | 0.010 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu |
| AD–60879.1 | 0.001 | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu |

*La cantidad después del punto decimal en un nombre de dúplex en esta y otras tablas se refiere meramente a un número de producción de lote.

**Tabla 23: Actividad similar respecto al progenitor pero mayor estabilidad**

| Dúplex | IC50 | Sentido (5’ a 3’) | Antisentido (5’ a 3’) |
|---|---|---|---|
| AD–58632.10 (progenitor) | 0.017 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 (SEQ ID NO: 4200) | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg (SEQ ID NO: 4201) |
| AD–60839.1 | 0.014 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 (SEQ ID NO: 4202) | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg (SEQ ID NO: 4203) |

**Tabla 24: Reducida actividad respecto al progenitor**

| Dúplex | IC50 | Sentido (5’ a 3’) | Antisentido (5’ a 3’) |
|---|---|---|---|
| AD–58632.10 | 0.017 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 (SEQ ID NO: 4204) | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg (SEQ ID NO: 4205) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| (progenitor) | | | |
| AD–60886.1 | 0.801 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 (SEQ ID NO: 4206) | asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg (SEQ ID NO: 4207) |

**Ejemplo 24: Estudios de relación de actividad de la estructura in vitro de AD–58632**

Se generaron AD–58632 y derivados de siARN de AD–58632 y se controlaron algunos siARNs *in vitro* en cuanto a la actividad. Las abreviaturas de las modificaciones químicas se proporcionan en la Tabla 1.

Actividad in vitro a 10 nM y 0,1 nM de siARN

La actividad *in vitro* de los siARNs en la supresión de mARN de ALAS1 se ensayó en células Hep3B que se transfectaron usando Lipofectamine2000 como un reactivo de transfección. Se realizaron experimentos a las concentraciones de siARN indicadas (por ejemplo, 0.1 nM, 10 nM) y se analizaron por ensayo de ADN ramificado (bADN) a las 24 horas de la postransfección. Los resultados se expresan como porcentaje restante de mARN respecto del siARN AD–1955, un siARN no objeto que se usó como un control negativo.

Las secuencias de siARNs y los resultados del ensayo in vitro se proporcionan en la Tabla 25, Tabla 26 y Tabla 27.

**Tabla 25: Secuencias y resultados de control in vitro para AD–58632 y derivado de AD–58632 siARNs**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Sitios blanco de sec antisentido en NM_000688.4 | Nombre del dúplex* | Secuencia con sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (AS) (5’–3’) | Prom 10 nM | SD 10 nM | Prom 0,1 nM | SD 0,1 nM |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4208 | 4209 | 873–895 | AD–58632.8 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 11.79 | 2.70 | 46.65 | 4.21 |
| 4210 | 4211 | 873–895 | AD–60405.1 | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 15.61 | 4.49 | 63.49 | 10.51 |
| 4212 | 4213 | 873–895 | AD–60411.1 | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg | 15.04 | 6.13 | 62.59 | 10.05 |
| 4214 | 4215 | 873–895 | AD–60417.1 | GfsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg | 13.96 | 5.47 | 66.10 | 8.21 |
| 4216 | 4217 | 873–895 | AD–60423.1 | gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg | 12.59 | 3.03 | 41.47 | 3.77 |
| 4218 | 4219 | 873–895 | AD–60423.2 | gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg | 13.79 | 3.38 | 55.93 | 7.90 |
| 4220 | 4221 | 873–895 | AD–60434.1 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg | 14.74 | 2.76 | 48.68 | 6.64 |
| 4222 | 4223 | 873–895 | AD–60440.1 | gsasaagaGfuGfucucaucucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg | 28.31 | 8.68 | 77.01 | 3.99 |
| 4224 | 4225 | 873–895 | AD–60400.1 | gsasaagaguGfucucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuU | 39.90 | 5.67 | 99.64 | 8.58 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | fcsusg | | | | |
| 4226 | 4227 | 873–895 | AD–60406.1 | gsasaagagugucucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg | 56.06 | 2.08 | 95.83 | 17.01 |
| 4228 | 4229 | 873–895 | AD–60412.1 | GfsasaagaGfuGfucucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg | 43.09 | 2.23 | 87.52 | 8.10 |
| 4230 | 4231 | 873–895 | AD–60418.1 | gsasaagaGfuGfucucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcucUfuUfcsusg | 65.84 | 7.75 | 108.07 | 21.88 |
| 4232 | 4233 | 873–895 | AD–60424.1 | gsasaagaGfuGfucucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcucuuUfcsusg | 45.51 | 11.82 | 84.40 | 10.69 |
| 4234 | 4235 | 873–895 | AD–60429.1 | gsasaagaGfuGfucucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcucuuucsusg | 63.96 | 13.25 | 81.21 | 1.96 |
| 4236 | 4237 | 873–895 | AD–60435.1 | gsasaagaGfuGfucucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 80.12 | 10.02 | 95.33 | 23.09 |
| 4238 | 4239 | 873–895 | AD–60441.1 | gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 63.29 | 17.48 | 97.07 | 8.04 |
| 4240 | 4241 | 873–895 | AD–60401.1 | gsasaaGfAfGfuGfucucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 55.27 | 10.26 | 109.06 | 4.23 |
| 4242 | 4243 | 873–895 | AD–60407.1 | GfsasaaGfAfGfuGfucucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 47.39 | 1.88 | 98.04 | 22.58 |
| 4244 | 4245 | 873–895 | AD–60413.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 55.60 | 11.65 | 92.88 | 5.65 |
| 4246 | 4247 | 873–895 | AD–60419.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 20.82 | 15.07 | 57.82 | 8.31 |
| 4248 | 4249 | 873–895 | AD–60425.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfudCucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 35.58 | 13.30 | 73.46 | 10.91 |
| 4250 | 4251 | 873–895 | AD–60430.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucdT | asAfsGfAfaGfaugA | 40.54 | 1.41 | 81.87 | 11.2 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | caucuucuuL96 | fgAfcAfcucuuucsusg | | | | 3 |
| 4252 | 4253 | 873–895 | AD–60436.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucudCaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 60.12 | 11.74 | 81.51 | 7.41 |
| 4254 | 4255 | 873–895 | AD–60442.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucdAucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 40.82 | 12.61 | 83.06 | 1.05 |
| 4256 | 4257 | 873–895 | AD–60402.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucadTcuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 62.16 | 11.24 | 123.60 | 6.71 |
| 4258 | 4259 | 873–895 | AD–60408.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucaudCuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 45.39 | 15.50 | 86.69 | 6.12 |
| 4260 | 4261 | 873–895 | AD–60414.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucudTcuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 32.56 | 3.52 | 84.21 | 0.24 |
| 4262 | 4263 | 873–895 | AD–60420.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucuudCuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 52.57 | 10.77 | 94.45 | 3.43 |
| 4264 | 4265 | 873–895 | AD–60426.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucuucudTL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 52.49 | 1.91 | 91.15 | 14.49 |
| 4266 | 4267 | 873–895 | AD–60431.1 | gsasaaGfaGfuGfudCudCaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 26.66 | 1.16 | 73.09 | 6.83 |
| 4268 | 4269 | 873–895 | AD–60437.1 | gsasaaGfaGfuGfudCucadTcuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 32.80 | 4.58 | 69.03 | 3.02 |
| 4270 | 4271 | 873–895 | AD–60443.1 | gsasaaGfaGfuGfudCucaucdTucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 35.10 | 7.10 | 69.92 | 17.93 |
| 4272 | 4273 | 873 – 895 | AD–60403.1 | gsasaaGfaGfuGfudCudCaucdTucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 25.28 | 1.68 | 105.23 | 23.99 |
| 4274 | 4275 | 873 – 895 | AD–60409.1 | gsasaaGfaGfuGfudCudCadTcdTucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 30.48 | 1.88 | 72.34 | 3.34 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4276 | 4277 | 873 – 895 | AD–60415.1 | gsasaaGfaGfuGfudCudCadTcdTudCuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 25.28 | 7.10 | 69.53 | 10.72 |
| 4278 | 4279 | 873 – 895 | AD–60421.1 | gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfadTgAfgAfcAfcucuuucsusg | 59.28 | 5.83 | 66.88 | 0.63 |
| 4280 | 4281 | 873 – 895 | AD–60427.1 | gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcdTcuuucsusg | 34.80 | 8.13 | 79.65 | 11.25 |
| 4282 | 4283 | 873 – 895 | AD–60432.1 | gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucdTuucsusg | 46.78 | 6.42 | 79.19 | 16.72 |
| 4284 | 4285 | 873 – 895 | AD–60438.1 | gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfadTgAfgAfcAfcdTcuuucsusg | 32.07 | 9.46 | 57.87 | 10.18 |
| 4286 | 4287 | 873 – 895 | AD–60444.1 | gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfadTgAfgAfcAfcucdTuucsusg | 55.55 | 10.17 | 89.52 | 3.91 |
| 4288 | 4289 | 873 – 895 | AD–60404.1 | gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfa(Tgn)gAfgAfcAfcucuuucsusg | 50.06 | 9.17 | 93.46 | 2.56 |
| 4290 | 4291 | 873 – 895 | AD–60410.1 | gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfc(Tgn)cuucsusg | 44.40 | 13.93 | 88.96 | 6.06 |
| 4292 | 4293 | 873 – 895 | AD–60416.1 | gsasaaGfaGfuGfucucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcuc(Tgn)ucsusg | 28.56 | 7.82 | 76.36 | 19.47 |
| 4294 | 4295 | 873 – 895 | AD–60422.1 | GfsasAfaGfAfGfuGf(Tgn)cucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 40.37 | 10.86 | 84.06 | 12.08 |
| 4296 | 4297 | 873 – 895 | AD–60428.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfuc(Tgn)caucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 56.81 | 22.64 | 92.15 | 0.26 |
| 4298 | 4299 | 873 – 895 | AD–60433.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucuc(Agn)ucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 36.78 | 5.31 | 67.92 | 12.55 |
| 4300 | 4301 | 873 – 895 | AD–60439.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucuca(Tgn)cuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsu | 32.81 | 6.72 | 77.93 | 13.33 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | sg | | | | |
| 4302 | 4303 | 873 – 895 | AD-60445.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 13.25 | 3.28 | 78.08 | 4.05 |
| 4304 | 4305 | 873 – 895 | AD-60451.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucu(Tgn)cuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 34.74 | 11.06 | 88.93 | 5.19 |
| 4306 | 4307 | 873 – 895 | AD-60457.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucuuc(Tgn)uL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 41.26 | 6.16 | 92.15 | 0.64 |
| 4308 | 4309 | 873 – 895 | AD-60463.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuAfL96 | usAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 19.58 | 7.98 | 69.67 | 4.64 |
| 4310 | 4311 | 873 – 895 | AD-60469.1 | CfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfgsasc | 19.35 | 9.30 | 72.30 | 0.50 |
| 4312 | 4313 | 873 – 895 | AD-60474.1 | CfsusAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuAfgsasc | 21.60 | 4.27 | 76.35 | 11.71 |
| 4314 | 4315 | 873 – 895 | AD-60479.1 | CfsusUfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfaAfgsasc | 28.01 | 4.45 | 76.55 | 27.32 |
| 4316 | 4317 | 873 – 895 | AD-60484.1 | CfsusUfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfaAfgsusg | 20.31 | 3.08 | 71.99 | 9.53 |
| 4318 | 4319 | 873 – 895 | AD-60446.1 | GfsusUfuGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcAfaAfcsusg | 18.65 | 5.11 | 73.52 | 17.87 |
| 4320 | 4321 | 873 – 895 | AD-60452.1 | GfsasUfuCfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfgAfaUfcsusg | 28.72 | 1.21 | 83.09 | 15.75 |
| 4322 | 4323 | 873 – 895 | AD-60458.1 | GfsasAfuCfuGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcAfgAfuUfcsusg | 50.15 | 13.02 | 114.93 | 11.58 |
| 4324 | 4325 | 873 – 895 | AD-60464.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | (Agn)AfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 35.71 | 5.07 | 103.88 | 3.01 |
| 4326 | 4327 | 873 – 895 | AD-60470.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfu | asAfs(Ggn)AfaGfa | 17.59 | 0.78 | 73.15 | 11.7 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | CfaUfcUfuCfuUfL96 | UfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | | | | 5 |
| 4328 | 4329 | 873 – 895 | AD-60475.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsg(Agn)aGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 22.07 | 4.57 | 68.64 | 25.12 |
| 4330 | 4331 | 873 – 895 | AD-60480.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 15.54 | 1.22 | 66.39 | 14.34 |
| 4332 | 4333 | 873 – 895 | n/a | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfa(Ggn)aUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | | | | |
| 4334 | 4335 | 873 – 895 | AD-60447.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGf(Agn)UfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 31.33 | 4.75 | 104.36 | 7.71 |
| 4336 | 4337 | 873 – 895 | AD-60453.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfa(Tgn)gAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 15.42 | 0.90 | 76.29 | 0.41 |
| 4338 | 4339 | 873 – 895 | AD-60459.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUf(Ggn)AfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 27.70 | 10.91 | 89.20 | 3.46 |
| 4340 | 4341 | 873 – 895 | AD-60465.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfg(Agn)gacAfcUfcUfuUfcsusg | 28.44 | 6.84 | 87.28 | 5.73 |
| 4342 | 4343 | 873 – 895 | AD-60471.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAf(Ggn)acAfcUfcUfuUfcsusg | 24.03 | 8.87 | 85.86 | 14.62 |
| 4344 | 4345 | 873 – 895 | AD-60476.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfg(Agn)cAfcUfcUfuUfcsusg | 21.48 | 5.53 | 88.73 | 25.48 |
| 4346 | 4347 | 873 – 895 | AD-60481.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfu(Tgn)L96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 15.18 | 4.19 | 68.10 | 6.86 |
| 4348 | 4349 | 873 – 895 | AD-60486.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCf(Tgn)UfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 15.31 | 0.31 | 74.06 | 8.48 |
| 4350 | 4351 | 873 – 895 | AD-60448.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfu(Cgn)uUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 14.89 | 1.35 | 59.22 | 6.64 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4352 | 4353 | 873 – 895 | AD-60454.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUf(Tgn)CfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 19.24 | 5.72 | 75.90 | 1.27 |
| 4354 | 4355 | 873 – 895 | AD-60460.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 14.91 | 5.84 | 60.11 | 6.01 |
| 4356 | 4357 | 873 – 895 | AD-60466.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 13.99 | 7.53 | 56.83 | 11.59 |
| 4358 | 4359 | 873 – 895 | AD-60472.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfa(Tgn)cUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 12.35 | 0.60 | 64.36 | 11.74 |
| 4360 | 4361 | 873 – 895 | AD-60477.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCf(Agn)UfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 15.62 | 1.76 | 65.96 | 7.77 |
| 4362 | 4363 | 873 – 895 | AD-60482.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfu(Cgn)aUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 18.58 | 6.43 | 66.67 | 2.31 |
| 4364 | 4365 | 873 – 895 | AD-60487.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCf(Tgn)CfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 34.89 | 15.62 | 86.39 | 6.10 |
| 4366 | 4367 | 873 – 895 | AD-60449.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUf(Cgn)uCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 22.65 | | 80.09 | 0.75 |
| 4368 | 4369 | 873 – 895 | AD-60455.1 | GfsasAfaGfaGfuGf(Tgn)CfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 31.05 | 2.82 | 104.24 | 23.01 |
| 4370 | 4371 | 873 – 895 | AD-60461.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfu(Cgn)uUfL96 | asAfs(Ggn)AfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 16.30 | 2.08 | 85.78 | 22.00 |
| 4372 | 4373 | 873 – 895 | AD-60467.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUf(Tgn)CfuUfL96 | asAfsg(Agn)aGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 17.77 | 8.38 | 82.16 | 18.92 |
| 4374 | 4375 | 873 – 895 | AD-60473.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96 | asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 14.64 | 4.25 | 61.05 | 7.88 |
| 4376 | 4377 | 873 – 895 | n/a | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96 | asAfsgAfa(Ggn)aUfgAfgacAfcUfcUfu | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Ufcsusg | | | | |
| 4378 | 4379 | 873 – 895 | AD-60483.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfa(Tgn)cUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGf(Agn)UfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 26.18 | 2.83 | 91.12 | 16.03 |
| 4380 | 4381 | 873 – 895 | AD-60488.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCf(Agn)UfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfa(Tgn)gAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 24.74 | 0.56 | 87.66 | 7.90 |
| 4382 | 4383 | 873 – 895 | AD-60450.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfu(Cgn)aUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUf(Ggn)AfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 37.09 | 2.89 | 111.90 | 1.97 |
| 4384 | 4385 | 873 – 895 | AD-60456.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCf(Tgn)CfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfg(Agn)gacAfcUfcUfuUfcsusg | 41.82 | 0.60 | 102.56 | 11.25 |
| 4386 | 4387 | 873 – 895 | AD-60462.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUf(Cgn)uCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAf(Ggn)acAfcUfcUfuUfcsusg | 38.91 | 3.89 | 122.47 | 35.17 |
| 4388 | 4389 | 873 – 895 | AD-60468.1 | GfsasAfaGfaGfuGf(Tgn)CfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfg(Agn)cAfcUfcUfuUfcsusg | 28.44 | 3.05 | 97.09 | 2.66 |
| 4390 | 4391 | 873 – 895 | AD-60550.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfsL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 20.35 | 0.63 | 69.13 | 22.65 |
| 4392 | 4393 | 873 – 895 | AD-60555.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfscUfsuCfuUfsL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 19.17 | 8.76 | 68.86 | 17.72 |
| 4394 | 4395 | 873 – 895 | AD-60560.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfsL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfscUfsuUfscsusg | 25.71 | 5.66 | 67.63 | 27.72 |
| 4396 | 4397 | 873 – 895 | AD-60565.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfscUfsuCfuUfsL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfscUfsuUfscsusg | 22.78 | 7.32 | 74.11 | 1.85 |

Como se muestra en la tabla anterior, en este control in vitro, el siARNs que proporcionó la mayor supresión de mARN de ALAS1 (más del 80% de supresión, de modo que quedó menos del 20% de mARN) a 10 nM de concentración incluía AD–58632, AD–60472, AD–60423, AD–60445, AD–60423, AD–60417, AD–60466, AD–60473, AD–60434, AD–60448, AD–60460, AD–60411, AD–60481, AD–60486 y AD–60453, AD–60480, AD–60405, AD–60477, AD–60461, AD–60470, AD–60467, AD–60482, AD–60446, AD–60555, AD–60454, AD–60469 and AD–60463. Por otra parte, en este control in vitro, el siARNs que proporcionó la mayor supresión de mARN de ALAS1 (más del 30% de supresión, de modo tal que quedó menos del 70% de mARN) a 0,1 nM de concentración incluía AD–60423, AD–58632, AD–60434, AD–60423, AD–60466, AD–60419, AD–60438, AD–60448, AD–60460, AD–60473, AD–60411, AD–60405, AD–60472, AD–60477, AD–60417, AD–60480, AD–60482, AD–60421, AD–60560, AD–60433, AD–60481, AD–60475, AD–60555, AD–60437, AD–60550, AD–60415, AD–60463 y AD–60443.

Como se muestra en la tabla de abajo, el ensayo de otros siARNs reveló que los siguientes dúplex proporcionaban más del 80% de supresión a una concentración de 10 nM: AD–58632, AD–60405, AD–60423, AD–60434, AD–60445, AD–60480, AD–60460 y AD–60466 y los siguientes dúplex proporcionaban más del 30% de supresión a una concentración de 0,1 nM: AD–58632, AD–60405, AD–60423, AD–60434, AD–60419, AD–60480, AD–60460 y AD–60466.

**Tabla 26: Otras secuencias y resultados de control in vitro para AD–58632 y derivado de AD–58632 siARNs**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Sitios blanco de sec anti–sentido en NM_000688.4 | Nombre del dúplex | Secuencia con sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (AS) (5’–3’) | Prom 10 nM | SD 10 nM | Prom 0.1 nM | SD 0.1 nM |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4398 | 4399 | 873 – 895 | AD–58632.8 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 11.8 | 2.7 | 46.7 | 4.2 |
| 4400 | 4401 | 873 – 895 | AD–60405.1 | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 15.6 | 4.5 | 63.5 | 10.5 |
| 4402 | 4403 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | | | | |
| 4404 | 4405 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | | | | |
| 4406 | 4407 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg | | | | |
| 4408 | 4409 | 873 – 895 | AD–60423.2 | gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg | 13.8 | 3.4 | 55.9 | 7.9 |
| 4410 | 4411 | 873 – 895 | | gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | | | | |
| 4412 | 4413 | 873 – 895 | | gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | | | | |
| 4414 | 4415 | 873 – 895 | | gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | | | | |
| 4416 | 4417 | 873 – 895 | | gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg | | | | |
| 4418 | 4419 | 873 – 895 | AD–60434.1 | gsasaagaGfuGfuCfu | asAfsGfAfaGfaUfg | 14.7 | 2.8 | 48.7 | 6.6 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | caucuucuuL96 | AfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg | | | | |
| 4420 | 4421 | 873 – 895 | | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | | | | |
| 4422 | 4423 | 873 – 895 | | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | | | | |
| 4424 | 4425 | 873 – 895 | | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | | | | |
| 4426 | 4427 | 873 – 895 | | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg | | | | |
| 4428 | 4429 | 873 – 895 | AD-60419.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 20.8 | 15.1 | 57.8 | 8.3 |
| 4430 | 4431 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | | | | |
| 4432 | 4433 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | | | | |
| 4434 | 4435 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | | | | |
| 4436 | 4437 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg | | | | |
| 4438 | 4439 | 873 – 895 | AD-60445.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 13.3 | 3.3 | 78.1 | 4.0 |
| 4440 | 4441 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | | | | |
| 4442 | 4443 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | | | | |
| 4444 | 4445 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsus | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 96 | g | | | | |
| 4446 | 4447 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg | | | | |
| 4448 | 4449 | 873 – 895 | AD-60480.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 15.5 | 1.2 | 66.4 | 14.3 |
| 4450 | 4451 | 873 – 895 | | gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96 | asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | | | | |
| 4452 | 4453 | 873 – 895 | | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | | | | |
| 4454 | 4455 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | | | | |
| 4456 | 4457 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | | | | |
| 4458 | 4459 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucs(Tgns)ucuuL96 | asAfsgAfs(Agns)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | | | | |
| 4460 | 4461 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg | | | | |
| 4462 | 4463 | 873 – 895 | | gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96 | asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg | | | | |
| 4464 | 4465 | 873 – 895 | | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg | | | | |
| 4466 | 4467 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg | | | | |
| 4468 | 4469 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg | | | | |
| 4470 | 4471 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfAfGfuGf | asAfsgAfs(Agns)G | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | ucucaucs(Tgns)ucuuL96 | faugAfgacAfcucuucsusg | | | | |
| 4472 | 4473 | 873 – 895 | AD-58632.8 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 11.8 | 2.7 | 46.7 | 4.2 |
| 4474 | 4475 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | | | | |
| 4476 | 4477 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | | | | |
| 4478 | 4479 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | | | | |
| 4480 | 4481 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfsuCfsuUfsL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | | | | |
| 4482 | 4483 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfsucsuUfsL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | | | | |
| 4484 | 4485 | 873 – 895 | AD-60460.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 14.9 | 5.8 | 60.1 | 6.0 |
| 4486 | 4487 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | | | | |
| 4488 | 4489 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | | | | |
| 4490 | 4491 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | | | | |
| 4492 | 4493 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)suCfsuUfsL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | | | | |
| 4494 | 4495 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)sucsuUfsL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4496 | 4497 | 873 – 895 | AD-60466.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 14.0 | 7.5 | 56.8 | 11.6 |
| 4498 | 4499 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | | | | |
| 4500 | 4501 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | | | | |
| 4502 | 4503 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | | | | |
| 4504 | 4505 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfsuCfsuUfsL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | | | | |
| 4506 | 4507 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfsucsuUfsL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | | | | |

**Tabla 27: Otras secuencias de derivado de AD–58632 siARNs**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Sitios blanco de secuencia antisentido en NM_ | Nombre del dúplex | Secuencia con sentido (5′–3′) | Secuencia antisentido (5′–3′) |
|---|---|---|---|---|---|
| 4508 | 4509 | 873 – 895 | AD–58632 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4510 | 4511 | 873 – 895 | AD–60405.1 | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4512 | 4513 | 873 – 895 | AD–60887 | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcuuuucsusg |
| 4514 | 4515 | 873 – 895 | AD–60923 | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4516 | 4517 | 873 – 895 | AD–60434.1 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4518 | 4519 | 873 – 895 | AD–60892 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcuuuucsusg |
| 4520 | 4521 | 873 – 895 | AD–60891 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4522 | 4523 | 873 – 895 | AD–60419.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcuuuucsusg |
| 4524 | 4525 | 873 – 895 | AD–60924 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4526 | 4527 | 873 – 895 | AD–60885 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4528 | 4529 | 873 – 895 | AD–60445.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcuuuucsusg |
| 4530 | 4531 | 873 – 895 | AD–60925 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4532 | 4533 | 873 – 895 | AD–60890 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4534 | 4535 | 873 – 895 | AD–60926 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |

IC50s basada en la actividad in vitro

Del mismo modo que los experimentos descritos con anterioridad, se realizaron otros experimentos de respuesta a la dosis a 10 nM, 1,66667 nM, 0,277778 nM, 0,046296 nM, 0,007716 nM, 0,001286 nM, 0,000214 nM y 3,57E–05 nM de concentración de dúplex final y se calcularon los valores de IC50.

**Tabla 28: Otras secuencias y IC50s de AD–58632 y derivado de AD–58632 siARNs**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Sitios blanco de sec anti–sentido en NM_000688.4 | Nombre del dúplex | Secuencia con sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (AS) (5’–3’) | IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4536 | 4537 | 873 – 895 | AD–58632.10 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 0.017 |
| 4538 | 4539 | 873 – 895 | AD–60405.2 | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 0.070 |
| 4540 | 4541 | 873 – 895 | AD–60887.1 | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 0.120 |
| 4542 | 4543 | 873 – 895 | AD–60819.1 | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 0.009 |
| 4544 | 4545 | 873 – 895 | AD–60823.1 | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg | 0.032 |
| 4546 | 4547 | 873 – 895 | AD–60423.3 | gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg | 0.020 |
| 4548 | 4549 | 873 – 895 | AD–60889.1 | gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 0.242 |
| 4550 | 4551 | 873 – 895 | AD–60827.1 | gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 0.044 |
| 4552 | 4553 | 873 – 895 | AD– | gsasaagaGfuGfuCf | asAfsgAfaGfa | 0.077 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 60831.1 | uCfaucuucuuL96 | ugAfgacAfcuc uuucsusg | |
| 4554 | 4555 | 873 – 895 | AD-60434.2 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg | 0.028 |
| 4556 | 4557 | 873 – 895 | AD-60891.1 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 0.078 |
| 4558 | 4559 | 873 – 895 | AD-60892.1 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 0.138 |
| 4560 | 4561 | 873 – 895 | AD-60835.1 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 0.015 |
| 4562 | 4563 | 873 – 895 | AD-60839.1 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcuc uuucsusg | 0.014 |
| 4564 | 4565 | 873 – 895 | AD-60419.2 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 0.014 |
| 4566 | 4567 | 873 – 895 | AD-60885.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 0.091 |
| 4568 | 4569 | 873 – 895 | AD-60419.3 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 0.026 |
| 4570 | 4571 | 873 – 895 | AD-60843.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 0.004 |
| 4572 | 4573 | 873 – 895 | AD-60847.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcuc uuucsusg | 0.012 |
| 4574 | 4575 | 873 – 895 | AD-60445.2 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 0.077 |
| 4576 | 4577 | 873 – 895 | AD-60890.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 1.201 |
| 4578 | 4579 | 873 – 895 | AD-60445.3 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 0.302 |
| 4580 | 4581 | 873 – 895 | AD-60820.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg | 0.006 |
| 4582 | 4583 | 873 – 895 | AD-60824.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcuc uuucsusg | 0.032 |
| 4584 | 4585 | 873 – 895 | AD-60480.2 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 0.066 |
| 4586 | 4587 | 873 – 895 | AD-60893. | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgac | 0.034 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1 | | AfcUfcUfuUfcsusg | |
| 4588 | 4589 | 873 – 895 | AD-60884.1 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 0.157 |
| 4590 | 4591 | 873 – 895 | AD-60886.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 0.801 |
| 4592 | 4593 | 873 – 895 | AD-60888.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsgAf(Agn)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 0.201 |
| 4594 | 4595 | 873 – 895 | AD-60828.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucs(Tgns)ucuuL96 | asAfsgAfs(Agns)GfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 0.145 |
| 4596 | 4597 | 873 – 895 | AD-60832.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg | 0.036 |
| 4598 | 4599 | 873 – 895 | AD-60836.1 | gsasaagaGfuGfuCfuCfaucuucuuL96 | asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg | 0.076 |
| 4600 | 4601 | 873 – 895 | AD-60840.1 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg | 0.033 |
| 4602 | 4603 | 873 – 895 | AD-60844.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg | 0.017 |
| 4604 | 4605 | 873 – 895 | AD-60848.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsgAf(Agn)GfaugAfgacAfcucuuucsusg | 0.007 |
| 4606 | 4607 | 873 – 895 | AD-60821.1 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucaucs(Tgns)ucuuL96 | asAfsgAfs(Agns)GfaugAfgacAfcucuuucsusg | 0.076 |
| 4608 | 4609 | 873 – 895 | AD-58632.11 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 0.063 |
| 4610 | 4611 | 873 – 895 | AD-60825.1 | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 0.031 |
| 4612 | 4613 | 873 – 895 | AD-60829.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | 0.033 |
| 4614 | 4615 | 873 – 895 | AD-60833.1 | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | 0.100 |
| 4616 | 4617 | 873 – 895 | AD-60837.1 | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfsuCfsuUfsL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | 0.031 |
| 4618 | 4619 | 873 – 895 | AD-60841. | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfcUfsuc | asAfsGfAfaGfaUfgAfgacAfc | 0.010 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1 | suUfsL96 | dTcUfuUfcsusg | |
| 4620 | 4621 | 873 – 895 | AD–60460.2 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 0.009 |
| 4622 | 4623 | 873 – 895 | AD–60845.1 | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 0.002 |
| 4624 | 4625 | 873 – 895 | AD–60849.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | 0.005 |
| 4626 | 4627 | 873 – 895 | AD–60822.1 | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | 0.007 |
| 4628 | 4629 | 873 – 895 | AD–60826.1 | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)suCfsuUfsL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | 0.009 |
| 4630 | 4631 | 873 – 895 | AD–60830.1 | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)sucsuUfsL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | 0.019 |
| 4632 | 4633 | 873 – 895 | AD–60466.2 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 0.066 |
| 4634 | 4635 | 873 – 895 | AD–60834.1 | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 0.024 |
| 4636 | 4637 | 873 – 895 | AD–60838.1 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | 0.013 |
| 4638 | 4639 | 873 – 895 | AD–60842.1 | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | 0.010 |
| 4640 | 4641 | 873 – 895 | AD–60846.1 | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfsuCfsuUfsL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | 0.011 |
| 4642 | 4643 | 873 – 895 | AD–60850.1 | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUf(Cgn)UfsucsuUfsL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgacAfcdTcUfuUfcsusg | 0.018 |

Como se muestra en la Tabla 28, los siguientes dúplex tenían una IC50 de menos de 0,01 nM: AD–60845, AD–60843, AD–60849, AD–60820, AD–60848, AD–60822, AD–60826, AD–60819 y AD–60460.

Los siguientes dúplex tenían una IC50 de menos de 0,02 nM: AD–60845, AD–60843, AD–60849, AD–60820, AD–60848, AD–

60822, AD–60826, AD–60819 y AD–60460, AD–60841, AD–60842, AD–60846, AD–60847, AD–60838, AD–60419, AD–60839, AD–60835, AD–586320, AD–60844, AD–60850 y AD–60830.

Los siguientes dúplex tenían una IC50 de menos de 0.05 nM: AD–60845, AD–60843, AD–60849, AD–60820, AD–60848, AD–60822, AD–60826, AD–60819 y AD–60460, AD–60841, AD–60842, AD–60846, AD–60847, AD–60838, AD–60419, AD–60839, AD–60835, AD–586320, AD–60844, AD–60850, AD–60830, AD–60423, AD–60834, AD–60419, AD–60434, AD–60825, AD–60837, AD–60823, AD–60824, AD–60840, AD–60829, AD–60893, AD–60832 y AD–60827.

**Ejemplo 25: Estudios de relación de la actividad de la estructura in vivo de AD–58632**

Se generaron derivados de siARN progenitor AD–58632 y se controlaron in vivo en ratas. Las secuencias de siARNs que se controlaron se proporcionan en la siguiente tabla.

**Tabla 29: Secuencias de dúplex de siARN de ALAS1**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Sitios blanco de secuencia antisentido en NM_000688.4 | Nombre del dúplex | Secuencia con sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (5’–3’) |
|---|---|---|---|---|---|
| 4644 | 4645 | 873 – 895 | AD–58632 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4646 | 4647 | 873 – 895 | AD–60405 | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4648 | 4649 | 873 – 895 | AD–60887 | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 4650 | 4651 | 873 – 895 | AD–60923 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4652 | 4653 | 873 – 895 | AD–60434 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4654 | 4655 | 873 – 895 | AD–60892 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaufgAfgAfcAfcucuuucsusg |
| 4656 | 4657 | 873 – 895 | AD–60419 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaufgAfgAfcAfcucuuucsusg |
| 4658 | 4659 | 873 – 895 | AD–60924 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4660 | 4661 | 873 – 895 | AD–60445 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsGfAfaGfaufgAfgAfcAfcucuucsusg |
| 4662 | 4663 | 873 – 895 | AD–60925 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4664 | 4665 | 873 – 895 | AD–60926 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |

Se administró una dosis única de 5 mg/kg de ARNsi. A los 5 días siguientes a la administración de la ARNsi, se efectuaron mediciones de ARNm de ALAS1 de rata (rALAS1) ARNm y de GAPDH de rata (rGAPDH) ARNm mediante ensayos de ADNb, y se determinaron los niveles de fármaco en los tejidos qPCR. Los resultados se proveen la Figura 33 y en la Figura 34. Como se muestra en la Figura 33, por lo menos diez dúplex (AD–60 405, AD–60 887, AD–60 923, AD–60 434, AD–60 892, AD–60419, AD–60 924, AD–60445, AD–60925, y AD–60926) que fueron seleccionados sistemáticamente presentaban una supresión

mejorada de ARNm de ALAS1 en comparación con AD–58632. Además, como se muestra la Figura 34, estos dúplex (con la excepción de AD–60926) alcanzaron concentraciones en el hígado superiores a las de AD–58632.

**Ejemplo 26: Eficacia de AD–60925 y AD–60926 en un modelo de rata AIP**

Se investigó la eficacia terapéutica de AD–60925 y AD–60926 (descrita en el ejemplo anterior) en un modelo de rata AIP. El diseño experimental se muestra en la parte superior de la Figura 35. Las ratas se trataron con PBS o con 3 mg/kg de ALAS1–GalNAc ARNsi tres veces por semana, fenobarbital (PB), y un PBGD ARNsi en una formulación de LNP AF11 (AF11–PBGD) en los tiempos indicados en la Figura 35. Las ratas de control recibieron la PBGD ARNsi solamente, sin inducción por fenobarbital.

Los resultados se muestran en las Figuras 35, 36 y 37. La administración de fenobarbital indujo la expresión de ARNm de ALAS1 y aumentó los niveles de PBG y ALA en la orina, en comparación con el control. El tratamiento con un total de ocho dosis de 3 mg/kg de AD–60925 o AD–60926 tres veces por semana suprimió el ARNm de ALAS1 (Figura 35), el PBG en la orina (Figuras 36 y 37, parte superior), y ALA en la orina (Figuras 36 y 37, parte inferior). El fenobarbital indujo aumentos en ARNm de ALAS1, PBG en la orina, y ALA. Los efectos de tratamiento durante el trascurso del tiempo se

muestran en la Figura 37. Las flechas indican los instantes de tiempo en que se administró PB. El tratamiento de ARNsi impidió los aumentos inducidos por el fenobarbital en ARNm de ALAS1, PBG en la orina, y ALA.

Tanto el AD–60925 como el AD–60926 mostraron un tratamiento con eficacia terapéutica del AIP. El AD–60925 fue aún más efectivo que el D–60926 en la supresión de ARNm de ALAS1, ALA en la orina, y PBG en la orina.

**Ejemplo 27: más estudios de relación de actividad de estructura *in vivo* de AD–58632**

Se generaron derivados del AD–58632 ARNsi genitor y se los seleccionó sistemáticamente *in vivo* en ratas.

Selección sistemática *in vivo*, parte I

Las secuencias de ARNsi que fueron seleccionadas se proveen en la siguiente tabla.

**Tabla 30: Secuencias de dúplex de siARN de ALAS1**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Sitios blanco de secuencia antisentido en NM_000688.4 | Nombre del dúplex | Secuencia con sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (5’–3’) |
|---|---|---|---|---|---|
| 4666 | 4667 | 873 – 895 | AD–58632 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4668 | 4669 | 873 – 895 | AD–60820 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg |
| 4670 | 4671 | 873 – 895 | AD–60824 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 4672 | 4673 | 873 – 895 | AD–61137 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4674 | 4675 | 873 – 895 | AD–60843 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg |
| 4676 | 4677 | 873 – 895 | AD–60847 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg |
| 4678 | 4679 | 873 – 895 | AD–61138 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4680 | 4681 | 873 – 895 | AD–60819 | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg |
| 4682 | 4683 | 873 – 895 | AD–60823 | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg |
| 4684 | 4685 | 873 – 895 | AD–61139 | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4686 | 4687 | 873 – 895 | AD–61140 | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg |

A las ratas se administraron cuatro dosis de 2,5 mg/kg de siARN dos veces por semana durante dos semanas. 72 horas después de la administración de la última dosis de siARN, los animales se sacrificaron y se realizaron mediciones de mARN de ALAS1 (rALAS1) de rata y niveles de mARN de GAPDH (rGAPDH) de rata usando ensayo de bADN.

Como se muestra en la FIG. 38, al menos cuatro de los siARNs (AD–60820, AD–60843, AD–60819 y AD–61140) que se ensayaron mostraron una mayor supresión de mARN de ALAS1 en comparación con AD–58632.

Control in vivo, parte II

Las secuencias de siARNs que se controlaron se proporcionan en la siguiente tabla.

**Tabla 31 Secuencias de dúplex de siARN de ALAS1**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Sitios blanco de secuencia antisentido en NM_000688.4 | Nombre del dúplex | Secuencia con sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (5’–3’) |
|---|---|---|---|---|---|
| 4688 | 4689 | 873 - 895 | AD-58632 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4690 | 4691 | 873 - 895 | AD-61141.2 | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg |
| 4692 | 4693 | 873 - 895 | AD-61142.2 | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4694 | 4695 | 873 - 895 | AD-60835 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg |
| 4696 | 4697 | 873 - 895 | AD-60839 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg |
| 4698 | 4699 | 873 - 895 | AD-61143.2 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |
| 4700 | 4701 | 873 - 895 | AD-61144.1 | gsasaagaGfuGfdTCfucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg |
| 4702 | 4703 | 873 - 895 | AD-61145.1 | gsasaagaGfuGfdTCfucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg |
| 4704 | 4705 | 873 - 895 | AD-61146.1 | gsasaagaGfuGfdTCfucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |

A las ratas se administró una dosis simple de 2,5 mg/kg de siARN. 72 horas después de la administración de siARN, se realizaron mediciones de mARN de ALAS1 (rALAS1) y mARN de GAPDH (rGAPDH) de rata usando ensayo de bADN.

Como se muestra en la FIG. 39, los siARNs AD–61141, AD–61142, AD–60835, AD–60839, AD–61143, AD–61144, AD–61145 y AD–61146 mostraron mayor supresión de mARN de ALAS1 en comparación con AD–58632. El siARN que proporcionó la mayor supresión en este experimento era AD–60835.

**Ejemplo 28: Estudios de relación de la actividad de estructura in vitro de AD–60489**

AD–60489 y derivados de siARN de AD–60489 se generaron y se controlaron algunos siARNs *in vitro* respecto de la actividad. La actividad *in vitro* de los siARNs en la supresión de mARN de ALAS1 se ensayó tal como se describió en el Ejemplo 24. Las secuencias de siARNs y los resultados del ensayo in vitro se proporcionan en las siguientes tablas.

**Tabla 32: Secuencias y resultados de control in vitro para AD–60489 y derivado de AD–60489 siARNs**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sense) | Sitios blanco de sec anti–sentido en NM_000688.4 | Nombre del dúplex* | Secuencia con sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (AS) (5’–3’) | Prom 10 nM | SD 10 nM | Prom 0.1 nM | SD 0.1 nM |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4706 | 4707 | 871 – 893 | AD–60489.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 17.02 | 0.18 | 50.65 | 5.11 |
| 4708 | 4709 | 871 – 893 | AD–60495.1 | CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 17.13 | 5.94 | 63.58 | 18.61 |
| 4710 | 4711 | 871 – 893 | AD–60501.1 | CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu | 11.90 | 0.66 | 45.19 | 8.93 |
| 4712 | 4713 | 871 – 893 | AD–60507.1 | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu | 14.63 | 7.85 | 48.50 | 19.55 |
| 4714 | 4715 | 871 – 893 | AD–60513.1 | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu | 14.39 | 2.44 | 51.03 | 7.01 |
| 4716 | 4717 | 871 – 893 | AD–60519.1 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu | 14.67 | 4.88 | 51.70 | 7.72 |
| 4718 | 4719 | 871 – 893 | AD–60525.1 | csasgaaaGfaGfuguCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu | 45.24 | 18.16 | 105.09 | 14.17 |
| 4720 | 4721 | 871 – 893 | AD–60531.1 | csasgaaaGfaGfugucuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu | 62.19 | 12.47 | 107.18 | 1.37 |
| 4722 | 4723 | 871 – 893 | AD–60490.1 | csasgaaaGfaGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu | 39.06 | 10.92 | 82.70 | 10.67 |
| 4724 | 4725 | 871 – 893 | AD–60496.1 | csasgaaaGfaGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcugsgsu | 48.90 | 1.85 | 71.55 | 5.47 |
| 4726 | 4727 | 871 – 893 | AD–60502.1 | csasgaaaGfaGfug | usAfsAfGfaUfgA | 51.83 | 12.6 | 81.85 | 4.2 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | ucucaucuuaL96 | fgAfcAfcUfcUfuucugsgsu | | 2 | | 5 |
| 4728 | 4729 | 871 – 893 | AD-60508.1 | csasgaaaGfaGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcuuucugsgsu | 65.34 | 21.75 | 89.23 | 11.08 |
| 4730 | 4731 | 871 – 893 | AD-60514.1 | csasgaaaGfaGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcucuuucugsgsu | 97.13 | 3.47 | 102.94 | 7.36 |
| 4732 | 4733 | 871 – 893 | AD-60520.1 | csasgaaaGfaGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu | 104.97 | 0.93 | 126.75 | 20.47 |
| 4734 | 4735 | 871 – 893 | AD-60526.1 | csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu | 61.48 | 15.44 | 81.28 | 7.99 |
| 4736 | 4737 | 871 – 893 | AD-60532.1 | csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu | 83.47 | 13.36 | 94.13 | 8.11 |
| 4738 | 4739 | 871 – 893 | AD-60491.1 | csasgaAfaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu | 109.05 | 0.43 | 97.85 | 9.77 |
| 4740 | 4741 | 871 – 893 | AD-60497.1 | CfsasgaAfaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu | 73.81 | 10.17 | 95.01 | 5.40 |
| 4742 | 4743 | 871 – 893 | AD-60503.1 | csasgaaaGfAfGfudGucucaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu | 75.30 | 11.29 | 96.03 | 6.30 |
| 4744 | 4745 | 871 – 893 | AD-60509.1 | csasgaaaGfAfGfugudCucaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu | 71.37 | 24.41 | 104.36 | 18.62 |
| 4746 | 4747 | 871 – 893 | AD-60515.1 | csasgaaaGfAfGfugucudCaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu | 64.16 | 13.95 | 98.80 | 0.92 |
| 4748 | 4749 | 871 – 893 | AD-60521.1 | csasgaaaGfAfGfugucucadTcuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu | 73.99 | 36.39 | 99.96 | 7.29 |
| 4750 | 4751 | 871 – 893 | AD-60527.1 | csasgaaaGfAfGfugucucaucdTuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu | 82.69 | 26.56 | 114.13 | 4.81 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4752 | 4753 | 871 – 893 | AD-60533.1 | csasgaaaGfAfGfudGudCucaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu | 89.41 | 4.69 | 107.40 | 9.67 |
| 4754 | 4755 | 871 – 893 | AD-60492.1 | csasgaaaGfAfGfudGucudCaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu | 83.52 | 1.56 | 100.70 | 0.79 |
| 4756 | 4757 | 871 – 893 | AD-60498.1 | csasgaaaGfAfGfudGucucadTcuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu | 64.64 | 16.21 | 98.41 | 19.60 |
| 4758 | 4759 | 871 – 893 | AD-60504.1 | csasgaaaGfAfGfudGudCucadTcuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu | 57.55 | 5.13 | 93.14 | 0.41 |
| 4760 | 4761 | 871 – 893 | AD-60510.1 | csasgaaaGfAfGfudGudCudCadTcuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu | 58.88 | 25.48 | 91.39 | 2.06 |
| 4762 | 4763 | 871 – 893 | AD-60516.1 | csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu | 53.24 | 6.56 | 84.40 | 2.73 |
| 4764 | 4765 | 871 – 893 | AD-60522.1 | csasgaAfaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu | 67.17 | 6.48 | 91.62 | 5.43 |
| 4766 | 4767 | 871 – 893 | AD-60528.1 | CfsasgaAfaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuuucugsgsu | 81.44 | 37.04 | 89.71 | 8.60 |
| 4768 | 4769 | 871 – 893 | AD-60534.1 | csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcdTuucugsgsu | 62.63 | 20.55 | 99.62 | 7.37 |
| 4770 | 4771 | 871 – 893 | AD-60493.1 | csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | 107.18 | 0.11 | 87.98 | 2.41 |
| 4772 | 4773 | 871 – 893 | AD-60499.1 | csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | 35.92 | 13.78 | 77.52 | 6.68 |
| 4774 | 4775 | 871 – 893 | AD-60505.1 | csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfc(Tgn)cuuucugsgsu | 66.77 | 16.45 | 109.82 | 2.48 |
| 4776 | 4777 | 871 – 893 | AD-60511.1 | csasgaAfaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfc(Tgn)cu | 82.10 | 10.11 | 95.50 | 14.73 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | uucugsgsu | | | | |
| 4778 | 4779 | 871 – 893 | AD-60517.1 | CfsasgaAfaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfc(Tgn)cuuucugsgsu | 80.83 | 29.69 | 93.57 | 18.41 |
| 4780 | 4781 | 871 – 893 | AD-60523.1 | GfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfcscsa | 29.60 | 1.64 | 67.16 | 8.40 |
| 4782 | 4783 | 871 – 893 | AD-60529.1 | GfsusGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcAfcscsa | 21.15 | 1.21 | 79.02 | 28.99 |
| 4784 | 4785 | 871 – 893 | AD-60535.1 | GfsusCfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfgAfcscsa | 31.78 | 13.54 | 79.36 | 26.56 |
| 4786 | 4787 | 871 – 893 | AD-60494.1 | GfsusCfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfgAfcsgsu | 30.14 | 3.42 | 81.46 | 12.88 |
| 4788 | 4789 | 871 – 893 | AD-60500.1 | CfsusCfuAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuAfgAfgsgsu | 29.85 | 11.78 | 72.14 | 4.56 |
| 4790 | 4791 | 871 – 893 | AD-60506.1 | CfsusCfuUfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfaAfgUfgsgsu | 19.06 | 1.98 | 88.93 | 11.13 |
| 4792 | 4793 | 871 – 893 | AD-60512.1 | CfsusGfuUfuGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcAfaAfcUfgsgsu | 29.71 | 1.79 | 86.32 | 17.69 |
| 4794 | 4795 | 871 – 893 | AD-60518.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | (Tgns)AfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 27.47 | 2.59 | 81.03 | 10.93 |
| 4796 | 4797 | 871 – 893 | AD-60524.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfs(Agn)GfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 17.02 | 1.39 | 71.65 | 17.42 |
| 4798 | 4799 | 871 – 893 | n/a | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsa(Ggn)aUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4800 | 4801 | 871 – 893 | AD-60536.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGf(Agn)aUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 61.77 | 10.19 | 91.55 | 2.20 |
| 4802 | 4803 | 871 – 893 | AD-60541.1 | CfsasGfaAfaGfaG | usAfsaGfa(Tgn) | 25.47 | 2.83 | 54.36 | 15. |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | fUfGfuCfuCfaUfc UfuAfL96 | gAfgAfcacUfcUf uUfcUfgsgsu | | | | 02 |
| 4804 | 4805 | 871 – 893 | AD-60546.1 | CfsasGfaAfaGfaG fUfGfuCfuCfaUfc UfuAfL96 | usAfsaGfaUf(Gg n)AfgAfcacUfcU fuUfcUfgsgsu | 49.32 | 1.50 | 90.79 | 11. 36 |
| 4806 | 4807 | 871 – 893 | AD-60551.1 | CfsasGfaAfaGfaG fUfGfuCfuCfaUfc UfuAfL96 | usAfsaGfaUfg(A gn)gAfcacUfcUf uUfcUfgsgsu | 24.37 | 1.11 | 76.80 | 24. 99 |
| 4808 | 4809 | 871 – 893 | AD-60556.1 | CfsasGfaAfaGfaG fUfGfuCfuCfaUfc UfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAf (Ggn)AfcacUfcU fuUfcUfgsgsu | 21.43 | 4.71 | 61.90 | 5.6 4 |
| 4810 | 4811 | 871 – 893 | AD-60561.1 | CfsasGfaAfaGfaG fUfGfuCfuCfaUfc UfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAf g(Agn)cacUfcUf uUfcUfgsgsu | 28.25 | 6.41 | 71.84 | 27. 01 |
| 4812 | 4813 | 871 – 893 | AD-60566.1 | CfsasGfaAfaGfaG fUfGfuCfuCfaUfc UfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAf gAf(Cgn)acUfcU fuUfcUfgsgsu | 27.57 | 4.87 | 67.91 | 18. 28 |
| 4814 | 4815 | 871 – 893 | AD-60570.1 | CfsasGfaAfaGfaG fUfGfuCfuCfaUfc UfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAf gAfc(Agn)cUfcU fuUfcUfgsgsu | 24.11 | 0.04 | 58.75 | 21. 02 |
| 4816 | 4817 | 871 – 893 | AD-60583.1 | CfsasGfaAfaGfaG fUfGfuCfuCfaUfc Ufu(Agn)L96 | asAfsgAfaGfaUf gAfgacAfcUfcUf uUfcsusg | 15.32 | 4.78 | 42.01 | 9.5 1 |
| 4818 | 4819 | 871 – 893 | AD-60585.1 | CfsasGfaAfaGfaG fUfGfuCfuCfaUfc Uf(Tgn)AfL96 | asAfsgAfaGfaUf gAfgacAfcUfcUf uUfcsusg | 21.15 | 4.14 | 49.54 | 13. 34 |
| 4820 | 4821 | 871 – 893 | AD-60587.1 | CfsasGfaAfaGfaG fUfGfuCfuCfaUfc (Tgn)uAfL96 | asAfsgAfaGfaUf gAfgacAfcUfcUf uUfcsusg | 14.66 | 1.73 | 41.47 | 13. 20 |
| 4822 | 4823 | 871 – 893 | AD-60589.1 | CfsasGfaAfaGfaG fUfGfuCfuCfaUf( Cgn)UfuAfL96 | asAfsgAfaGfaUf gAfgacAfcUfcUf uUfcsusg | 20.77 | 5.12 | 43.97 | 15. 63 |
| 4824 | 4825 | 871 – 893 | AD-60591.1 | CfsasGfaAfaGfaG fUfGfuCfuCfa(Tg n)cUfuAfL96 | asAfsgAfaGfaUf gAfgacAfcUfcUf uUfcsusg | 13.66 | 0.05 | 36.42 | 16. 94 |
| 4826 | 4827 | 871 – 893 | AD-60592.1 | CfsasGfaAfaGfaG fUfGfuCfuCf(Agn )UfcUfuAfL96 | asAfsgAfaGfaUf gAfgacAfcUfcUf uUfcsusg | 13.35 | 4.11 | 35.43 | 11. 36 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4828 | 4829 | 871 – 893 | AD-60593.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfu(Cgn)aUfcUfuAfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 15.13 | 0.28 | 39.99 | 19.39 |
| 4830 | 4831 | 871 – 893 | AD-60582.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCf(Tgn)CfaUfcUfuAfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 19.56 | 8.17 | 51.59 | 1.11 |
| 4832 | 4833 | 871 – 893 | AD-60584.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfu(Cgn)uCfaUfcUfuAfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 23.36 | 6.63 | 58.79 | 10.35 |
| 4834 | 4835 | 871 – 893 | AD-60586.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGf(Tgn)CfuCfaUfcUfuAfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 27.78 | 2.20 | 76.86 | 6.81 |
| 4836 | 4837 | 871 – 893 | AD-60588.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUf(Ggn)uCfuCfaUfcUfuAfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 105.27 | 14.25 | 99.26 | 19.62 |
| 4838 | 4839 | 871 – 893 | AD-60590.1 | CfsasGfaAfaGfaGf(Tgn)GfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 28.74 | 1.66 | 81.88 | 22.04 |
| 4840 | 4841 | 871 – 893 | AD-60558.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfc(Tgn)uAfL96 | usAfs(Agn)GfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 22.74 | 14.85 | 60.42 | 19.38 |
| 4842 | 4843 | 871 – 893 | n/a | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUf(Cgn)UfuAfL96 | usAfsa(Ggn)aUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4844 | 4845 | 871 – 893 | AD-60568.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96 | usAfsaGf(Agn)aUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 86.66 | 21.93 | 110.05 | 16.44 |
| 4846 | 4847 | 871 – 893 | AD-60572.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96 | usAfsaGfa(Tgn)gAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 22.37 | 4.86 | 71.24 | 22.19 |
| 4848 | 4849 | 871 – 893 | AD-60539.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfu(Cgn)aUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUf(Ggn)AfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 43.35 | 14.53 | 104.44 | 2.51 |
| 4850 | 4851 | 871 – 893 | AD-60544.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCf(Tgn)CfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfg(Agn)gAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 25.85 | 1.18 | 69.98 | 5.86 |
| 4852 | 4853 | 871 – 893 | AD-60549.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfu(Cgn)uCfa | usAfsaGfaUfgAf(Ggn)AfcacUfcU | 29.40 | 4.62 | 72.98 | 20.16 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | UfcUfuAfL96 | fuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4854 | 4855 | 871 – 893 | AD-60554.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGf(Tgn)CfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfg(Agn)cacUfcUfuUfcUfgsgsu | 33.74 | 0.45 | 75.36 | 19.39 |
| 4856 | 4857 | 871 – 893 | n/a | CfsasGfaAfaGfaGfUf(Ggn)uCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAf(Cgn)acUfcUfuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4858 | 4859 | 871 – 893 | AD-60564.1 | CfsasGfaAfaGfaGf(Tgn)GfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfc(Agn)cUfcUfuUfcUfgsgsu | 27.77 | 10.34 | 77.01 | 11.51 |
| 4860 | 4861 | 871 – 893 | AD-60569.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfsL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 20.34 | 5.29 | 59.40 | 19.74 |
| 4862 | 4863 | 871 – 893 | AD-60573.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfscUfsuAfsL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 20.07 | 3.83 | 60.80 | 14.93 |
| 4864 | 4865 | 871 – 893 | AD-60540.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfsL96 | usAfsaGfaUfsgAfgAfcacUfcUfsuUfscUfgsgsu | 24.36 | 0.56 | 75.75 | 14.97 |
| 4866 | 4867 | 871 – 893 | n/a | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfscUfsuAfsL96 | usAfsaGfaUfsgAfgAfcacUfcUfsuUfscUfgsgsu | | | | |

En el control in vitro para el que los resultados se muestran en la tabla de abajo, el siARNs que proporcionó la mayor supresión de mARN de ALAS1 (más del 80% de supresión, de modo que quedó menos del 20% de mARN) a 10 nM de concentración incluía AD–60501, AD–60592, AD–60591, AD–60513, AD–60507, AD–60587, AD–60519, AD–60593, AD–60583, AD–60524, AD–60489, AD–60495, AD–60506 y AD–60582.

En el control in vitro para el que los resultados se muestran en la tabla de abajo, el siARNs que proporcionó la mayor supresión de mARN de ALAS1 (más del 30% de supresión, de modo tal que quedó menos del 70% de mARN) a 0,1 nM de concentración incluía AD–60592, AD–60591, AD–60593, AD–60587, AD–60583, AD–60589, AD–60501, AD–60507, AD–60585, AD–60489, AD–60513, AD–60582, AD–60519, AD–60541, AD–60570, AD–60584, AD–60569, AD–60558, AD–60573, AD–60556, AD–60495, AD–60523, AD–60566 y AD–60544.

Como se muestra en la tabla de abajo, el ensayo de otros siARNs reveló que los siguientes dúplex proporcionaban más del 80% de supresión a una concentración de 10 nM: AD–60489, AD–60495, AD–60501, AD–60507, AD–60513, AD–60519, AD–60583, AD–60591, AD–60592 y AD–60593 y los siguientes dúplex proporcionaban más del 30% de supresión a una concentración de 0,1 nM: AD–60489, AD–60495, AD–60501, AD–60507, AD–60513, AD–60519, AD–60583, AD–60591, AD–60592 y AD–60593.

**Tabla 33: Secuencias y resultados de control in vitro para AD–60489 y derivado de AD–60489 siARNs**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Sitios blanco de sec anti–sentido en NM_000688.4 | Nombre del dúplex | Secuencia con sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (AS) (5’–3’) | Prom 10 nM | SD 10 nM | Prom 0.1 nM | SD 0.1 nM |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4868 | 4869 | 871 – 893 | AD–60489.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 17.0 | 0.2 | 50.7 | 5.1 |
| 4870 | 4871 | 871 – 893 | AD–60495.1 | CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 17.1 | 5.9 | 63.6 | 18.6 |
| 4872 | 4873 | 871 – 893 | AD–60501.1 | CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu | 11.9 | 0.7 | 45.2 | 8.9 |
| 4874 | 4875 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu | | | | |
| 4876 | 4877 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | | | | |
| 4878 | 4879 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | | | | |
| 4880 | 4881 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu | | | | |
| 4882 | 4883 | 871 – 893 | AD–60507.1 | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu | 14.6 | 7.8 | 48.5 | 19.6 |
| 4884 | 4885 | 871 – 893 | | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4886 | 4887 | 871 – 893 | | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4888 | 4889 | 871 – 893 | | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | | | | |
| 4890 | 4891 | 871 – 893 | | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | | | | |
| 4892 | 4893 | 871 – 893 | | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu | | | | |
| 4894 | 4895 | 871 – 893 | AD–60513.1 | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu | 14.4 | 2.4 | 51.0 | 7.0 |
| 4896 | 4897 | 871 – 893 | | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4898 | 4899 | 871 – 893 | | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu | | | | |
| 4900 | 4901 | 871 – 893 | | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | | | | |
| 4902 | 4903 | 871 – 893 | | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | | | | |
| 4904 | 4905 | 871 – 893 | | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu | | | | |
| 4906 | 4907 | 871 – 893 | AD–60519.1 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu | 14.7 | 4.9 | 51.7 | 7.7 |
| 4908 | 4909 | 871 – 893 | | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4910 | 4911 | 871 – 893 | | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu | | | | |
| 4912 | 4913 | 871 – 893 | | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcug | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | sgsu | | | | |
| 4914 | 4915 | 871 – 893 | | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | | | | |
| 4916 | 4917 | 871 – 893 | | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu | | | | |
| 4918 | 4919 | 871 – 893 | AD-60499.1 | csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | 35.9 | 13.8 | 77.5 | 6.7 |
| 4920 | 4921 | 871 – 893 | | csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4922 | 4923 | 871 – 893 | | csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4924 | 4925 | 871 – 893 | | csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu | | | | |
| 4926 | 4927 | 871 – 893 | | csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | | | | |
| 4928 | 4929 | 871 – 893 | | csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu | | | | |
| 4930 | 4931 | 871 – 893 | | csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4932 | 4933 | 871 – 893 | | csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4934 | 4935 | 871 – 893 | | csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu | | | | |
| 4936 | 4937 | 871 – 893 | | csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | | | | |
| 4938 | 4939 | 871 – 893 | | csasgaaaGfAfGfuguc | usAfsaGfadTgAfgA | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | uca(Tgn)cuuaL96 | fcAfcdTcuudTcugsgsu | | | | |
| 4940 | 4941 | 871 – 893 | | csasgaaaGfAfGfuguccuca(Tgn)cuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu | | | | |
| 4942 | 4943 | 871 – 893 | AD-60583.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfu(Agn)L96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 15.3 | 4.8 | 42.0 | 9.5 |
| 4944 | 4945 | 871 – 893 | AD-60591.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 13.7 | 0.0 | 36.4 | 16.9 |
| 4946 | 4947 | 871 – 893 | AD-60592.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 13.4 | 4.1 | 35.4 | 11.4 |
| 4948 | 4949 | 871 – 893 | AD-60593.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfu(Cgn)aUfcUfuAfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 15.1 | 0.3 | 40.0 | 19.4 |
| 4950 | 4951 | 871 – 893 | AD-60489.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 17.0 | 0.2 | 50.7 | 5.1 |
| 4952 | 4953 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4954 | 4955 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4956 | 4957 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4958 | 4959 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfscUfsuAfsL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4960 | 4961 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfscusuAfsL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4962 | 4963 | 871 – 893 | AD-60591.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 13.7 | 0.0 | 36.4 | 16.9 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4964 | 4965 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | | | | |
| 4966 | 4967 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4968 | 4969 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4970 | 4971 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)scUfsuAfsL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4972 | 4973 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)scsuuAfsL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4974 | 4975 | 871 – 893 | AD-60592.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 13.4 | 4.1 | 35.4 | 11.4 |
| 4976 | 4977 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | | | | |
| 4978 | 4979 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4980 | 4981 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4982 | 4983 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4984 | 4985 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscusuAfsL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4986 | 4987 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfs(Agns)UfscUfsuAfsL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | | | | |
| 4988 | 4989 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfs(Agns)Ufs | usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUf | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | cusuAfsL96 | gsgsu | | | | |

**Tabla 34: Otras secuencias de derivado de AD–60489 siARNs**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Sitios blanco de secuencia antisentido en NM_000688.4 | Nombre del dúplex | Secuencia con sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (5’–3’) |
|---|---|---|---|---|---|
| 4990 | 4991 | 871 – 893 | AD–60489 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu |
| 4992 | 4993 | 871 – 893 | AD–60501.1 | CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu |
| 4994 | 4995 | 871 – 893 | AD–60900.1 | CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu |
| 4996 | 4997 | 871 – 893 | AD–60519.1 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu |
| 4998 | 4999 | 871 – 893 | AD–60905.1 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu |
| 5000 | 5001 | 871 – 893 | AD–60901.1 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu |
| 5002 | 5003 | 871 – 893 | AD–60495.2 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu |
| 5004 | 5005 | 871 – 893 | AD–60935.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu |

**Tabla 35: Otras secuencias y IC50s de AD-60489 y derivado de AD-60489 siARNs**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti-sentido) | Sitios blanco de sec anti-sentido en NM_000688.4 | Nombre del dúplex* | Secuencia con sentido (5'-3') | Secuencia antisentido (AS) (5'-3') | IC50 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5006 | 5007 | 871-893 | AD-60489.3 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 0.010 |
| 5008 | 5009 | 871-893 | AD-60495.2 | CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 0.254 |
| 5010 | 5011 | 871-893 | AD-60501.2 | CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu | 0.006 |
| 5012 | 5013 | 871-893 | AD-60898.1 | CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu | na |
| 5014 | 5015 | 871-893 | AD-60900.1 | CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | 0.151 |
| 5016 | 5017 | 871-893 | AD-60851.1 | CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | 0.033 |
| 5018 | 5019 | 871-893 | AD-60855.1 | CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu | 0.065 |
| 5020 | 5021 | 871-893 | AD-60507.2 | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu | 0.029 |
| 5022 | 5023 | 871-893 | AD-60902.1 | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 0.024 |
| 5024 | 5025 | 871-893 | AD-60904.1 | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu | na |
| 5026 | 5027 | 871-893 | AD-60894.1 | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | 0.011 |
| 5028 | 5029 | 871-893 | AD-60860.1 | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | 0.249 |
| 5030 | 5031 | 871-893 | AD-60864.1 | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu | 1.899 |
| 5032 | 5033 | 871-893 | AD-60513.2 | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu | 0.019 |
| 5034 | 5035 | 871-893 | AD-60896.1 | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 0.034 |
| 5036 | 5037 | 871-893 | AD-60899.1 | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu | na |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5038 | 5039 | 871–893 | AD-60868.1 | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | 0.249 |
| 5040 | 5041 | 871–893 | AD-60872.1 | CfsasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu | 0.014 |
| 5042 | 5043 | 871–893 | AD-60519.2 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu | 0.026 |
| 5044 | 5045 | 871–893 | AD-60901.1 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 0.080 |
| 5046 | 5047 | 871–893 | AD-60903.1 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu | na |
| 5048 | 5049 | 871–893 | AD-60905.1 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | 0.018 |
| 5050 | 5051 | 871–893 | AD-60876.1 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | 0.091 |
| 5052 | 5053 | 871–893 | AD-60880.1 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu | 0.131 |
| 5054 | 5055 | 871–893 | AD-60499.2 | csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | na |
| 5056 | 5057 | 871–893 | AD-60895.1 | csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | na |
| 5058 | 5059 | 871–893 | AD-60897.1 | csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu | na |
| 5060 | 5061 | 871–893 | AD-60526.2 | csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu | na |
| 5062 | 5063 | 871–893 | AD-60852.1 | csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | 4.970 |
| 5064 | 5065 | 871–893 | AD-60856.1 | csasgaaaGfAfGfugucucaucuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu | na |
| 5066 | 5067 | 871–893 | AD-60861.1 | csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 0.019 |
| 5068 | 5069 | 871–893 | AD-60865.1 | csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu | 0.061 |
| 5070 | 5071 | 871–893 | AD-60869.1 | csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96 | usAfsAfGfaugAfgAfcAfcucuuucugsgsu | na |
| 5072 | 5073 | 871–893 | AD-60873.1 | csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | 0.009 |
| 5074 | 5075 | 871–893 | AD-60877.1 | csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96 | usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu | 0.008 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5076 | 5077 | 871–893 | AD-60881.1 | csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcacdTcuudTcugsgsu | 0.025 |
| 5078 | 5079 | 871–893 | AD-60583.2 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfu(Agn)L96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 0.022 |
| 5080 | 5081 | 871–893 | AD-60591.3 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 0.031 |
| 5082 | 5083 | 871–893 | AD-60592.3 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 0.010 |
| 5084 | 5085 | 871–893 | AD-60593.2 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfu(Cgn)aUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 0.006 |
| 5086 | 5087 | 871–893 | AD-60489.4 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 0.011 |
| 5088 | 5089 | 871–893 | AD-60857.1 | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu | 0.019 |
| 5090 | 5091 | 871–893 | AD-60862.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | 0.012 |
| 5092 | 5093 | 871–893 | AD-60866.1 | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | 0.015 |
| 5094 | 5095 | 871–893 | AD-60870.1 | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfscUfsuAfsL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | 0.012 |
| 5096 | 5097 | 871–893 | AD-60874.1 | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfaUfscusuAfsL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | 0.003 |
| 5098 | 5099 | 871–893 | AD-60591.2 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 0.014 |
| 5100 | 5101 | 871–893 | AD-60878.1 | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 0.008 |
| 5102 | 5103 | 871–893 | AD-60882.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | 0.003 |
| 5104 | 5105 | 871–893 | AD-60853.1 | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)cUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | 0.007 |
| 5106 | 5107 | 871–893 | AD-60858.1 | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)scUfsuAfsL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | 0.013 |
| 5108 | 5109 | 871–893 | AD-60863.1 | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCfa(Tgn)scusuAfsL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu | 0.002 |
| 5110 | 5111 | 871–893 | AD-60592.2 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCf(Agn)UfcUfuAfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg | 0.013 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5112 | 5113 | 871–893 | AD-60867.1 | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfu CfuCf(Agn)UfcUfuAfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacA fcUfcUfuUfcsusg | 0.084 |
| 5114 | 5115 | 871–893 | AD-60871.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfu CfuCf(Agn)UfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacU fcdTuUfcUfgsgsu | 0.008 |
| 5116 | 5117 | 871–893 | AD-60875.1 | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfu CfuCf(Agn)UfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacU fcdTuUfcUfgsgsu | 0.004 |
| 5118 | 5119 | 871–893 | AD-60879.1 | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfu CfuCf(Agn)UfscUfsuAfs L96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacU fcdTuUfcUfgsgsu | 0.001 |
| 5120 | 5121 | 871–893 | AD-60883.1 | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfu CfuCf(Agn)UfscusuAfsL 96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcac UfcdTuUfcUfgsgsu | 0.004 |
| 5122 | 5123 | 871–893 | AD-60854.1 | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfu CfuCfs(Agns)UfscUfsuA fsL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacU fcdTuUfcUfgsgsu | 0.002 |
| 5124 | 5125 | 871–893 | AD-60859.1 | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfu CfuCfs(Agns)UfscusuAf sL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcac UfcdTuUfcUfgsgsu | 0.002 |

Como se muestra en la tabla anterior, una cantidad de dúplex mostró eficacia en la supresión de mARN de ALAS1. Los siguientes dúplex tenían una IC50 de menos de 0,01 nM: AD–60879, AD–60859, AD–60863, AD–60854, AD–60882, AD–60874, AD–60883, AD–60875, AD–60501, AD–60593, AD–60853, AD–60877, AD–60878, AD–60871 y AD–60873. Los siguientes dúplex tenían una IC50 de menos de 0,02 nM: AD–60879, AD–60859, AD–60863, AD–60854, AD–60882, AD–60874 , AD–60883, AD–60875, AD–60501, AD–60593, AD–60853, AD–60877, AD–60878, AD–60871, AD–60873, AD–60489, AD–60592, AD–60894, AD–60489, AD–60870, AD–60862, AD–60858, AD–60592, AD–60591, AD–60872, AD–60866, AD–60905, AD–60857, AD–60513 y AD–60861. Los siguientes dúplex tenían una IC50 de menos de 0,05 nM: AD–60879, AD–60859, AD–60863, AD–60854, AD–60882, AD–60874 , AD–60883, AD–60875, AD–60501, AD–60593, AD–60853, AD–60877, AD–60878, AD–60871, AD–60873, AD–60489, AD–60592, AD–60894, AD–60489, AD–60870, AD–60862, AD–60858, AD–60592, AD–60591, AD–60872, AD–60866, AD–60905, AD–60857, AD–60513, AD–60861, AD–60583.2, AD–60902.1, AD–60881.1, AD–60519.2, AD–60507.2, AD–60591.3, AD–60851.1, AD–60896.1 y AD–60537.2.

**Ejemplo 29: Estudios de relación de la actividad de la estructura in vivo de AD–60489**

Se generaron derivados de siARN progenitor AD–60489 y se controlaron in vivo en ratas.

Control in vivo 1 de derivados de AD–60489

Las secuencias de siARNs que se controlaron se proporcionan en la siguiente tabla.

**Tabla 36: Secuencias de dúplec de siARN de ALAS1**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Sitios blanco de secuencia antisentido en NM_000688.4 | Nombre del dúplex | Secuencia con sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (5’–3’) |
|---|---|---|---|---|---|
| 5126 | 5127 | 871 – 893 | AD–60489 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu |
| 5128 | 5129 | 871 – 893 | AD–60501.2 | CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu |
| 5130 | 5131 | 871 – 893 | AD–60519.2 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu |
| 5132 | 5133 | 871 – 893 | AD–60901.1 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu |
| 5134 | 5135 | 871 – 893 | AD–60495.2 | CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu |
| 5136 | 5137 | 871 – 893 | AD–60900.1 | CfsasGfaAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuAfL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu |
| 5138 | 5139 | 871 – 893 | AD–60935.1 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu |
| 5140 | 5141 | 871 – 893 | AD–60905.1 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu |

A las ratas se administró una dosis simple de 3 mg/kg de siARN. 5 días después de la administración de siARN, se realizaron mediciones de mARN de mARN de ALAS1 (rALAS1) de rata y mARN de GAPDH (rGAPDH) de rata usando ensayo de bADN y se determinaron los niveles tisulares de fármaco (siARN) usando qPCR.

Como se muestra en la FIG. 40 (top), siARNs de AD–60501, AD–60519, AD–60901, AD–60495, AD–60900 y AD–60935 mostraron mayor supresión de mARN de ALAS1 en comparación con AD–60489. Los siARNs de AD–60519, AD–60901, AD–60495 y AD–60935 lograron mayores niveles hepáticos que AD–60489 (ver la FIG. 40, parte de abajo). Así, la mayoría de los dúplex que proporcionaban mayor supresión de mARN de ALAS1 también lograron mayores niveles hepáticos.

Al menos para los dúplex AD–60489, AD–60519 y AD–60901, la eficacia se correlacionaba con los niveles hepáticos de siARN (ver la FIG. 41), de modo que un mayor nivel de siARN en el hígado estaba asociado con mayor supresión de mARN de ALAS1.

Control in vivo 2 de derivados de AD–60489

Las secuencias de siARNs que se controlaron se proporcionan en la siguiente tabla.

**Tabla 37: Secuencias de dúplex de siARN de ALAS1**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Sitios blanco de secuencia antisentido en NM_000688.4 | Nombre del dúplex | Secuencia con sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (5’–3’) |
|---|---|---|---|---|---|
| 5142 | 5143 | 871 – 893 | AD–60489 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu |
| 5144 | 5145 | 871 – 893 | AD–60879 | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu |
| 5146 | 5147 | 871 – 893 | AD–61190 | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 5148 | 5149 | 871 – 893 | AD–61191 | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu |
| 5150 | 5151 | 871 – 893 | AD–60877 | csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96 | usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu |
| 5152 | 5153 | 871 – 893 | AD–61192 | csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96 | usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu |
| 5154 | 5155 | 871 – 893 | AD–60865 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu |
| 5156 | 5157 | 871 – 893 | AD–60861 | csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuuaL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu |
| 5158 | 5159 | 871 – 893 | AD–60876 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu |
| 5160 | 5161 | 871 – 893 | AD–61193 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu |
| 5162 | 5163 | 871 – 893 | AD–60519 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu |

A las ratas se administró una dosis simple de 2,5 mg/kg de siARN. 5 días después de la administración de siARN, se realizaron mediciones de mARN de mARN de ALAS1 (rALAS1) de rata y mARN de GAPDH (rGAPDH) de rata usando ensayo de bADN.

Como se muestra en la FIG. 42, los siARNs AD–60879, AD–61190, AD–61191, AD–60865, AD–60861, AD–60876, AD–61193 y AD–60519 mostraban mayor supresión de mARN de ALAS1 en comparación con AD–60489.

**Ejemplo 30: Multidosis mejora la potencia**

Para investigar los efectos de la administración de múltiples dosis de siARN, a las ratas (n = 3 por grupo) se administró PBS o un siARN (AD–58632, AD–60925, AD–60419, AD–60445, AD–60892, AD–60489, AD–60519, o AD–60901) en una dosis de 2,5 mg/kg dos veces por semana durante 2 semanas. Los niveles de mARN de ALAS1 (rALAS1) de rata y mARN de GAPDH (rGAPDH) de rata se evaluaron usando ensayo de bADN.

**Tabla 38: Secuencias de dúplex de siARN de ALAS1**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Sitios blanco de secuencia antisentido en NM_000688.4 | Nombre del dúplex | Secuencia con sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (5’–3’) |
|---|---|---|---|---|---|
| 5164 | 5165 | 873 – 895 | AD–58632 | GfsasAfaGfaGfuGfUfCfuCfaUfcUfuCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgacAfcUfcUfuUfcsusg |
| 5166 | 5167 | 873 – 895 | AD–60925 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsGfAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |
| 5168 | 5169 | 873 – 895 | AD–60419 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg |
| 5170 | 5171 | 873 – 895 | AD–60445 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg |
| 5172 | 5173 | 873 – 895 | AD–60892 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsGfAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg |
| 5174 | 5175 | 871 – 893 | AD–60489 | CfsasGfaAfaGfaGfUfGfuCfuCfaUfcUfuAfL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu |
| 5176 | 5177 | 871 – 893 | AD–60519.2 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 5178 | 5179 | 871 – 893 | AD–60901.1 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu |

Como se muestra en la FIG. 43, el derivado AD–58632 de siARNs AD–60892, AD–60419, AD–60445 y AD–60925 mostró mayor supresión de mARN de ALAS1 en comparación con el AD–58632 progenitor. Además, el derivado de AD–60489 de siARNs AD–60519 y AD–60901 mostró mayor supresión de mARN de ALAS1 en comparación con el AD–60489 progenitor.

**Ejemplo 31: Estudios de multidosificación con AD–60519 y AD–60489**

Se investigó la eficacia terapéutica de AD–60519 en un modelo de rata AIP. El diseño experimental se muestra en la Figura. 44 (Parte Superior). Unas ratas fueron tratadas con PBS o ALAS1–GalNAc ARNsi con sea 2,5 mg/kg o 5 mg/kg dos veces por semana durante tres semanas. Se administró fenobarbital (Fenobarb) y un PBGD ARNsi en una formulación de AF11 LNP en los momentos indicados en la Figura 44 Un grupo de control recibió PBS y el PBGD ARNsi solamente, sin inducción por Fenobarbital. Se recolectó la orina en los días 18–19 del estudio.

Los resultados se muestran en la Figura 44 (parte inferior). La administración de fenobarbital y PBS indujo la expresión de ARNm de ALAS1 e incrementó los niveles de PBG y ALA en la orina (ver Figura 44), en comparación con PBS Solamente. El tratamiento con un total de seis dosis de 2,5 o 5 mg/kg de AD–60519 dos veces por semana suprimió los efectos inducidos por fenobarbital en el PBG presente en la

orina y de ALA presente en la orina (Figura 44). Estos resultados demuestran que el AD–60519 es eficaz en la supresión de ALA y PBG cuando se administran bajas dosis repetidas, de 2,5 mg/kg. En particular, el AD–60519 fue efectivo en la reducción de los incrementos de los niveles de PBG y de ALA en la orina, asociados con ataques agudos en el modelo rata AIP en la rata.

En otros estudios en los que se utilizó el mismo diseño experimental, pero en un modelo de ratón (ver diagrama esquemático en la parte superior de la Figura 44), se investigó la eficacia terapéutica de AD–60519 y AD–60489 en la supresión de los incrementos, inducidos por fenobarbital, del PBG y ALA en el suero. En el grupo de control de PBS ("solución salina"), la administración de fenobarbital aumentó los niveles de PBG y ALA en el suero (ver Figura 45), en comparación con PBS Solamente. El tratamiento con un total de seis dosis de 2,5 o de 5 mg/kg TD de AD–60519 o AD–60489 dos veces por semana suprimió los aumentos inducidos por fenobarbital en el PBG en el suero y en el ALA en el suero ALA (Figura 44). Estos resultados demuestran que tanto el AD–60519 como el AD–60489 son eficaces en la supresión de ALA y PBG cuando se administran bajas dosis repetidas de 2,5 mg/kg. En particular, el AD–60519 y el AD–60489 fueron eficaces en la reducción de los aumentos de los niveles séricos de PBG y ALA asociados con ataques agudos.

Por el hecho de que los tratamientos en este ejemplo se administraron antes de la inducción por fenobarbital, estos resultados indican que el AD–60519 y el AD–60489 tienen efectos profilácticos.

**Ejemplo 32: otras secuencias de ARNsi**

También se generaron las siguientes secuencias de ARNsi derivadas de AD–58632 (Tabla 39) y derivadas de AD–60489 (Tabla 40).

**Tabla 39: Secuencias de derivado de AD–58632**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Sitios blanco de secuencia antisentido en NM_000688.4 | Nombre del dúplex | Secuencia con sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (5’–3’) |
|---|---|---|---|---|---|
| 5180 | 5181 | 873 – 895 | AD–60802 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg |
| 5182 | 5183 | 873 – 895 | AD–60824 | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg |
| 5184 | 5185 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfAfGfuGfucucauc(Tgn)ucuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |
| 5186 | 5187 | 873 – 895 | AD–60843 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg |
| 5188 | 5189 | 873 – 895 | AD–60847 | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg |
| 5190 | 5191 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfAfGfuGfdTcucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |
| 5192 | 5193 | 873 – 895 | AD–60819 | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg |
| 5194 | 5195 | 873 – 895 | AD–60823 | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg |
| 5196 | 5197 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfuCfuCfaucuuCfuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |
| 5198 | 5199 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 5200 | 5201 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg |
| 5202 | 5203 | 873 – 895 | | GfsasAfaGfaGfuGfdTCfuCfaUfc(Tgn)uCfuUfL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |
| 5204 | 5205 | 873 – 895 | AD–60853 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg |
| 5206 | 5207 | 873 – 895 | AD–60839 | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg |
| 5208 | 5209 | 873 – 895 | | gsasaagaGfuGfuCfucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |
| 5210 | 5211 | 873 – 895 | | gsasaagaGfuGfdTCfucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgAfcAfcucuuucsusg |
| 5212 | 5213 | 873 – 895 | | gsasaagaGfuGfdTCfucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaugAfgacAfcucuuucsusg |
| 5214 | 5215 | 873 – 895 | | gsasaagaGfuGfdTCfucaucuucuuL96 | asAfsgAfaGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcsusg |

**Tabla 40: Secuencias de derivado de AD–60489**

| SEQ ID NO: (sentido) | SEQ ID NO: (anti–sentido) | Sitios blanco de secuencia antisentido en NM_000688.4 | Nombre del dúplex | Secuencia con sentido (5’–3’) | Secuencia antisentido (5’–3’) |
|---|---|---|---|---|---|
| 5216 | 5217 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96 | usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu |
| 5218 | 5219 | 871 – 893 | AD–60879 | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu |
| 5220 | 5221 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu |
| 5222 | 5223 | 871 – 893 | | CfsasGfaAfaGfaGfdTGfuCfuCf(Agn)UfscUfsuAfsL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu |
| 5224 | 5225 | 871 – 893 | AD–60877 | csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuaL96 | usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu |
| 5226 | 5227 | 871 – 893 | | csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuaL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu |
| 5228 | 5229 | 871 – 893 | AD–60865 | csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cu | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUf |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | uaL96 | cUfuUfcUfgsgsu |
| 5230 | 5231 | 871 – 893 | AD–60861 | csasgaaaGfAfGfugucuca(Tgn)cuaL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcUfuUfcUfgsgsu |
| 5232 | 5233 | 871 – 893 | AD–60876 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsaGfadTgAfgAfcAfcdTcuudTcugsgsu |
| 5234 | 5235 | 871 – 893 | | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsaGfaUfgAfgAfcacUfcdTuUfcUfgsgsu |
| 5236 | 5237 | 871 – 893 | AD–60519 | csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 | usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu |

**Ejemplo 33: Otros estudios de múltiples dosis con AD–60519**

Se investigó la eficacia terapéutica de AD–60519 en un modelo AIP de rata como el utilizado en el Ejemplo 31. El diseño experimental se muestra en la Figura 46 (Parte Superior). Unas ratas fueron tratadas con PBS o ALAS1–GalNAc ARNsi a 3 mg/kg, 1 mg/kg, o 0,3 mg/kg una vez por semana durante cuatro semanas (tratamiento en el día 0, día 7, día 14, día y 21). Se administraron fenobarbital (Fenobarb) y un PBGD ARNsi en una formulación AF11 LNP en los momentos indicados en la Figura 46. Un grupo de control recibió PBS y el PBGD ARNsi solamente, sin inducción por fenobarbital. Se recolectó la orina en el día 25 del estudio.

Los resultados se muestran en la Figura 46 (parte inferior) y en la Figura. 47. La administración de fenobarbital y de PBS indujo la expresión de ARNm de ALAS1 y elevó los niveles de PBG y ALA en la orina, en comparación con PBS Solamente. El tratamiento con un total de cuatro dosis de 3 mg/kg, 1 mg/kg, o 0,3 mg/kg de AD–60

519 una vez por semana suprimió los incrementos inducidos por el fenobarbital en los niveles de ALAS1 de rata ARNm en el hígado de una manera dependiente de la dosis (ver Figura 46). (Los niveles de ALAS1 de rata (rALAS1) ARNm en el hígado se expresaron en relación con los niveles de GAPDH de rata ARNm.) Los niveles de PBG en la orina y de ALA en la orina también mostraron efectos del tratamiento en función de la dosis.

Las dosis semanales repetidas de AD–60519 fueron eficaces en la supresión de la expresión de ARNm ALAS1 y en la reducción de los niveles elevados de ALA y PBG asociados con ataques agudos inducidos en un modelo de rata AIP. Estos efectos del tratamiento eran dependientes de la dosis. Estos resultados ilustran que el AD–60519 puede actuar profilácticamente cuando se dosifica antes de un ataque.

**Ejemplo 34: Efectos de múltiples dosis de conjugados ARNsi de ALAS1 GalNAc en primates no humanos**

Se investigaron los efectos de los conjugados ARNsi de ALAS1 GalNAc en la supresión de ARNm de ALAS1 en el hígado y en el ARNm de ALAS1 circulante en un estudio hecho con primates no humanos (NHP, non–human primate). Se utilizaron los conjugados GalNAc AD–58632, AD–60519, AD–61193, y AD–60819. El diseño del estudio se muestra en la Tabla 41 y en la Figura 48.

Tabla 41: Diseño del estudio con NHP

| Artículo de ensayo | Grp | N | Nivel de la dosis (mg/kg) | Concentración de la dosis (mg/mL) | Frecuencia de la dosis | Días de dosis | Volumen de la dosis (mL/kg) | Vía de la dosis |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AD–58632 | 1 | 3 | 2.5 | 1.25 | QDx5 WK1, BIW WK2–4 | 1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22, 25 | 2 | SC |
| AD–60519 | 2 | 3 | 1.25 | 0.625 | QDx5 WK1, BIW WK2–4 | | | |
| | 3 | 3 | 2.5 | 1.25 | QDx5 WK1, BIW WK2–4 | | | |
| | 4 | 3 | 2.5 | 1.25 | QDx5 WK1, QW WK2–4 | 1, 2, 3, 4, 5, 11, 18, 25 | | |
| | 5 | 3 | 5 | 2.5 | QDx5 WK1, QW WK2–4 | | | |
| AD–61193 | 6 | 3 | 2.5 | 1.25 | QDx5 WK1, BIW WK2–4 | 1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22, 25 | | |
| AD–60819 | 7 | 3 | 2.5 | 1.25 | QDx5 WK1, BIW WK2–4 | 1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22, 25 | | |

Cada grupo recibió múltiples dosis subcutáneas de un conjugado ARNsi de ALAS1 GalNAc con un volumen de dosis 2 mg/ml. El Grupo 1 (n = 3) recibió 2,5 mg/kg o 1,5 mg/ml de AD–58632 en los días 1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22, y 25. El Grupo 2 (n = 3) recibió 1,5 mg/kg 0,625 mg/ml de AD–60519 en los días 1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22, y 25. El Grupo 3 (n = 3) recibió 2,5 mg/kg o 1,25 mg/ml de AD–60519 en los días 1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22, y 25. El Grupo 4 (n = 3) recibió 2,5 mg/kg o 1,25 mg/ml de AD–60519 en los días 1, 2, 3, 4, 5, 11, 18, y 25. El Grupo 5 (n = 3) recibió 5 mg/kg o 2,5 mg/ml de AD–60519 en los días 1, 2, 3, 4, 5, 11, 18, y 25. El Grupo 6 (n = 3) recibió 2,5 mg/kg o 1,25 mg/ml de AD–61193 en los días 1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22, y 25. El Grupo 7 (n = 3) recibió 2,5 mg/kg o 1,25 mg/ml de AD–60819 en los días 1, 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22, y 25.

Las muestras de suero para el ensayo de detección del ARN extracelular circulante (cERD) (Ver Ejemplo 21) fueron recolectadas en los días –3, 7, 13, 21, 27, 39, 46, y 60 (en la Figura 48, la expresión “extracción de PD” indica los días en los que se recolectó el suero. El suero fue recolectado para una batería de química clínica en los días –3 y 6. La batería química clínica incluía la evaluacion de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), y fosfatasa alcalina (ALP; alkaline phosphatase). El silenciamiento de ARNm de ALAS1 se evaluó en el tejido de hígado obtenido a partir de una biopsia

tomada en el día 21 (ver Figura 48). La biopsia fue tomada después de una extracción de suero.

Supresión de los niveles de ARNm de ALAS1 en el hígado

Los niveles de ARNm de ALAS1 en el hígado en el día 21 del estudio se muestran en la Figura 49. Los resultados se muestran como un porcentaje del nivel medio observado en un grupo de control tratados con PBS. Los resultados se muestran como los valores promedio para cada grupo de tratamiento.

Estos resultados en la Figura 49 demuestran que en comparación con animales de control que recibieron el tratamiento con PBS, todas las condiciones de tratamiento fueron efectivas para suprimir los niveles de ARNm de ALAS1 en el hígado. Los tratamientos lograron el silenciamiento de ARNm en el intervalo de aproximadamente 20% a 80% (correspondiente a niveles de ARNm de ALAS1 en el intervalo de aproximadamente 80% a 20% de los niveles de control). Los animales de control que recibieron AD–58632 mostraron un silenciamiento de aproximadamente 20–50%, siendo el nivel promedio de silenciamiento de aproximadamente 40% (los niveles de ARNm de ALAS1 eran en promedio de aproximadamente el 60% de los niveles de control). Con la totalidad de las programaciones de dosificación empleadas, el AD–60519 fue sumamente efectivo en la supresión de los niveles de ARNm de ALAS1. Los animales individuales que recibieron AD–60519 mostraron un silenciamiento de entre aproximadamente 60% y 80% (los niveles de ARNm de ALAS1

fueron de aproximadamente 20% a 40% de los niveles de control). En promedio, los regimenes de tratamiento con AD–60519 lograron un silenciamiento de entre aproximadamente 65% y 75%. Como se divulga en la presente, el AD–60519 es un derivado de AD–60489. Resultados similares para el AD–60489 se describen en el Ejemplo 20 y se muestran en la Figura 30. Por otra parte, el AD–61193 (un derivado de AD–60489) y el AD–60819 (un derivado de AD–58632) también lograron un silenciamiento de más del 50%. Cabe observar que los niveles de silenciamiento informados en este ejemplo y en el Ejemplo 20 (por ejemplo, de aproximadamente 20% a 80%) se lograron aun en un estado “no inducido”, es decir, se prevé q en un estado inducido, por ejemplo cuando los niveles de ALAS1 están agudamente o crónicamente elevados (por ejemplo, en un paciente que tiene porfiria o que corre el riesgo de contraerla, por ejemplo, una porfiria hepática aguda, por ejemplo, AIP), niveles inferiores de silenciamiento, por ejemplo la reducción de niveles de ARNm de ALAS1 a niveles normales o de preataque, pueden ser suficientes para lograr una eficacia terapéutica.

Supresión de los niveles de ARNm de ALAS1 extracelular circulante

La FIG. 50 muestra los niveles circulantes de ALAS 1 ARNm extracelular (desviaciones media y estándar) en cada instante de tiempo a lo largo del estudio, cuando se obtuvieron las muestras de suero. Los resultados de ALAS1

ARNM extracelulares circulantes demuestran la eficacia del silenciamiento de ARNm después del tratamiento con múltiples dosis con cada uno de los ARNsi estudiados (AD60519, AD–61193, AD–60819, y AD–58632). En todos los grupos, se observó el mayor efecto en la supresión sobre el ARNm de ALAS1 circulante en el día 27, después de la dosis final de ARNsi en el día 25. En todos los grupos de tratamiento, durante las semanas después de haber cesado el tratamiento, los niveles de ARNm de ALAS1 aumentaron gradualmente y volvieron a la línea de base mediante la medición final en el día 60.

La supresión más pronunciada de ARNm de ALAS1 circulante (máximo silenciamiento de aproximadamente el 80%) se observó en el Grupo 3 (2,5 mg/kg de AD–60519 QDx5, BIWx3) y en el Grupo 5 (5 mg/kg de AD–60519, QDx5, QWx3). El Grupo 2 (1,25 mg/kg de AD–60519, QDx5, BIWx3), el Grupo 4 (2,5 mg/kg de AD–60519, QDx5, QWx3), el Grupo 7 (2,5 mg/kg de AD–60819, QDx5, BIWx3), y el Grupo 6 (2,5 mg/kg de AD–61193, QDx5, BIWx3) también mostraron una excelente supresión, con un máximo silenciamiento (día 27) de más del 50%. En el Grupo 1, también se logró un silenciamiento notable (de más del 30% en el día 27).

Estos resultados son compatibles con los resultados de ARNm de ALAS1 de hígado y confirman la potente actividad de AD–60519. Con bajos niveles, de 1,25 mg/kg, el AD–60519 proveyó un silenciamiento del 65–75%.

Correlación entre los niveles de ARNm de ALAS1 de hígado y circulante

La FIG. 27 muestra los niveles del ARNm de ALAS1 en el hígado (barras a la izquierda) y en el suero (barras a la derecha). Hay una buena correlación entre los niveles correlativos de ARNm de ALAS1 medidos en hígado y en el suero, lo que indica que estas mediciones proveen resultados constantes.

**Ejemplo 35: estudio de dosis individuales de AD–60519 y de AD–60589 mediante un ensayo de cERD con orina para evaluar la duración de la supresión de ARNm de ALAS1**

Se llevó a cabo un estudio de dosis única en ratas utilizando los conjugados el ARNsi de ALAS1 GalNAc AD–60489 y AD–60519. La eficacia de estos conjugados GalNAc en la inhibición de la expresión de ARNm ALAS1 se controló mediante evaluaciones de orina con un ensayo de detección de RNA extracelular circulante. El ensayo fue similar al ensayo utilizado en los Ejemplos 21 y 34, con la salvedad que se usaron muestras de orina. Las muestras de orina se liofilizaron para concentrarla. La orina liofilizada se resuspendió en 4 ml de dH2O y se agitó por vórtice. A continuación, la muestra se centrifugó a 4,000xg durante 10–20 minutos para pelletizar cualquier residuo. Las etapas restantes fueron similares a las descritas en el Ejemplo 21.

A unos grupos de ratas se les administró una dosis única de 10 mg/kg de AD–60489 o de AD–60519. Los niveles

normalizados de ARNm de ALAS1 en varios instantes de tiempo a lo largo del estudio se muestran en la Figura 51. El instante de tiempo indicado como "0 horas" es para la muestra de orina predosis de línea de base extraída justo antes de la administración del ARNm de ALAS1. Los resultados para los instantes de tiempo posteriores se expresan como una fracción de los niveles anteriores a la dosis.

Como puede observarse en los resultados mostrados en la Figura 51, el AD–60519 proveyó una mejor potencia en comparación con el AD–60489. En su máximo, la dosis única de AD–60519 proveyó una supresión de hasta aproximadamente el 80%, mientras que la supresión provista por AD–60489 era de aproximadamente el 60%. El efecto de una única dosis de 10 mg/kg de estos ARNsi de ALAS1 en la supresión de ARNm de ALAS1 duró aproximadamente 21 días. Estos resultados demuestran la validez del ensayo de cERD con orina para el seguimiento de los niveles de ARNm ALAS1.

**Ejemplo 36: efectos farmacológicos de AD–60519 en primates no humanos**

Se llevó a cabo otro estudio de los efectos del conjugado ARNsi de ALAS1 GalNAc AD–60519 en un primate no humano. El estudio investigó la dosificación señala versus bisemanal, uso de una dosis de carga vs sin dosis de carga, y el aspecto cinético del silenciamiento de ARNm de ALAS1 después de una dosis única. El diseño del estudio se muestra en la Tabla 42 y en la Figura 52.

Tabla 42: Diseño del estudio farmacológico para el estudio con AD–60519

| **Grupo #** | **N** | **Nivel de dosis (mg/kg)** | **Frecuencia de la administración de la dosis** | **Necesidades de material (mg)*** | **Volumen de la dosis (mL/kg)** | **Días de administración de las dosis** | **Concentración de la dosis (mg/mL)** | **Vía de la administración** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 3 | 2.5 | QWx8Wks | 210 | 0.125 | 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 | 20 | SC |
| 2 | 3 | 5 | QWx8Wks | 420 | 0.25 | | | |
| 3 | 3 | Carga–QDx3 a 5mg/kg, maint–5mg/kg | Carga D1–D3, QWx7Wks | 525 | 0.25/25 | | | |
| 4 | 3 | Carga–QDx3 a 5mg/kg, maint–2,5mg/kg | Carga D1–D3, QWx7Wks | 270 | 0.25/0.125 | | | |
| 5 | 3 | 5 | BIWx8Wks | 924 | 0.25 | 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 25, 29, 32, 36, 39, 43, | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 46, 50, 53 | | |
| 6 | 3 | 1 | Dosis única | 12 | 0.05 | 1 | | |
| 7 | 3 | 10 | Dosis única | 116 | 0.5 | 1 | | |

Cada grupo recibió una o más dosis subcutáneas de AD–60519 como provisto en la Tabla 42. El Grupo 1 (n = 3) recibió 2,5 mg/kg con un volumen de dosis de 0,125 ml/kg una vez por semana durante 8 semanas (las dosis fueron administrados en los días de dosis 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, y 50). El Grupo 2 (n = 3) recibió 5 mg/kg con un volumen de dosis de 0,25 mg/ml una vez por semana durante 8 semanas (las dosis fueron administradas en los días de dosis 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, y 50). El Grupo 3 (n=3) recibió una dosis de carga de 5 mg/kg con un volumen de dosis de 0,25 ml/kg una vez por día durante tres días seguido por una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg con un volumen de dosis de 0,25 ml/kg una vez por semana durante 7 semanas (las dosis fueron administradas en los días 1, 2, 3, 8, 15, 22, 29, 36, 43, y 50). El Grupo 4 (n = 3) recibió una dosis de carga de 5 mg/kg con un volumen de dosis de 0.25 ml/kg una vez por día durante tres días seguido por una dosis de mantenimiento de 2,5 mg/kg con un volumen de dosis de 0,125 ml/kg una vez por semana durante 7 semanas (las dosis fueron administradas en los días 1, 2, 3, 8, 15, 22, 29, 36, 43, y 50). El Grupo 5 (n = 3) recibió 5 mg/kg

con un volumen de dosis de 0,25 ml/kg dos veces por semana durante 8 semanas (las dosis fueron administradas en los días de dosis 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25, 29, 32, 36, 39, 43, 46, 50, y 53). El Grupo 6 (n=3) recibió una única dosis de 1 mg/kg con un volumen de dosis de 0,05 ml/kg en el día 1. El Grupo 7 (n = 3) recibió una única dosis de 10 mg/kg con un volumen de dosis de 0,5 ml/kg en el día 1.

Se recolectaron muestras de suero (listadas como "extracciones de PD” en la Figura 52), muestras de plasma (listadas como "extracciones de PK” en la Figura 52) y muestras de orina, como se indica en la Figura 52 y en la Tabla 43. Las muestras de orina y de suero fueron sometidas al ensayo cERD. Todas las muestras de sangre y de orina recolectadas en el día de una biopsia de hígado se recolectaron antes de la biopsia de hígado.

Tabla 43: Programa de recolección de muestras

| **Suero para la detección de ARNm** | | **Biopsia de hígado** | | **Orina para la detección de ARNM exploratoria** ** | | **Plasma para PK** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gps 1–4 | Día –3, y Días 5, 10, 17, 24, 31, 38, 45, 52, 57, 64, 78, 92 | Grupos 1–5 | Día 24* | Gps 1–5 | Día –3, y Días 24*, | | Día –3, y |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gps 5 | Día –3, y Días 3, 10, 17, 24, 31, 38, 45, 52, 60, 67, 81, 95 | Grupos 6–7 | Día 4* | | 52 | Gp7 | Día 1 a 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 horas y Días 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 15, 22, 29, 36 |
| Gps 6–7 | Día –3, y Días 2, 4, 6, 9, 15, 22, 29, 36 | | | Gps 6–7 | Día –3, y Días 4*, 36 | | |

*Todas las muestras de sangre y orina fueron recolectadas antes de la biopsia de hígado

**Primera recolección de la orina de la mañana

Los resultados de ARNm de ALAS1 de hígado se muestran en la Figura 53. Se obtuvo una supresión significativa de ARNm de ALAS1 bajo todas las condiciones de estudio. Se obtuvo un silenciamiento de hasta el 75–80% de ALAS1 a través de regímenes de dosis múltiples con AD–60519. A los tres días después de una única dosis, se obtuvo un silenciamiento de aproximadamente el 15% con una dosis única de 1 mg/kg, y un silenciamiento de aproximadamente el 70% se logró con una única dosis de 10 mg/kg (véase la Figura 53). La comparación de los datos de los Grupos 1 y 7 revela una ligera diferencia en la cinética después de una única dosis (en el Grupo 7) versus dosis múltiples (Grupo 1) de la misma cantidad acumulada (30 mg administrados), evaluado a los 3 días después de la dosis en el Grupo 7 y a los dos días después de la cuarta dosis en el Grupo 1. En particular, se obtuvo un mayor silenciamiento después de una única dosis (silenciamiento de aproximadamente el 70% en promedio en el Grupo 7 versus el silenciamiento de aproximadamente el 45% en promedio en el Grupo 1). Ver Figura 54. Este tipo de resultado también se observó en estudios con ratas.

Los resultados de ARNm de ALAS1 en el suero hasta el día 22 se muestran en la Figura 54. La correlación entre ARNm de ALAS1 de hígado, de ARNm de ALAS1 en el suero, y ARNm de ALAS1 en el plasma, se muestra en la Figura 55.

Estos resultados demuestran una buena correlación entre los niveles de ARNm en hígado, suero, y de ALA en la

orina. Los resultados también proveen una mayor evidencia que demuestra una potente actividad de AD–60519. El silenciamiento de 55–75% se observó en todos los niveles de dosis en todos los regímenes de dosificación de dosis múltiples. La administración de dosis de carga (una vez por día durante 3 días, como en Grupos 3 y 4) dio lugar a un regulación un poco más rápida de ARNm de ALAS1. Los grupos que recibieron dosis semanalmente (Grupos 1 y 2) o cada dos semanas (grupo 5) mostraron finalmente niveles comparables de supresión de ARNm de ALAS1, lo que indica que la acumulación a lo largo del tiempo provee un knockdown suficiente.

Los resultados que muestran la cinética del silenciamiento de ARNm de ALAS1 después de una dosis única se muestran en la Figura 54 (parte inferior). En el Grupo de 1 mg/kg, se observó una supresión de aproximadamente el 20% en el día 6. En el grupo de los 10 mg/kg grupo, hubo una reducción rápida, de aproximadamente el 70%, del ARNm de ALAS1 al día 4, con una recuperación dentro del 20% de la línea de base en el día 22 (21 días posadministración de la dosis). Los niveles séricos de ARNm de ALAS1 volvieron a la línea de base después de aproximadamente 2 semanas o 4 semanas con una dosis simple de 1 mg/kg o 10 mg/kg, respectivamente.

El curso de tiempo completo de ARNm de ALAS sérico de hasta 8 semanas después de la administración de AD–60519 se muestra en la FIG. 56. Todo los grupos alcanzaron un máximo

del 80% de supresión de ARNm de ALAS1 después de 5 a 8 semanas de dosificación de ALN–AS1. Los grupos con tres dosis diarias en la semana 1 (QDx3) tenían un inicio más rápido de la supresión de ARNm de ALAS1 que aquellos sólo con una dosis de una vez en la primera semana (QWx8). Todos los animales volvieron a los niveles de ALAS1 de línea de base, aproximadamente 30–40 días después de la última dosis.

**Ejemplo 37: Producción de un producto de fármaco de siARN**

ALN–60519 (FIG. 57) es un oligonucleótido bicatenario químicamente sintetizado ligado covalentemente a un ligando que contiene tres residuos de N–acetilgalactosamina (GalNAc). Todos los nucleótidos están modificados con 2’–OMe o 2’–F y se conectan a través de ligaciones de 3’–5’ fosfodiéser, formando así la estructura de azúcar–fosfato del oligonucleótido. La cadena con sentido y la cadena antisentido contienen 21 y 23 nucleótidos, respectivamente. El extremo 3’ de la cadena con sentido se conjuga con el resto triantenario de GalNAc (mencionado con L96) a través de una ligación de fosfodiéster. La cadena antisentido contiene cuatro ligaciones de fosforotioato – dos en el extremo 3’ y dos en el extremo 5’. La cadena con sentido contiene dos ligaciones de fosforotioato en el extremo 5’. Los 21 nucleótidos de la cadena con sentido hidridan con los 21 nucleótidos complementarios de la cadena antisentido, formando así 21 pares de bases de nucleótidos y una saliente de dos bases en el extremo 3’ de la cadena

antisentido. Las dos cadenas simples, la cadena con sentido y la cadena antisentido, se sintetizaron por síntesis de oligonucleótidos convencionales en base sólida, empleando química estándar de fosforamidita con el grupo 5’–hidroxilo protegido como dimetoxitrifenilmetil (DMT) éter. Cada cadena se ensambló desde el término 3’ al término 5’ por adición secuencial de fosforamiditas de nucleósidos protegidas.

AD–60519, también mencionado en la presente como ALN–60519, se formuló como una solución para inyección para uso subcutáneo, mencionado en la presente como ALN–AS1. ALN–60519 se disolvió en agua para inyección (WFI) y el pH se ajustó (blanco 7.0). La concentración de ALN–60519 se determinó y se ajustó por adición de WFI. La solución con una concentración final de aproximadamente 200 mg/mL luego se filtró de forma esterilizada y se envasó en viales de vidrio de tipo I de 2 mL. Un volumen de llenado de aproximadamente 0,55 mL se eligió para permitir la extracción completa de 0,5 mL del producto farmacológico.

**Ejemplo 38: Medición de niveles en suero u orina de ARNm de ALAS1 en pacientes con AIP o voluntarios sanos usando el método cERD**

Estudios farmacológicos en primates no humanos con ALN–AS1 indicaron que el método de detección de ARN extracelular circulante (cERD) para medir el ARNm de ALAS1 en suero o en orina era robusto y reproducible. El ensayo de cERD también se usó para medir los niveles de ARNm de

ALAS1 en suero y orina de pacientes con AIP y voluntarios sanos. Los niveles séricos de ARNm de ALAS1 se incrementaban en general en pacientes con AIP respecto con voluntarios sanos, consistentes con el papel que juega ALAS1 en la inducción en la patofisiología de la enfermedad (FIG. 58). De modo importante, los niveles de ALAS1 en suero y en orina en el mismo paciente se correlacionaban entre sí. En dos pacientes que tenían recolecciones repetidas de orina y suero, el nivel de ARNm de ALAS1 era consistente en el tiempo. Colectivamente, estos datos indican que ARNm de ALAS1 se puede medir en muestras de suero y de orina de sujetos humanos que incluyen pacientes con AIP, y el método de cERD es de utilidad para rastrear la actividad farmacodinámica de ALN–AS1.

**Ejemplo 39: estudios clínicos de ejemplo**

Un estudio humano se puede llevar a cabo para determinar la seguridad y la tolerabilidad de ALN–AS1 cuando se administra como una dosis única y múltiples dosis en pacientes con AIP que son excretores muy asintomáticos (ASHE) (pacientes que tienen elevados niveles de ALA y/or PBG, tal como se describe en la presente) o pacientes con AIP que tienen ataques recurrentes.

Los objetos secundarios incluyen la caracterización de plasma y orina PK para ALN–AS1 así como evaluación posdosis del impacto de ALN–AS1 tanto sobre los niveles en plasma como en orina de ALA y PBG. El ensayo de cERD que mide ARNm

en exosomas se usa para medir la 5–aminolevulinato sintasa (ARNm de ALAS1) en suero (plasma) y en orina.

En los excretores muy asintomáticos, ALN–AS1 se administra en simples dosis, por ejemplo, a 0,1, 0,35, 1,0 ó 2,5 mg/kg, o en dosis repetidas semanalmente, por ejemplo, de 1 y 2,5 mg/kg, durante varias semanas (por ejemplo, 4 semanas). En comparación, se administra un tratamiento de control (por ejemplo, placebo). Se evalúan la seguridad, la farmacocinética y los efectos sobre la droga en los niveles de ALA y PBG. Una dosis de ALN–AS1 que reduce ALA y PBG dentro del rango de referencia normal (por ejemplo, una dosis que normaliza ALA y/o PBG a niveles por debajo de 2x del valor de referencia superior) se puede seleccionar para posteriores estudios, por ejemplo, en pacientes con AIP.

En los pacientes con AIP, la velocidad de ataque y los síntomas de la línea de base se evalúan durante un período de corrida predosis (por ejemplo, de 12 semanas). A los pacientes se administra ALN–AS1, por ejemplo, en una dosis de 1–2,5 mg/kg semanales. Se evalúan la seguridad, la farmacocinética y los efectos del fármaco sobre los niveles de ALA y PBG. Además, se controlan los cambios en el número de ataque, el uso de hemo, el uso de la medicación contra el dolor y la hospitalización.

**EQUIVALENTES**

Los expertos en el arte reconocerán, o serán capaces de determinar, usando sólo la experimentación de rutina,

muchos equivalentes de las formas de realización específicas de la invención descriptas en la presente. Tales equivalentes estarán comprendidos por las siguientes reivindicaciones.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.