REPUBLICA DE COLOMBIA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-109690- -00000-0000
Fecha: 2014-05-21 15:45:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evè: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 17 18

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No. _____

Contiene los documentos relativos a la solicitud de Patente de:

Título: AGENTES DE iARN, COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS PARA TRATAR ENFERMEDADES ASOCIADAS CON TRANSTIRETINA (TTR)

Solicitante: ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

De CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS, EE.UU.

Apoderado: MAURICIO JARAMILLO C.

Bogotá, D.C., Mayo de 2014

WF- 7399

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-109690- -00000-0000
Fecha: 2014-05-21 15:45:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 17 18

) de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	**TIPO DE SOLICITUD**	X Patente de invención X Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/US2012/065691	**Fecha**	16/11/2012
Publicación Internacional No.	WO2013075035	**Fecha**	23/05/2013

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

AGENTES DE iARN, COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS PARA TRATAR ENFERMEDADES ASOCIADAS CON TRANSTIRETINA (TTR)

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

C07H 21/00 (2006.01), A61K 31/7088 (2006.01), C12N 15/113 (2010.01)

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.			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	300 Third Street, 3rd Floor	No. TELÉFONO	
CIUDAD	Cambridge	CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO	Massachusetts	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Estados Unidos de América
PAÍS DE RESIDENCIA	Estados Unidos de América		

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

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. RAJEEV	1. Kallanthottathil, G.	1. India
2. ZIMMERMANN	2. Tracy	2. Estados Unidos de América
3. MANOHARAN	3. Muthiah	3. Estados Unidos de América
4. MAIER	4. Martin	4. Alemania
5. KUCHIMANCHI	5. Satyanarayana	5. Estados Unidos de América
6. CHARISSE	6. Klaus	6. Alemania

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Estados Unidos de América	1. Massachusetts	1. Cambridge	1. 300 Third Street, 3rd Floor
2. Estados Unidos de América	2. Massachusetts	2. Cambridge	2. 300 Third Street, 3rd Floor
3. Estados Unidos de América	3. Massachusetts	3. Cambridge	3. 300 Third Street, 3rd Floor
4. Estados Unidos de América	4. Massachusetts	4. Cambridge	4. 300 Third Street, 3rd Floor
5. Estados Unidos de América	5. Massachusetts	5. Cambridge	5. 300 Third Street, 3rd Floor
6. Estados Unidos de América	6. Massachusetts	6. Cambridge	6. 300 Third Street, 3rd Floor

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

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

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
CIUDAD	Bogotá D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	jbenoit@gpzlegal.com
PAÍS	Colombia	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD	X SI	☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1.Estados Unidos de América	US	61/561,710	2011/11/18
2.Estados Unidos de América	US	61/615,618	2012/03/26
3.Estados Unidos de América	US	61/680,098	2012/08/06

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 ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

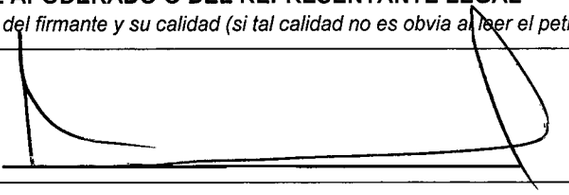
14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA X SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha

16 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)



17 ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. X Descripción — N° de folios: 392
2. X Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 114
3. X Dibujos y/o figuras — N° folios: 16
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. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☐ Poderes, si fuera el caso.
10. X 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 medinas 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. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. X Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN

☐ **Patente de Invención** ☐ **Patente modelo de utilidad** [X] **PCT**

(21) No. de solicitud:	(51) int. Cl: C07H 21/00 (2006.01), A61K 31/7088 (2006.01), C12N 15/113 (2010.01)
(22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s): ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.
(30) Prioridad: (31) No. Prioridad: 61/561,710 61/615,618 61/680,098 (32) Fecha: 18/112011 26/03/2012 06/08/2012 (33) País: Estados Unidos de América	(72) Inventor(es): Kallanthottathil G. RAJEEV Tracy ZIMMERMANN Muthiah MANOHARAN Martin MAIER Satyanarayana KUCHIMANCHI Klaus CHARISSE (74) Apoderado(s): MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO

(54) Título:
AGENTES DE iARN, COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS PARA TRATAR ENFERMEDADES ASOCIADAS CON TRANSTIRETINA (TTR)

Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT

(85) Fecha límite inicio Fase Nacional: 18/06/2014 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha: 16/11/2012 No. de solicitud PCT: PCT/US2012/065691	(87) Publicación internacional Fecha: 23/05/2013 No. Publicación: WO2013075035

Resumen reivindicación (es):

La presente invención proporciona agentes de iARN, por ejemplo, agentes de iARN de doble hebra, que se dirigen al gen de la transtiretina (TTR) y métodos para utilizar dichos agentes de iARN para tratar o prevenir enfermedades asociadas a TTR.

CESION A NIVEL MUNDIAL

Por un valor suficiente y considerable, del cual se acusa recibo a través de este documento, cada uno de los inventores (de ahora en adelante a quienes se referirá como "CEDENTE") aquí vende, cede y transfiere en favor de

ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.
300 Third Street
3rd Floor
Cambridge, Massachusetts 02142
United States of America

(De ahora en adelante referida como el "CESIONARIO") sus herederos o cedidos, el derecho exclusive y total, titulo e interés para los Estados Unidos, sus territorios y posesiones, y todos los países extranjeros en y para la invención relacionada a

RNAi AGENTS, COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF FOR TREATING TRANSTHYRETIN (TTR) ASSOCIATED DISEASES

Como fue estipulado en las siguientes Solicitudes de Patentes

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/065691 solicitada el 16 de noviembre de 2012

La cual reivindica prioridad sobre las siguientes Solicitudes:

Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/561710, solicitada el 18 de noviembre de 2011

Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/615618, solicitada el 26 de marzo de 2012

Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/680098, solicitada el 06 de agosto de 2012

También en y (a) para todas las mejoras y modificaciones de las invenciones arriba identificadas (b) las Solicitudes arriba identificadas y todas las otras solicitudes para certificados de patentes de los Estados Unidos y países extranjeros frente a la invención o invenciones arriba identificadas y todas las mejoras y modificaciones a las que haya lugar, (c) todos los certificados de patente que sean expedidos para las solicitudes mencionadas en los Estados Unidos y los países extranjeros que sean, (d) todas las divisionales, continuaciones, re expediciones y extensiones de dichas solicitudes o patentes, y (e) el derecho de reclamar los beneficios y prioridades de las ya mencionadas solicitudes bajo las convenciones internacionales y cualquier otro acuerdo de carácter internacional al que se adhiera los Estados Unidos, dicho derecho,

titulo e interés será ostentado y disfrutado por el CESIONARIO, sus herederos y cedidos hasta el final del termino para el cual cualquiera y todos los certificados de patentes hayan o sean concedidos como habrían sido ostentados y disfrutados por el CEDENTE si esta cesión no se hubiese realizado.

EL CEDENTE POR MEDIO DE ESTE DOCUMENTO AUTORIZA AL CESIONARIO para solicitar las patentes en cualquiera y en todos los países para la invención identificada o invenciones en nombre del abajo firmante o a nombre del CESIONARIO o de quien el CESIONARIO considere apropiado bajo las convenciones Internacionales.

EL CEDENTE AUTORIZA Y SOLICITA al comisionado de patentes y marcas para que expida los mencionados certificados de patentes en favor del CESIONARIO como cesionario de la totalidad del interés, uso y beneficio suyo de sus herederos o cedidos.

EL CEDENTE ACUERDA (a) comunicar al CESIONARIO, sus herederos o cedidos, sus representantes o agentes, todos los hechos e información disponible y conocida por el CEDENTE referente a la invención mencionada o invenciones, mejoras, y modificaciones incluyendo evidencia de su interferencia, re examen, re expedición, oposición, revocación, extensión, o infracción o cualquier otro aspecto legal, judicial, o administrativo, cuando sea requerido por el CESIONARIO; (b) para testificar en persona o por declaración juramentada como sea requerido por el CESIONARIO, sus herederos o cedidos, en cualquiera de los procedimientos para los que se requiera en los Estados Unidos o en un país extranjero, (c) a firmar y otorgar, bajo solicitud previa del CESIONARIO, todos los documentos legales incluyendo, pero sin limitarse a original, divisional, continuación, o solicitud re expedida, renovaciones, cesiones, poderes, juramentos, declaraciones, deposiciones; y (d) a otorgar toda la ayuda razonable al CESIONARIO, sus herederos o cedidos, para obtener el título y protección apropiada para la invención mencionada o invenciones, mejoras, y modificaciones bajo las leyes de Propiedad Intelectual de los Estados Unidos y demás países extranjeros.

EL CEDENTE GARANTIZA Y REPRESENTA que el CESIONARIO tiene el derecho de vender, ceder, y transferir lo vendido, cedido y transferido a través de este documento, y el CEDENTE no ha firmado y no firmará ningún documento o instrumento que este en conflicto con este.

EL CEDENTE OTORGA a la firma de abogados McCarter & English, LLP el poder y autoridad para registrar en esta cesión cualquier identificación adicional que pueda ser necesaria para completar los requerimientos de la oficina de patentes de los Estados Unidos.

EL CEDENTE ENTIENDE Y ACEPTA que los abogados y agentes de la firma McCarter & English, LLP no es representa personalmente los interese del

CEDENTE sino los del CESIONARIO; dado que dichos abogados no proveerán al CEDENTE de consejo legal.

Firmado este documento el dia___de_____,2014

_____
Firma

Estados Unidos de América)
Estado de _____)
Condado de _____)

Este_____ de_____, 2014 ante mí, el abajo firmante notario, personalmentecompareció_____
Probando ante mi satisfactoriamente su identidad, la cual fue acreditada ante mí; para identificarla como quien firma en el documento adjunto.

_____ (firma oficial y sello de notario)
Mi cargo expira _____.

6

COPIA L

Attorney Docket No. 121301-00120

ASSIGNMENT - WORLDWIDE

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, each undersigned inventor (hereinafter referred to singly and collectively as "ASSIGNOR") hereby sells, assigns, and transfers, unto

ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.
300 Third Street
3rd Floor
Cambridge, Massachusetts 02142
United States of America

(hereinafter referred to as "ASSIGNEE") its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest for the United States, its territories and possessions, and all foreign countries in and to this invention relating to

RNAi AGENTS, COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF FOR TREATING TRANSTHYRETIN (TTR) ASSOCIATED DISEASES

as set forth in the following Patent Applications

International Application No. PCT/US2012/065691 filed 16 November 2012

which claims the benefit of the following applications:

United States Provisional Application No. 61/561710, filed 18 November 2011
United States Provisional Application No. 61/615618 filed 26 March 2012
United States Provisional Application No. 61/680098, filed 06 August 2012

as well as in and to (a) all improvements and modifications of the above-identified invention or inventions, (b) the above-identified applications and all other applications for Letters Patent of the United States and countries foreign thereto for above-identified invention or inventions and all improvements and modifications thereof, (c) all Letters Patent which may issue from said applications in the United States and countries foreign thereto, (d) all divisions, continuations, reissues, and extensions of said applications and Letters Patent, and (e) the right to claim for any of said applications the full benefits and priority rights under the International Convention and any other international agreement to which the United States adheres; such right, title, and interest to be held and enjoyed by ASSIGNEE, its successors and assigns, to the full end of the term or terms for which any and all such Letters Patent may be granted as fully and entirely as would have been held and enjoyed by ASSIGNOR had this Assignment not been made.

COPIA 1

ASSIGNOR HEREBY AUTHORIZES ASSIGNEE to file patent applications in any or all countries on the above-identified invention or inventions in the name of the undersigned or in the name of ASSIGNEE or otherwise as ASSIGNEE may deem advisable under the International Convention or otherwise.

ASSIGNOR HEREBY AUTHORIZES AND REQUESTS the Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to ASSIGNEE as assignee of the entire interest, for the sole use and benefit of ASSIGNEE, its successors and assigns.

ASSIGNOR HEREBY AGREES (a) to communicate to ASSIGNEE, its successors and assigns, or their representative or agents, all facts and information known or available to ASSIGNOR respecting said invention or inventions, improvements, and modifications including evidence for interference, reexamination, reissue, opposition, revocation, extension, or infringement purposes or other legal, judicial, or administrative proceedings, whenever requested by ASSIGNEE; (b) to testify in person or by affidavit as required by ASSIGNEE, its successors and assigns, in any such proceeding in the United States or a country foreign thereto; (c) to execute and deliver, upon request by ASSIGNEE, all lawful papers including, but not limited to, original, divisional, continuation, and reissue applications, renewals, assignments, powers of attorney, oaths, affidavits, and declarations, depositions; and (d) to provide all reasonable assistance to ASSIGNEE, its successors and assigns, in obtaining and enforcing proper title in and protection for said invention or inventions, improvements, and modifications under the intellectual property laws of the United States and countries foreign thereto.

ASSIGNOR HEREBY REPRESENTS AND WARRANTS that ASSIGNOR has the full and unencumbered right to sell, assign, and transfer the interests sold, assigned, and transferred herein, and that ASSIGNOR has not executed and will not execute any document or instrument in conflict herewith.

ASSIGNOR HEREBY GRANTS to the law firm of **McCarter & English, LLP** the power and authority to insert in this Assignment any further identification which may be necessary or desirable to comply with the rules of the U.S. Patent and Trademark Office for recordation of this Assignment.

ASSIGNOR UNDERSTANDS AND AGREES that the attorneys and agents of the law firm of **McCarter & English, LLP** do not personally represent ASSIGNOR OR ASSIGNOR's legal interests, but instead represent the interests of ASSIGNEE; since said attorneys and agents cannot provide legal advice to ASSIGNOR with respect to this Assignment, ASSIGNOR acknowledges its right to seek its own independent legal counsel.

A

COPIA 1

Executed this 4th day of April, 2014.

Rajeev G. KALLANTHOTTATHIL

United States of America)
State of Massachusetts)
County of Middlesex)

On this 4th day of April, 2014 before me, the the undersigned notary public, personally appeared Rajeev G. KALLANTHOTTATHIL (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was personally known to me, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document in my presence.

(official signature and seal of notary)

My commission expires August 31, 2018.

SYLVIA MORRISON
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
August 31, 2018

COPIA 1

Executed this 7 day of April, 2014.

Tracy ZIMMERMANN

United States of America)
State of Massachusetts)
County of Middlesex)

On this 7th day of April, 2014 before me, the the undersigned notary public, personally appeared Tracy ZIMMERMANN (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was personally known to me, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document in my presence.

(official signature and seal of notary)

My commission expires August 31, 2018.

SYLVIA MORRISON
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
August 31, 2018

10

COPIA 1

Executed this 7 day of April, 2014.

Muthiah MANOHARAN

United States of America)
State of Massachusetts)
County of Middlesex)

On this 7th day of April, 2014 before me, the the undersigned notary public, personally appeared Muthiah MANOHARAN (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was personally known to me, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document in my presence.

(official signature and seal of notary)

My commission expires August 31, 2018.

SYLVIA MORRISON
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
August 31, 2018

COPIA 1

Executed this 02 day of April, 2014.

Martin MAIER

United States of America)
State of Massachusetts)
County of Middlesex)

On this 2 day of April, 2014 before me, the the undersigned notary public, personally appeared Martin MAIER (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was personally Known to me, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document in my presence.

(official signature and seal of notary)

My commission expires August 31, 2018.

SYLVIA MORRISON
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
August 31, 2018

12

COPIA 1

Executed this 3rd day of April, 2014.

Satyanarayana KUCHIMANCHI

United States of America)
State of Massachusetts)
County of Middlesex)

On this 3rd day of April, 2014 before me, the the undersigned notary public, personally appeared Satyanarayana KUCHIMANCHI (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was personally known to me, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document in my presence.

(official signature and seal of notary)

My commission expires August 31, 2018.

SYLVIA MORRISON
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
August 31, 2018

13

COPIA 1

Executed this 11th day of April, 2014.

Klaus CHARISSE

United States of America)
State of Massachusetts)
County of Middlesex)

On this 11th day of Apr. 1, 2014 before me, the the undersigned notary public, personally appeared Klaus CHARISSE (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was personally Known to me, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document in my presence.

(official signature and seal of notary)

My commission expires August 31, 2018.

SYLVIA MORRISON
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
August 31, 2018

19

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0052526

Bogotá D.C., Mayo 19 de 2014 - 15:55:07

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	609726596	16/05/2014	6.584.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-109690- -00000-0000
Fecha: 2014-05-21 15:45:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 17 18

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0052530

Bogotá D.C., Mayo 19 de 2014 - 15:55:07

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	609726596	16/05/2014	6.584.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
103	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	3.193.000.00
				$3.193.000.00

SON: **TRES MILLONES CIENTO NOVENTA Y TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-109690- -00000-0000
Fecha: 2014-05-21 15:45:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 17 18

16

17

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: 14 / 05 / 21 (AAAA MM DD)	Recorrido:
2020		3

Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-109690-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
El 0 Anexo contiene un total de 3 Archivos, 3 en formato pdf, los cuales fueron procesados.

Ca

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-109690- -00000-0000
Fecha: 2014-05-21 15:45:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 18

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐

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

Completa ☐ 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 ☐

ASSIGNMENT - WORLDWIDE

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, each undersigned inventor (hereinafter referred to singly and collectively as "ASSIGNOR") hereby sells, assigns, and transfers, unto

ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.
300 Third Street
3rd Floor
Cambridge, Massachusetts 02142
United States of America

(hereinafter referred to as "ASSIGNEE") its successors and assigns, the full and exclusive right, title and interest for the United States, its territories and possessions, and all foreign countries in and to this invention relating to

RNAi AGENTS, COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF FOR TREATING TRANSTHYRETIN (TTR) ASSOCIATED DISEASES

as set forth in the following Patent Applications

International Application No. PCT/US2012/065691 filed 16 November 2012

which claims the benefit of the following applications:

United States Provisional Application No. 61/561710, filed 18 November 2011
United States Provisional Application No. 61/615618 filed 26 March 2012
United States Provisional Application No. 61/680098, filed 06 August 2012

as well as in and to (a) all improvements and modifications of the above-identified invention or inventions, (b) the above-identified applications and all other applications for Letters Patent of the United States and countries foreign thereto for above-identified invention or inventions and all improvements and modifications thereof, (c) all Letters Patent which may issue from said applications in the United States and countries foreign thereto, (d) all divisions, continuations, reissues, and extensions of said applications and Letters Patent, and (e) the right to claim for any of said applications the full benefits and priority rights under the International Convention and any other international agreement to which the United States adheres; such right, title, and interest to be held and enjoyed by ASSIGNEE, its successors and assigns, to the full end of the term or terms for which any and all such Letters Patent may be granted as fully and entirely as would have been held and enjoyed by ASSIGNOR had this Assignment not been made.

ASSIGNOR HEREBY AUTHORIZES ASSIGNEE to file patent applications in any or all countries on the above-identified invention or inventions in the name of the undersigned or in the name of ASSIGNEE or otherwise as ASSIGNEE may deem advisable under the International Convention or otherwise.

ASSIGNOR HEREBY AUTHORIZES AND REQUESTS the Commissioner of Patents and Trademarks to issue said Letters Patent to ASSIGNEE as assignee of the entire interest, for the sole use and benefit of ASSIGNEE, its successors and assigns.

ASSIGNOR HEREBY AGREES (a) to communicate to ASSIGNEE, its successors and assigns, or their representative or agents, all facts and information known or available to ASSIGNOR respecting said invention or inventions, improvements, and modifications including evidence for interference, reexamination, reissue, opposition, revocation, extension, or infringement purposes or other legal, judicial, or administrative proceedings, whenever requested by ASSIGNEE; (b) to testify in person or by affidavit as required by ASSIGNEE, its successors and assigns, in any such proceeding in the United States or a country foreign thereto; (c) to execute and deliver, upon request by ASSIGNEE, all lawful papers including, but not limited to, original, divisional, continuation, and reissue applications, renewals, assignments, powers of attorney, oaths, affidavits, and declarations, depositions; and (d) to provide all reasonable assistance to ASSIGNEE, its successors and assigns, in obtaining and enforcing proper title in and protection for said invention or inventions, improvements, and modifications under the intellectual property laws of the United States and countries foreign thereto.

ASSIGNOR HEREBY REPRESENTS AND WARRANTS that ASSIGNOR has the full and unencumbered right to sell, assign, and transfer the interests sold, assigned, and transferred herein, and that ASSIGNOR has not executed and will not execute any document or instrument in conflict herewith.

ASSIGNOR HEREBY GRANTS to the law firm of **McCarter & English, LLP** the power and authority to insert in this Assignment any further identification which may be necessary or desirable to comply with the rules of the U.S. Patent and Trademark Office for recordation of this Assignment.

ASSIGNOR UNDERSTANDS AND AGREES that the attorneys and agents of the law firm of **McCarter & English, LLP** do not personally represent ASSIGNOR OR ASSIGNOR's legal interests, but instead represent the interests of ASSIGNEE; since said attorneys and agents cannot provide legal advice to ASSIGNOR with respect to this Assignment, ASSIGNOR acknowledges its right to seek its own independent legal counsel.

Executed this 4th day of April, 2014.

Rajeev G. KALLANTHOTTATHIL

United States of America)
State of Massachusetts)
County of Middlesex)

On this 4th day of April, 2014 before me, the the undersigned notary public, personally appeared Rajeev G. KALLANTHOTTATHIL (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was personally known to me, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document in my presence.

(official signature and seal of notary)

My commission expires August 31, 2018.

SYLVIA MORRISON
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
August 31, 2018

Executed this 7 day of April, 2014.

Tracy ZIMMERMANN

United States of America)
State of Massachusetts)
County of Middlesex)

On this 7th day of April, 2014 before me, the the undersigned notary public, personally appeared Tracy ZIMMERMANN (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was personally known to me, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document in my presence.

(official signature and seal of notary)

My commission expires August 31, 2018.

SYLVIA MORRISON
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
August 31, 2018

Executed this 7 day of April, 2014.

Muthiah MANOHARAN

United States of America)
State of Massachusetts)
County of Middlesex)

On this 7th day of April, 2014 before me, the the undersigned notary public, personally appeared Muthiah MANOHARAN (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was personally known to me, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document in my presence.

(official signature and seal of notary)

My commission expires August 31, 2018.

SYLVIA MORRISON
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
August 31, 2018

Executed this 02 day of April, 2014.

Martin MAIER

United States of America)
State of Massachusetts)
County of Middlesex)

On this 2 day of April, 2014 before me, the the undersigned notary public, personally appeared Martin MAIER (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was personally Known to me, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document in my presence.

(official signature and seal of notary)

My commission expires August 31, 2018.

SYLVIA MORRISON
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
August 31, 2018

Executed this 3rd day of April, 2014.

Satyanarayana KUCHIMANCHI

United States of America)
State of Massachusetts)
County of Middlesex)

On this 3rd day of April, 2014 before me, the the undersigned notary public, personally appeared Satyanarayana KUCHIMANCHI (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was personally known to me, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document in my presence.

(official signature and seal of notary)

My commission expires August 31, 2018.

SYLVIA MORRISON
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
August 31, 2018

Executed this 11th day of April, 2014.

Klaus CHARISSE

United States of America)
State of Massachusetts)
County of Middlesex)

On this 11th day of April, 2014 before me, the the undersigned notary public, personally appeared Klaus CHARISSE (name of document signer), proved to me through satisfactory evidence of identification, which was personally known to me, to be the person whose name is signed on the preceding or attached document in my presence.

(official signature and seal of notary)

My commission expires August 31, 2018.

SYLVIA MORRISON
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
August 31, 2018

AGENTES DE iARN, COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS PARA TRATAR ENFERMEDADES ASOCIADAS CON TRANSTIRETINA (TTR)

Solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/561,710, presentada el 18 de noviembre de 2011, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/615,618, presentada el 26 de marzo de 2012 y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/680,098, presentada el 6 de agosto de 2012, cuyo contenido se incorpora en su totalidad a la presente a modo de referencia.

Listado de secuencias

La presente solicitud contiene un Listado de secuencias, que se ha entregado en formato ASCII vía EFS-Web y se incorpora en su totalidad a la presente a modo de referencia. Dicha copia en ASCII, creada el 13 de noviembre de 2012, se denomina 121301WO.txt y tiene un tamaño de 541,508 bytes.

Antecedentes de la invención

La transtiretina (TTR) (también conocida como prealbúmina) se encuentra en el suero y fluido cerebroespinal (FCE). La TTR transporta proteína de unión a retinol (RBP) y tiroxina (T4) y también actúa como portadora de retinol (vitamina A) a través de su asociación

con RBP en la sangre y el FCE. La transtiretina recibe su nombre por su **trans**porte de **ti**roxina y **retin**ol. La TTR también funciona como una proteasa y puede escindir proteínas, incluida apoA-I (la principal apolipoproteína HDL), péptido β amiloide y neuropéptido Y. Ver Liz, M.A. *et al.* (2010) *IUBMB Life*, 62(6):429-435.

La TTR es un tetrámero de cuatro subunidades idénticas de 127 aminoácidos (monómeros) que son ricas en estructura de lámina beta. Cada monómero tiene dos láminas beta de 4 hebras y la forma de un elipsoide prolato. Interacciones de láminas beta antiparalelas unen a los monómeros para formar dímeros. Un bucle corto de cada monómero forma la principal interacción dímero-dímero. Estos dos pares de bucles separan las láminas betas opuestas convexas de los dímeros para formar un canal interno.

El hígado es el sitio principal de expresión de la TTR. Otros sitios importantes de expresión incluyen el plexo carotídeo, la retina (en particular el epitelio pigmentario retiniano) y el páncreas.

La transtiretina es uno de al menos 27 tipos distintos de proteínas que son proteínas precursoras en la formación de fibrillas amiloides. Ver Guan, J. *et al.* (Nov. 4, 2011) Current perspectives on cardiac amyloidosis, *Am J Physiol Corazón Circ Physiol*, doi:10.1152/ajpcorazón.00815.2011. La acumulación extracelular de fibrillas amiloides en órganos y tejidos es el distintivo de la amiloidosis. Las fibrillas

amiloides están compuestas por acumulaciones de proteínas plegadas incorrectamente, lo cual puede ser el resultado de la producción en exceso de proteínas precursoras de mutaciones específicas de las mismas El potencial amiloidogénico de la TTR puede relacionarse con su extensa estructura de láminas beta; estudios cristalográficos por rayos X indican que ciertas mutaciones amiloidogénicas destabilizan la estructura tetramérica de la proteína. Ver, por ejemplo, Saraiva M.J.M. (2002) *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 4(12):1-11.

La amiloidosis es un término general para el grupo de enfermedades amiloides que se caracterizan por depósitos amiloides. Las enfermedades amiloides se clasifican en base a su proteína precursora; por ejemplo, el nombre comienza con “A” de amiloide y sigue con una abreviación de la proteína precursora. Por ejemplo, ATTR se refiere a **t**rans**ti**r**r**etina **a**mloidogénica. *Ibid.*

Existen numerosas enfermedades asociadas a la TTR, la mayoría de las cuales son enfermedades amiloides. La TTR de secuencia normal se asocia con la amiloidosis cardíaca en personas de edad avanzada y se denomina amiloidosis sistémica senil (ASS) (también denominada amiloidosis cardíaca senil (ACS) o amiloidosis cardíaca). La ASS a menudo viene acompañada de depósitos microscópicos en muchos otros órganos. La amiloidosis con TTR se manifiesta de varias formas. Cuando el sistema nervioso periférico se

ve afectado más prominentemente, la enfermedad se denomina polineuropatía amiloidótica familiar (PAF). Cuando el corazón está implicado principalmente pero no el sistema nervioso, la enfermedad se denomina cardiomiopatía amiloidótica familiar (CAF). Un tercer tipo principal de amiloidosos con TTR es la amiloidosis leptomeníngea, también conocida como amiloidosis leptomeníngea o meningocerebrovascular, amiloidosis del sistema nervioso central (SNC) o amiloidosis de forma VII. Las mutaciones en la TTR también pueden provocar opacidades vítreas amiloidóticas, síndrome del túnel carpiano e hipertiroxinemia eutiroidea, que es una enfermedad no amiloidótica que se cree es secundaria a una mayor asociación de tiroxina con TTR debido a una molécula de TTR mutante con mayor afinidad por la tiroxina. Ver, por ejemplo, Moses *et al.* (1982) *J. Clin. Invest.*, 86, 2025-2033.

Las proteínas amiloidogénicas anormales pueden heredarse o adquirirse a través de mutaciones somáticas. Guan, J. *et al.* (Nov. 4, 2011) Current perspectives on cardiac amyloidosis, *Am J Physiol Corazón Circ Physiol*, doi:10.1152/ajpcorazón.00815.2011. La ATTR asociada a la transtiretina es la forma de amiloidosis sitémica hereditaria más frecuente. Lobato, L. (2003) *J. Nephrol.*, 16:438-442. Las mutaciones en la *TTR* aceleran el proceso de formación amiloide de TTR y constituyen el factor de riesgo

más importante para el desarrollo de ATTR. Se sabe que más de 85 variantes de TTR amiloidogénica provocan amiloidosis familar sistémica. Las mutaciones de TTR a menudo provocan la acumulación amiloide sistémica, con participación particular del sistema nervioso central, aunque algunas mutaciones se asocian con cardiomiopatía u opacidades vítreas. *Ibid.*

La mutación V30M es la mutación de TTR más prevalerte. Ver, por ejemplo, Lobato, L. (2003) *J Nephrol*, 16:438-442. La mutación V122I es portada por el 3.9% de la población afroamericana y es la causa más común de CAF. Jacobson, D.R. et al. (1997) *N. Engl. J. Med.* 336 (7): 466–73. Se estima que la ASS afecta a más del 25% de la población mayor de 80. Westermark, P. et al. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **87** (7): 2843–5.

Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de tratamientos efectivos para enfermedades asociadas con la TTR.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona agentes de iARN, por ejemplo, agentes de iARN de doble hebra, que se dirigen al gen de transtiretina (TTR). La presente invención también proporciona métodos para inhibir la expresión de TTR y métodos para tratar o prevenir una enfermedad asociada a TTR en un sujeto utilizando los agentes de iARN, por ejemplo, agentes de iARN de doble hebra, de la invención.

La presente invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de agentes de iARN que comprenden modificaciones químicas particulares que muestran una habilidad superior para inhibir la expresión de TTR. Los agentes que incluyen un cierto patrón de modificaciones químicas (por ejemplo, un agente alternado) y un ligando se muestran en la presente como efectivos para silenciar la actividad del gen de la TTR. Adicionalmente, los agentes que incluyen uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, incluido uno de dichos motivos en o cerca del sitio de escisión de los agentes, muestran una actividad de silenciamiento del gen de la TTR sorprendentemente mejorada. Cuando en el agente está presente un motivo químico simple, es preferible que esté en o cerca de la región de escisión para mejorar la actividad de silenciamiento del gen. La región de escisión es la región alrededor del sitio de escisión, es decir, el sitio en el ARNm objetivo en el cual ocurre la escisión.

De esta forma, en un aspecto, la presente invención presenta agentes de iARN, por ejemplo, agentes de iARN de doble hebra, para inhibir la expresión de una transtiretina (TTR). El agente de iARN de doble hebra incluye una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido. La hebra antisentido incluye una región complementaria a una parte de una transtiretina que codifica ARNm. Cada hebra tiene 14 a 30 nucleótidos y el agente de iARN de doble hebra se

representa mediante la fórmula (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 la fórmula III, i, j, k y l son cada uno independientemente 0 o 1; p, p', q y q' son cada uno independientemente 0-6; cada N_a y N_a' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos incluidos 0-25 nucleótidos que son modificados o no modificados o combinaciones de los mismos, incluyendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de diferente forma; cada N_b y N_b' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos incluidos 0-10 nucleótidos que son modificados o no modificados o combinaciones de los mismos; cada n_p, n_p', n_q y n_q' independientemente representa un nucleótido saliente; cada XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' independientemente representa un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos; modificaciones en N_b difieren de la modificación en Y y modificaciones en N_b' difieren de la modificación en Y'. En algunas realizaciones, la hebra sentido se conjuga con al menos un ligando, por ejemplo, al menos un ligando, por ejemplo, al menos un ligando unido al extremo 3' de la

hebra sentido. En otras realizaciones, el ligando puede conjugarse con la hebra antisentido.

En algunas realizaciones, i es 1; j es 1; o tanto i como j son 1.

En algunas realizaciones, k es 1; l es 1; o tanto k como l son 1.

En algunas realizaciones, i es 0; j es 1.

En algunas realizaciones, i es 1, j es 0.

En algunas realizaciones, k es 0; l es 1.

En algunas realizaciones, k es 1; l es 0.

En algunas realizaciones, XXX es complementario a X′X′X′, YYY es complementario a Y′Y′Y′ y ZZZ es complementario a Z′Z′Z′.

En algunas realizaciones, el motivo YYY se encuentra en o cerca del sitio de escisión de la hebra sentido.

En algunas realizaciones, el motivo Y′Y′Y′ se encuentra en las posiciones 11, 12 y 13 de la hebra antisentido del extremo 5′.

En algunas realizaciones, el Y′ es 2′-O-metilo.

En algunas realizaciones, el Y′ es 2′-fluoro.

En algunas realizaciones, la fórmula (III) se representa como la fórmula (IIIa): sentido: 5' n_p -N_a -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a-n_q 3' antisentido: 3' n_p′-N_a′-Y′Y′Y′-N_b′-Z′Z′Z′-N_a′n_q′ 5' (IIIa).

En la fórmula IIIa, cada N_b y N_b' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos incluidos 1-5 nucleótidos modificados.

En algunas realizaciones, la fórmula (III) se representa como la fórmula (IIIb): sentido: 5' n_p-N_a-X X X -N_b-Y Y Y -N_a-n_q 3' antisentido: 3' n_p'-N_a'-X'X'X'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-n_q' 5' (IIIb).

En la fórmula IIIb cada N_b y N_b' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos incluidos 1-5 nucleótidos modificados.

En algunas realizaciones, la fórmula (III) se representa como la fórmula (IIIc): sentido: 5' n_p-N_a-X X X -N_b-Y Y Y -N_b-Z Z Z -N_a-n_q 3' antisentido: 3' n_p'-N_a'-X'X'X'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-Z'Z'Z'-N_a'-n_q' 5' (IIIc).

En la fórmula IIIc, cada N_b y -N_b' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos incluidos 1-5 nucleótidos modificados y cada N_a y N_a' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos incluidos 2-10 nucleótidos modificados.

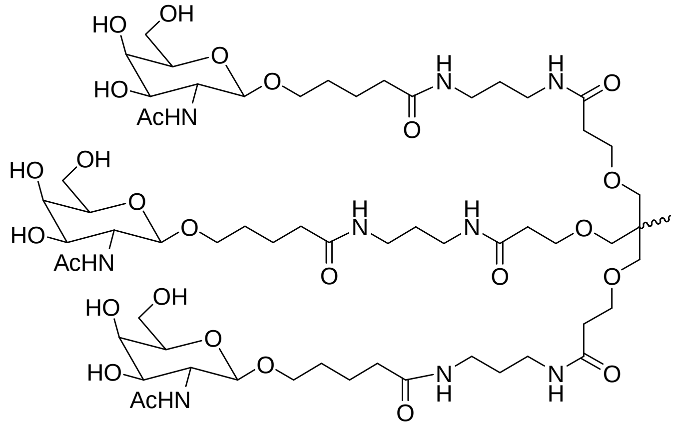
En muchas realizaciones, las regiones dúplex tienen 15-30 pares de nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, la región de dúplex tiene 17-23 pares de nucleótidos de longitud, 17-25 pares de nucleótidos de

longitud, 23-27 pares de nucleótidos de longitud, 19-21 pares de nucleótidos de longitud, o 21-23 pares de nucleótidos de longitud.

En algunas realizaciones, cada hebra tiene 15-30 nucleótidos.

En algunas realizaciones, las modificaciones en los nucleótidos se seleccionan del grupo que consiste en LNA, HNA, CeNA, 2′-metoxietilo, 2′-O-alquilo, 2′-O-alilo, 2′-C-alilo, 2′-fluoro, 2′-desoxi, 2′-hidroxilo y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones preferidas, las modificaciones en los nucleótidos son 2′-O-metilo o 2′-fluoro.

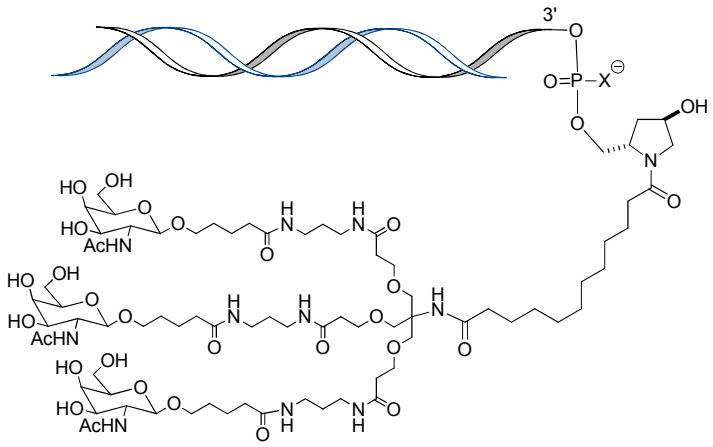
En algunas realizaciones, el ligando es uno o más derivados de N-acetilgalactosamina (GalNAc) unidos a través de un enlazante ramificado bivalente o trivalente. En realizaciones particulares, el ligando es



.

En algunas realizaciones, el ligando está unido al extremo 3′ de la hebra sentido.

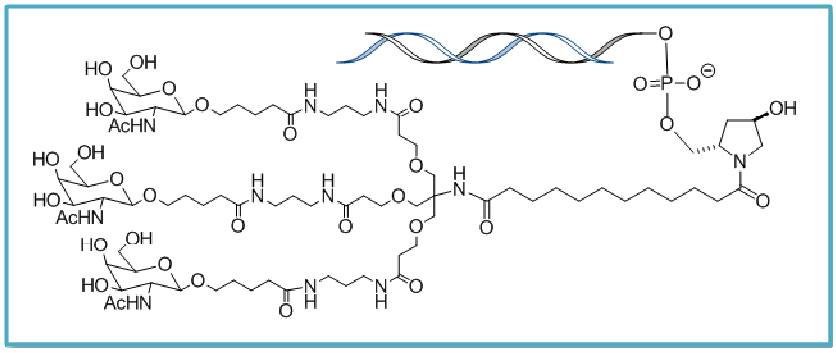
En algunas realizaciones, el agente de iARN se conjuga con el ligando tal como se muestra en el siguiente esquema



,

en donde X es O o S.

En algunas realizaciones, el agente de iARN se conjuga con el ligando tal como se muestra en el siguiente esquema



.

En algunas realizaciones, el agente de iARN adicionalmente incluye al menos una conexión internucleótidos de fosforotioato o metilfosfonato. En algunas realizaciones, la conexión internucleótidos de fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo terminal 3’ de una hebra. En algunas realizaciones, la hebra es la

hebra antisentido. En otras realizaciones, la hebra es la hebra sentido.

En algunas realizaciones, el par de bases en la posición 1 del extremo 5′ del dúplex es un par de bases AU.

En algunas realizaciones, los nucleótidos Y contienen una modificación 2′-fluoro.

En algunas realizaciones, los nucleótidos Y′ contienen una modificación 2′-O-metilo.

En algunas realizaciones, p′>0. En algunas de dichas realizaciones, cada n es complementario al ARNm objetivo. En dichas otras realizaciones, cada n es no complementario al ARNm objetivo. En algunas realizaciones, p, p′, q y q′ son 1-6. En algunas realizaciones preferidas, p′ = 1 o 2. En algunas realizaciones preferidas, p′=2. En algunas de dichas realizaciones, q′=0, p=0, q=0 y los nucleótidos salientes p′ son complementarios al ARNm objetivo. En dichas otras realizaciones, q′=0, p=0, q=0 y los nucleótidos salientes p′ son no complementarios al ARNm objetivo.

En algunas realizaciones, la hebra sentido tiene un total de 21 nucleótidos y la hebra antisentido tiene un total de 23 nucleótidos.

En algunas realizaciones, conexiones entre n_p' incluyen conexiones de fosforotioato. En algunas de dichas realizaciones, las conexiones entre n_p' son conexiones de fosforotioato.

En algunas realizaciones, el agente de iARN se selecciona del grupo de agentes que figuran en la Tabla 1.

En realizaciones preferidas, el agente de iARN se selecciona del grupo que consiste en AD-51544, AD-51545, AD-51546 y AD-51547.

En una realización aun más preferida, el agente de iARN es AD-51547 que tiene la siguiente estructura:

sentido: 5'- UfgGfgAfuUfuCfAfUfgUfaacCfaAfgAfL96-3' (SEQ ID NO:2)

antisentido: 5'- uCfuUfgGfUfUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc-3' (SEQ ID NO:3)

en donde los nucleótidos en minúscula (a, u, g, c) indican nucleótidos 2'-O-metilo; Nf (por ejemplo, Af) indica un nucleótido 2'-fluoro; s indica una conexión de fosfotiorato; L96 indica un ligando $GalNAc_3$.

En otro aspecto, la presente invención presenta una célula que contiene el agente de iARN para inhibir la expresión de TTR.

En un aspecto adicional, la presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende un agente de iARN para inhibir la expresión de TTR. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una solución que comprende el agente de iARN. En algunas realizaciones, la solución que comprende el agente de iARN es una solución sin tamponar, por ejemplo, solución salina o agua. En otras realizaciones, la solución es una solución tamponadora, por

ejemplo, una solución de solución salina tamponada con fosfato (PBS). En otras realizaciones, la composición farmacéutica es un liposoma o una formulación lipídica. En algunas realizaciones, la formulación lipídica comprende XTC o MC3.

En otro aspecto adicional, la presente invención presenta métodos para inhibir la expresión de transtiretina (TTR) en una célula. Los métodos incluyen poner en contacto una célula con un agente de iARN, por ejemplo, un agente de iARN de doble hebra, en una cantidad efectiva para inhibir la expresión de TTR en la célula, inhibiendo así la expresión de TTR en la célula.

En algunas realizaciones, la expresión de TTR se inhibe al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80% o al menos aproximadamente 90%.

En otras realizaciones, la célula se pone en contacto in vitro con el agente de iARN. En otras realizaciones, la célula está presente dentro de un sujeto. En realizaciones preferidas, el sujeto es un humano.

En realizaciones adicionales, el sujeto es un sujeto que padece una enfermedad asociada a TTR y la cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva. En otras realizaciones, el sujeto es un sujeto que corre el

riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a TTR y la cantidad efectiva es una cantidad profilácticamente efectiva. En algunas realizaciones, un sujeto que corre el riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a TTR es un sujeto que porta un gen de la mutación de TTR que se asocia con el desarrollo de una enfermedad asociada a TTR.

En algunas realizaciones, la enfermedad asociada a TTR se selecciona del grupo que consiste en amiloidosis sistémica senil (ASS), amiloidosis familiar sistémica, polineuropatía amiloidótica familiar (PAF), cardiomiopatía amiloidótica familiar (CAF), amiloidosis leptomeníngea/del Sistema Nervioso Central (SNC) e hipertiroxinemia.

En algunas realizaciones, el sujeto tiene una amiloidosis asociada a TTR y el método reduce un depósito de TTR amiloide en el sujeto.

En otras realizaciones, el agente de iARN se administra al sujeto mediante un medio de administración que se selecciona del grupo que consiste en subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrabronquial, intrapleural, intraperitoneal, intraarterial, linfática, cerebroespinal y cualquier combinación de las mismas. En algunas realizaciones, el agente de iARN se administra al sujeto mediante administración subcutánea o intravenosa. En realizaciones preferidas, el agente de iARN se administra al sujeto mediante administración subcutánea. En algunas de dichas realizaciones, la administración subcutánea incluye

administración mediante bomba subcutánea o depósito subcutáneo.

En algunas realizaciones, el agente de iARN se administra al sujeto de forma tal que el agente de iARN se libera en un sitio específico dentro del sujeto. En algunas realizaciones, el sitio se selecciona del grupo que consiste en hígado, plexo coroideo, retina y páncreas. En realizaciones preferidas, el sitio es el hígado. En algunas realizaciones, la liberación del agente de iARN es mediada por el receptor de asialoglucoproteína (ASGP-R) presente en hepatocitos.

En algunas realizaciones, el agente de iARN se administra a una dosis de entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg, por ejemplo, entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 0.5 mg/kg, entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg, entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg, entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 15 mg/kg y aproximadamente 25 mg/kg, entre aproximadamente 20 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 25 mg/kg y aproximadamente 35 mg/kg, o entre aproximadamente 40 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg.

En algunas realizaciones, el agente de iARN se administra a una dosis de aproximadamente 0.25 mg/kg, aproximadamente 0.5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 7 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 9 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 11 mg/kg, aproximadamente 12 mg/kg, aproximadamente 13 mg/kg, aproximadamente 14 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 16 mg/kg, aproximadamente 17 mg/kg, aproximadamente 18 mg/kg, aproximadamente 19 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 21 mg/kg, aproximadamente 22 mg/kg, aproximadamente 23 mg/kg, aproximadamente 24 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 26 mg/kg, aproximadamente 27 mg/kg, aproximadamente 28 mg/kg, aproximadamente 29 mg/kg, 30 mg/kg, aproximadamente 31 mg/kg, aproximadamente 32 mg/kg, aproximadamente 33 mg/kg, aproximadamente 34 mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg, aproximadamente 36 mg/kg, aproximadamente 37 mg/kg, aproximadamente 38 mg/kg, aproximadamente 39 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 41 mg/kg, aproximadamente 42 mg/kg, aproximadamente 43 mg/kg, aproximadamente 44 mg/kg, aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 46 mg/kg,

aproximadamente 47 mg/kg, aproximadamente 48 mg/kg, aproximadamente 49 mg/kg o aproximadamente 50 mg/kg.

En algunas realizaciones, el agente de iARN se administra en dos o más dosis. En realizaciones particulares, el agente de iARN se administra a intervalos que se seleccionan del grupo que consiste en una vez cada aproximadamente 2 horas, una vez cada aproximadamente 3 horas, una vez cada aproximadamente 4 horas, una vez cada aproximadamente 6 horas, una vez cada aproximadamente 8 horas, una vez cada aproximadamente 12 horas, una vez cada aproximadamente 24 horas, una vez cada aproximadamente 48 horas, una vez cada aproximadamente 72 horas, una vez cada aproximadamente 96 horas, una vez cada aproximadamente 120 horas, una vez cada aproximadamente 144 horas, una vez cada aproximadamente 168 horas, una vez cada aproximadamente 240 horas, una vez cada aproximadamente 336 horas, una vez cada aproximadamente 504 horas, una vez cada aproximadamente 672 horas y una vez cada aproximadamente 720 horas.

En otras realizaciones, el método adicionalmente incluye evaluar el nivel de expresión de ARNm de TTR o expresión de proteína TTR en una muestra derivada del sujeto.

En realizaciones preferidas, la administración del agente de iARN no resulta en una respuesta inflamatoria en el sujeto tal como se evalúa en base al nivel de una citoquina o quimioquina seleccionada del grupo que consiste

en G-CSF, IFN-γ, IL-10, IL-12 (p70), IL1β, IL-1ra, IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, TNFα y cualquier combinación de las mismas, en una muestra del sujeto.

En algunas realizaciones, el agente de iARN se administra utilizando una composición farmacéutica.

En realizaciones preferidas, el agente de iARN se administra en una solución. En algunas de dichas realizaciones, el ARNip se administra en una solución sin tamponar. En una realización, el ARNip se administra en agua. En otras realizaciones, el ARNip se administra con una solución tamponadora, tal como un tampón de acetato, un tampón de citrato, un tampón de prolamina, un tampón de carbonato, o un tampón de fosfato o cualquier combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la solución tamponadora es solución salina tamponada con fosfato (PBS).

En otra realización, la composición farmacéutica es un liposoma o una formulación lipídica que comprende SNALP o XTC. En una realización, la formulación lipídica comprende un MC3.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar o prevenir una enfermedad asociada a TTR en un sujeto. Los métodos incluyen administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva o cantidad profilácticamente efectiva de un agente de iARN, por ejemplo, un agente de iARN de doble hebra, tratando o previniendo así la enfermedad asociada a TTR en el sujeto.

En algunas realizaciones, la expresión de TTR en una muestra derivada del sujeto se inhibe al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60% o al menos aproximadamente 70% al menos aproximadamente 80% o al menos aproximadamente 90%.

En algunas realizaciones, el sujeto es un humano.

En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que padece una enfermedad asociada a TTR. En otras realizaciones, el sujeto es un sujeto que corre el riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a TTR.

En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que porta un gen de la mutación de TTR que se asocia con el desarrollo de una enfermedad asociada a TTR.

En algunas realizaciones, la enfermedad asociada a TTR se selecciona del grupo que consiste en amiloidosis sistémica senil (ASS), amiloidosis familiar sistémica, polineuropatía amiloidótica familiar (PAF), cardiomiopatía amiloidótica familiar (CAF), amiloidosis leptomeníngea/del Sistema Nervioso Central (SNC) e hipertiroxinemia.

En algunas realizaciones, el sujeto tiene una amiloidosis asociada a TTR y el método reduce un depósito de TTR amiloide en el sujeto.

En algunas realizaciones, el agente de iARN se administra al sujeto mediante un medio de administración

que se selecciona del grupo que consiste en subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrabronquial, intrapleural, intraperitoneal, intraarterial, linfática, cerebroespinal y cualquier combinación de las mismas. En algunas realizaciones, el agente de iARN se administra al sujeto mediante administración subcutánea o intravenosa. En realizaciones preferidas, el agente de iARN se administra al sujeto mediante administración subcutánea. En algunas de dichas realizaciones, la administración subcutánea incluye administración mediante bomba subcutánea o depósito subcutáneo.

En algunas realizaciones, el agente de iARN se administra al sujeto de forma tal que el agente de iARN se libera en un sitio específico dentro del sujeto. En algunas de dichas realizaciones, el sitio se selecciona del grupo que consiste en hígado, plexo coroideo, retina y páncreas. En realizaciones preferidas, el sitio es el hígado. En algunas realizaciones, la liberación del agente de iARN es mediada por el receptor de asialoglucoproteína (ASGP-R) presente en hepatocitos.

En algunas realizaciones, el agente de iARN se administra a una dosis de entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg, por ejemplo, entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 0.5 mg/kg, entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg, entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg,

entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg, entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 15 mg/kg y aproximadamente 25 mg/kg, entre aproximadamente 20 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 25 mg/kg y aproximadamente 35 mg/kg, o entre aproximadamente 40 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg.

En algunas realizaciones, el agente de iARN se administra a una dosis de aproximadamente 0.25 mg/kg, aproximadamente 0.5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 7 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 9 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 11 mg/kg, aproximadamente 12 mg/kg, aproximadamente 13 mg/kg, aproximadamente 14 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 16 mg/kg, aproximadamente 17 mg/kg, aproximadamente 18 mg/kg, aproximadamente 19 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 21 mg/kg, aproximadamente 22 mg/kg, aproximadamente 23 mg/kg, aproximadamente 24 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 26 mg/kg, aproximadamente 27 mg/kg, aproximadamente 28 mg/kg, aproximadamente 29 mg/kg, 30 mg/kg, aproximadamente 31 mg/kg, aproximadamente 32 mg/kg,

aproximadamente 33 mg/kg, aproximadamente 34 mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg, aproximadamente 36 mg/kg, aproximadamente 37 mg/kg, aproximadamente 38 mg/kg, aproximadamente 39 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 41 mg/kg, aproximadamente 42 mg/kg, aproximadamente 43 mg/kg, aproximadamente 44 mg/kg, aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 46 mg/kg, aproximadamente 47 mg/kg, aproximadamente 48 mg/kg, aproximadamente 49 mg/kg o aproximadamente 50 mg/kg.

En algunas realizaciones, el agente de iARN se administra en dos o más dosis. En realizaciones particulares, el agente de iARN se administra a intervalos que se seleccionan del grupo que consiste en una vez cada aproximadamente 2 horas, una vez cada aproximadamente 3 horas, una vez cada aproximadamente 4 horas, una vez cada aproximadamente 6 horas, una vez cada aproximadamente 8 horas, una vez cada aproximadamente 12 horas, una vez cada aproximadamente 24 horas, una vez cada aproximadamente 48 horas, una vez cada aproximadamente 72 horas, una vez cada aproximadamente 96 horas, una vez cada aproximadamente 120 horas, una vez cada aproximadamente 144 horas, una vez cada aproximadamente 168 horas, una vez cada aproximadamente 240 horas, una vez cada aproximadamente 336 horas, una vez cada aproximadamente 504 horas, una vez cada aproximadamente 672 horas y una vez cada aproximadamente 720 horas.

En otras realizaciones, el método adicionalmente incluye evaluar el nivel de expresión de ARNm de TTR o expresión de proteína TTR en una muestra derivada del sujeto.

En realizaciones preferidas, la administración del agente de iARN no resulta en una respuesta inflamatoria en el sujeto tal como se evalúa en base al nivel de una citoquina o quimioquina seleccionada del grupo que consiste en G-CSF, IFN-γ, IL-10, IL-12 (p70), IL1β, IL-1ra, IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, TNFα y cualquier combinación de las mismas, en una muestra del sujeto.

En algunas realizaciones, el agente de iARN se administra utilizando una composición farmacéutica, por ejemplo, un liposoma.

En algunas realizaciones, el agente de iARN se administra en una solución. En algunas de dichas realizaciones, el ARNip se administra en una solución sin tamponar. En una realización, el ARNip se administra en solución salina o agua. En otras realizaciones, el ARNip se administra con una solución tamponadora, tal como un tampón de acetato, un tampón de citrato, un tampón de prolamina, un tampón de carbonato, o un tampón de fosfato o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la solución tamponadora es solución salina tamponada con fosfato (PBS).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir la expresión de transtiretina (TTR) en una célula que incluye poner en contacto una célula con un agente de iARN, por ejemplo, un agente de iARN de doble hebra, en una cantidad efectiva para inhibir la expresión de TTR en la célula. En un aspecto, el agente de iARN de doble hebra se selecciona del grupo de agentes que figuran en la Tabla 1, inhibiendo así la expresión de transtiretina (TTR) en la célula.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir la expresión de transtiretina (TTR) en una célula que incluye poner en contacto una célula con un agente de iARN, por ejemplo, un agente de iARN de doble hebra, en una cantidad efectiva para inhibir la expresión de TTR en la célula. En un aspecto, el agente de iARN de doble hebra se selecciona del grupo que consiste en AD-51544, AD-51545, AD-51546 y AD-51547, inhibiendo así la expresión de transtiretina (TTR) en la célula.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad asociada a TTR en un sujeto que incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad profilácticamente efectiva de un agente de iARN, por ejemplo, un agente de iARN de doble hebra. En un aspecto, el agente de iARN de doble hebra se selecciona del

grupo de agentes que figuran en la Tabla 1, tratando o previniendo así una enfermedad asociada a TTR en el sujeto.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad asociada a TTR en un sujeto que incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad profilácticamente efectiva de un agente de iARN, por ejemplo, un agente de iARN de doble hebra. En un aspecto, el agente de iARN de doble hebra se selecciona del grupo que consiste en AD-51544, AD-51545, AD-51546 y AD-51547, tratando o previniendo así una enfermedad asociada a TTR en el sujeto.

En aspectos adicionales, la invención proporciona kits para llevar a cabo los métodos de la invención. En un aspecto, la invención proporciona un kit para llevar a cabo un método para inhibir la expresión de transtiretina (TTR) en una célula que comprende poner en contacto una célula con un agente de iARN, por ejemplo, un agente de iARN de doble hebra, en una cantidad efectiva para inhibir la expresión de dicha TTR en dicha célula, inhibiendo así la expresión de TTR en la célula. El kit comprende un agente de iARN e instrucciones para su uso y, opcionalmente, medios para administrar el agente de iARN al sujeto.

La presente invención se ilustrará adicionalmente mediante la siguiente descripción detallada y los dibujos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una gráfica que ilustra que administrar a ratones una sola dosis subcutánea de un agente de iARN conjugado con GalNAc que se dirige a TTR resultó en una supresión dependiente de la dosis de ARNm de TTR.

La Figura 2 es una gráfica que ilustra que administrar a ratones una sola dosis subcutánea de 7.5 mg/kg o 30 mg/kg de un agente de iARN conjugado con GalNAc que se dirige a TTR resultó en una supresión de larga duración de ARNm de TTR.

La Figura 3 ilustra la secuencia de ARNm de TTR humana.

La Figura 4 es una gráfica que ilustra la actividad de silenciamiento mejorada de agentes de iARN modificados con respecto al AD-45163 base.

La Figura 5 es una gráfica que ilustra la actividad de silenciamiento mejorada de agentes de iARN modificados con respecto al AD-45165 base.

La Figura 6 es una gráfica que ilustra el silenciamiento de captación libre mejorada tras la incubación de 4 horas con agentes de iARN modificados con respecto al AD-45163 base.

La Figura 7 es una gráfica que ilustra el silenciamiento de captación libre mejorada tras la incubación de 24 horas con agentes de iARN modificados con respecto al AD-45163 base.

La Figura 8 es una gráfica que ilustra el silenciamiento de captación libre mejorada tras la

incubación de 4 horas con agentes de iARN modificados con respecto al AD-45165 base.

La Figura 9 es una gráfica que ilustra el silenciamiento de captación libre mejorada tras la incubación de 24 horas con agentes de iARN modificados con respecto al AD-45165 base.

La Figura 10 es una gráfica que ilustra el silenciamiento de ARNm de TTR en ratones transgénicos que expresan V30M de TTRh tras la administración de una sola dosis subcutánea de agentes de iARN AD-51544, AD-51545, AD-45163, AD-51546, AD-51547 o AD-45165.

La Figura 11 es una gráfica que ilustra la supresión de la proteína TTR en ratones transgénicos que expresan V30M de TTRh tras la administración de una sola dosis subcutánea de 5 mg/kg o 1mg/kg de agentes de iARN AD-51544, AD-51545 o AD-45163.

La Figura 12 es una gráfica que ilustra la supresión de la proteína TTR en ratones transgénicos que expresan V30M de TTRh tras la administración de una sola dosis subcutánea de 5 mg/kg o 1mg/kg de agentes de iARN AD-51546, AD-51547 o AD-45165.

La Figura 13 ilustra el protocolo para extracciones de sangre post-dosis en monos que recibieron 5x5mg/kg de agente de iARN (línea superior) o 1x25 mg/kg de agente de iARN (línea inferior).

La Figura 14 es una gráfica que ilustra la supresión de la proteína TTR en primates no humanos tras la administración subcutánea de cinco dosis de 5 mg/kg (panel superior) o una sola dosis de 25 mg/kg (panel inferior) de AD-45163, AD-51544, AD-51545, AD-51546 o AD-51547.

La Figura 15 es una gráfica que ilustra la supresión de la proteína TTR en primates no humanos tras la administración subcutánea de AD-51547 a 2.5 mg/kg (cuadrados blancos), 5 mg/kg (cuadrados negros) o 10 mg/kg (cuadrados estampados) por dosis, o administración de PBS como un testigo negativo (cuadrados grises).

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona agentes de iARN, por ejemplo, agentes de iARN de doble hebra, y composiciones que se dirigen al gen de la transtiretina (TTR). La presente invención también proporciona métodos para inhibir la expresión de TTR y métodos para tratar o prevenir una enfermedad asociada a TTR en un sujeto que utiliza los agentes de iARN, por ejemplo, agentes de iARN de doble hebra, de la invención. La presente invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que agentes de iARN que comprenden modificaciones químicas particulares muestran una capacidad superior para inhibir la expresión de TTR. Los agentes que incluyen un cierto patrón de modificaciones químicas (por ejemplo, un patrón alterno) y un ligando demostraron en la presente ser efectivos en

silenciar la actividad del gen de la TTR. Más aun, los agentes que incluyen uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, incluyendo uno de dichos motivos en o cerca del sitio de escisión de los agentes, muestran sorprendentemente la actividad silenciadora del gen de la TTR mejorada. Cuando un solo motivo químico está presente en el agente, se prefiere que esté en o cerca de la región de escisión para mejorar la actividad de silenciamiento de genes. La región de escisión es la región que rodea el sitio de escisión, es decir, el sitio en el ARNm objetivo en el cual ocurre la escisión.

I. Definiciones

Tal como se utiliza en la presente, cada uno de los siguientes términos tiene el significado asociado al mismo en esta sección.

La expresión "que incluye" se utiliza en la presente para referirse a la frase "que incluye a modo no taxativo" y se utiliza de manera intercambiable con ésta.

El término "o" se utiliza en la presente para referirse al término "y/o", y se utiliza de manera intercambiable con éste,a menos que el contexto indique lo contrario.

Tal como se utiliza en la presente, una "transtiretina" ("TTR") se refiere al gen y la proteína bien conocidos. TTR también se conoce como prealbúmina,

HsT2651, PALB y TBPA. La TTR funciona como transportador de la proteína de unión a retinol (RBP), tiroxina (T4) y retinol y también actúa como una proteasa. El hígado secreta TTR en la sangre y el plexo coroideo secreta TTR en el fluido cerebroespinal. La TTR también se expresa en el páncreas y el epitelio de pigmento retinal. La mayor relevancia clínica de la TTR es que la proteína TTR normal y mutante puede formar fibrillas amiloides que se acumulan en depósitos extracelulares, provocando amiloidosis. Ver una reseña, por ejemplo, en Saraiva M.J.M. (2002) *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 4(12):1-11. La clonación molecular y la secuencia de nucleótidos de transtiretina de rata, así como la distribución de la expresión de ARNm, fueron descrita por Dickson, P.W. et al. (1985) *J. Biol. Chem.* 260(13)8214-8219. La estructura de cristal de rayos X de TTR humana se describió en Blake, C.C. et al. (1974) *J Mol Biol 88*, 1-12. La secuencia de un transcripto de ARNm de TTR humana puede encontrarse en el número de acceso RefSeq NM_000371 del Centro Nacional de Información de Biotecnología (NCBI). La secuencia de ARNm de TTR de ratón puede encontrarse en el número de acceso de RefSeq NM_013697.2, y la secuencia de ARNm de TTR de rata puede encontrarse en el número de acceso de RefSeq NM_012681.1.

Tal como se utiliza en la presente, “secuencia objetivo” se refiere a una porción contigua de la secuencia de nucleótidos de una molécula de ARNm formada durante la

transcripción de un gen de la TTR, incluyendo ARNm que es un producto del procesamiento de ARN de un producto de transcripción primario.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "hebra que comprende una secuencia" se refiere a un oligonucleótido que comprende una cadena de nucleótidos que se describe mediante la secuencia denominada utilizando la nomenclatura de nucleótidos estándar.

"G," "C," "A" y "U" cada uno significa generalmente un nucleótido que contiene guanina, citosina, adenina y uracilo como una base, respectivamente. “T” y “dT” se utilizan de manera intercambiable en la presente y se refieren a un desoxirribonucleótido en donde la nucleobase es timina, por ejemplo, desoxirribotimina, 2’-desoxitimidina o timidina. Sin embargo, se comprenderá que el término “ribonucleótido” o “nucleótido” o “desoxirribonucleótido” también puede referirse a un nucleótido modificado, como se detalla adicionalmente a continuación, o un resto de reemplazo sustituto. El experto en la técnica es bien consciente de que la guanina, citosina, adenina y uracilo pueden reemplazarse por otros restos sin alterar básicamente las propiedades de apareamiento de bases de un oligonucleótido que comprende un nucleótido que tiene dicho resto de reemplazo. Por ejemplo, a modo no taxativo, un nucleótido que comprende inosina como su base puede aparear bases con nucleótidos

que contienen adenina, citosina o uracilo. Por lo tanto, los nucleótidos que contienen uracilo, guanina o adenina pueden reemplazarse en las secuencias de nucleótidos de la invención mediante un nucleótido que contiene, por ejemplo, inosina. Las secuencias que comprenden dichos restos de reemplazo son realizaciones de la invención.

Un “agente de iARN de doble hebra”, una molécula de ARN de doble hebra (ARNdh), también denominado “agente de ARNdh”, “ARNdh”, “ARNip”, “agente de ARNi”, tal como se utiliza de forma intercambiable en la presente, se refiere a un complejo de moléculas de ácido ribonucleico que tiene una estructura de dúplex que comprende dos hebras de ácido nucleico antiparalelas y básicamente complementarias, como se define a continuación. En general, la mayoría de los nucleótidos de cada hebra son ribonucleótidos, pero como se describe en detalle en la presente, cada una de las hebras o ambas pueden incluir uno o más no ribonucleótidos, por ejemplo, un desoxirribonucleótido y/o un nucleótido modificado. Además, tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, un "agente de iARN" puede incluir ribonucleótidos con modificaciones químicas; un agente de iARN puede incluir modificaciones sustanciales en múltiples nucleótidos. Dichas modificaciones pueden incluir todo tipo de modificaciones divulgadas en la presente o conocidas en la técnica. Cualquiera de dichas modificaciones, tal como se utilizan en una molécula de tipo ARNip, abarcan el

"agente de iARN" a los efectos de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones.

En otra realización, el agente de iARN puede ser un ARNip de una sola hebra que se introduce en una célula u organismo para inhibir un ARNm objetivo. Agentes de iARN de una sola hebra se unen a la endonucleasa Argonauta 2 de RISC, que escinde entonces el ARNm objetivo. Los ARNip de una sola hebra son generalmente 15-30 nucleótidos y están químicamente modificados. El diseño y la evaluación de los ARNip de una sola hebra se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 8,101,348 y en Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150: 883-894, cuyo contenido se incorpora a la presente a modo de referencia. Cualquiera de las secuencias de nucleótidos antisentido descritas en la presente pueden utilizarse como un ARNip de una sola hebra como se describe en la presente o químicamente modificadas por los métodos descritos en Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150;:883-894.

Las dos hebras que forman la estructura de dúplex pueden ser porciones diferentes de una molécula de ARN más grande o pueden ser moléculas de ARN separadas. Cuando las dos hebras son parte de una molécula más grande y de este modo están conectadas por una cadena ininterrumpida de nucleótidos entre el extremo 3' de una hebra y el extremo 5' de la otra hebra respectiva que forma la estructura de dúplex, la cadena de ARN de conexión se denomina un "bucle de horquilla". Cuando las dos hebras están conectadas

covalentemente por medios diferentes a una cadena ininterrumpida de nucleótidos entre el extremo 3' de una hebra y el extremo 5' de la otra hebra respectiva que forma la estructura de dúplex, la estructura de conexión se denomina un "enlazante". Las hebras de ARN pueden tener el mismo o un diferente número de nucleótidos. El número máximo de pares de base es el número de nucleótidos en la hebra más corta del ARNdh menos cualquier saliente presente en el dúplex. Además de la estructura de dúplex, un agente de iARN puede comprender una o más salientes de nucleótido. El término "ARNip" también se utiliza en la presente para referirse a un agente de iARN como se describió anteriormente.

En otro aspecto, el agente es una molécula de ARN antisentido de una sola hebra. Una molécula de ARN antisentido es complementaria a una secuencia dentro del ARNm objetivo. El ARN antisentido puede inhibir la traducción de un modo estequiométrico mediante apareamiento de bases al ARNm y mediante la obstrucción física de la máquina de traducción, ver Dias, N. *et al.*, (2002) *Mol Cancer Ther* 1:347-355. La molécula de ARN antisentido puede tener aproximadamente 15-30 nucleótidos que son complementarios al ARNm objetivo. Por ejemplo, la molécula de ARN antisentido puede tener una secuencia de al menos 15, 16 17, 18, 19, 20 o más nucleótidos contiguos de una de las secuencias antisentido de la Tabla 1.

Tal como se utiliza en la presente, una "saliente de nucleótidos" se refiere a un nucleótido o nucleótidos no apareados que sobresalen de la estructura de dúplex de un agente de iARN cuando un extremo de una hebra del agente de iARN se extiende más allá del extremo 5' de la otra hebra, o viceversa. "Romo" o "extremo romo" significa que no hay nucleótidos no apareados en ese extremo del agente de iARN de doble hebra, es decir, ninguna saliente de nucleótidos. Un agente de iARN de "extremo romo" es un ARNdh que es de doble hebra sobre su longitud entera, es decir, ninguna saliente de nucleótidos en ninguno de los extremos de la molécula. Los agentes de iARN de la invención incluyen agentes de iARN con salientes de nucleótidos en un extremo (es decir, agentes con una saliente y un extremo romo) o con salientes de nucleótidos en ambos extremos.

La expresión "hebra antisentido" se refiere a la hebra de un agente de iARN de doble hebra que incluye una región que es básicamente complementaria a una secuencia objetivo (por ejemplo, un ARNm de TTR humana). Tal como se utiliza en la presente, la expresión "región complementaria a parte de un ARNm que codifica transtiretina" se refiere a una región en la hebra antisentido que es básicamente complementaria a parte de una secuencia de ARNm de TTR. Cuando la región de complementariedad no es completamente complementaria a la secuencia objetivo, los apareamientos incorrectos se toleran más en las regiones terminales y, si

están presentes, están generalmente en una región o regiones terminales, por ejemplo, dentro de 6, 5, 4, 3 o 2 nucleótidos del extremo 5' y/o 3'.

La expresión "hebra sentido", tal como se utiliza en la presente, se refiere a la hebra de ARNdh que incluye una región que es básicamente complementaria a una región de la hebra antisentido.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "región de escisión" se refiere a una región que se ubica inmediatamente adyacente al sitio de escisión. El sitio de escisión es el sitio en el objetivo en el cual ocurre la escisión. En algunas realizaciones, la región escindible comprende tres bases en cualquier extremo de, e inmediatamente adyacente al sitio de escisión. En algunas realizaciones, la región escindible comprende dos bases en cualquier extremo de, e inmediatamente adyacente al sitio de escisión. En algunas realizaciones, el sitio de escisión se encuentra específicamente en el sitio unido por los nucleótidos 10 y 11 de la hebra antisentido, y la región escindible comprende nucleótidos los 11, 12 y 13.

Tal como se utiliza en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término "complementario", cuando se utiliza para describir una primera secuencia de nucleótidos con relación a una segunda secuencia de nucleótidos, se refiere a la capacidad de un oligonucleótido o polinucleótido que comprende la primera

secuencia de nucleótidos para hibridarse y formar una estructura de dúplex en ciertas condiciones con un oligonucleótido o polinucleótido que comprende la segunda secuencia de nucleótidos, como comprenderá un experto en la técnica. Dichas condiciones pueden, por ejemplo, ser condiciones rigurosas, donde las condiciones rigurosas pueden incluir: 400 mM de NaCl, 40 mM de PIPES pH 6.4, 1 mM de EDTA, 50°C o 70°C durante 12-16 horas tras un lavado. Otras condiciones, tales como condiciones fisiológicamente relevantes como las que pueden encontrarse dentro de un organismo, pueden aplicarse. Un experto en la técnica será capaz de determinar el conjunto de condiciones más apropiadas para una prueba de complementariedad de dos secuencias de acuerdo con la última aplicación de los nucleótidos hibridados.

Las secuencias puede ser "completamente complementarias" con respecto a la otra cuando hay apareamiento de bases de los nucleótidos de la primera secuencia de nucleótidos con los nucleótidos de la segunda secuencia de nucleótidos en la longitud total de la primera y la segunda secuencia de nucleótidos. Sin embargo, cuando una primera secuencia se denomina "básicamente complementaria" con respecto a una segunda secuencia en la presente, las dos secuencias pueden ser completamente complementarias o pueden formar una o más, pero generalmente no más de 4, 3 o 2, pares de bases no

coincidentes tras la hibridación, reteniendo a la vez la capacidad de hibridarse en las condiciones más relevantes a su última aplicación. Sin embargo, cuando dos oligonucleótidos se diseñan para formar, tras la hibridación, una o más salientes de una sola hebra, tales salientes no deberán considerarse como apareamientos incorrectos con respecto a la determinación de la complementariedad. Por ejemplo, un ARNdh que comprende un oligonucleótido de 21 nucleótidos de longitud y otro oligonucleótido de 23 nucleótidos de largo, en donde el oligonucleótido más largo comprende una secuencia de 21 nucleótidos que es completamente complementaria al oligonucleótido más corto, puede igualmente denominarse "completamente complementaria" a los efectos descritos en la presente.

Secuencias "complementarias", tal como se utiliza en la presente, también pueden incluir, o formarse completamente de, pares de bases no Watson-Crick y/o pares de bases formados de nucleótidos no naturales y modificados, en la medida en que se cumplan los requisitos anteriores con respecto a su capacidad para hibridarse. Dichos pares de bases no Watson-Crick incluyen, a modo no taxativo, apareamiento de bases de balanceo G-U o Hoogstein.

Las expresiones "complementaria", "completamente complementaria" y "básicamente complementaria" en la presente pueden utilizarse con respecto a la coincidencia

de bases entre la hebra sentido y la hebra antisentido de un ARNdh, o entre la hebra antisentido de un ARNdh y una secuencia objetivo, como se comprenderá del contexto de su uso.

Tal como se utiliza en la presente, un polinucleótido que es "básicamente complementario a al menos parte de" un ARN mensajero (ARNm) se refiere a un polinucleótido que es básicamente complementario a una porción contigua del ARNm de interés (por ejemplo, una ARNm que codifica TTR) incluyendo una UTR 5’, un marco de lectura abierto (ORF) o una UTR 3'. Por ejemplo, un polinucleótido es complementario a al menos una parte de un ARNm de TTR si la secuencia es básicamente complementaria a una porción no interrumpida de un ARNm que codifica TTR.

La expresión "que inhibe", tal como se utiliza en la presente, se utiliza de manera intercambiable con "que reduce", "que silencia", "que regula hacia abajo", "que suprime" y otros términos similares, e incluye cualquier nivel de inhibición.

La frase "expresión inhibidora de una TTR", tal como se utiliza en la presente, incluye la inhibición de la expresión de cualquier gen de la TTR (tal como, por ejemplo, un gen de la TTR de ratón, un gen de la TTR de rata, un gen de la TTR de mono o un gen de la TTR de humano) así como variantes o mutantes de un gen de la TTR. Por lo tanto, el gen de la TTR puede ser un gen de la TTR natural, un gen de

la TTR mutante (tal como un gen de la TTR mutante que dio lugar a deposición amiloide sistémica) o un gen de la TTR transgénico en el contexto de una célula, grupo de células, u organismos genéticamente manipulados.

"Expresión de inhibición de un gen de la TTR" incluye cualquier nivel de inhibición de un gen de la TTR, por ejemplo, al menos supresión parcial de la expresión de un gen de la TTR, tal como una inhibición de al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 91%, al menos aproximadamente 92%, al menos aproximadamente 93%, al menos aproximadamente 94%. al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, o al menos aproximadamente 99%.

La expresión de un gen de la TTR puede evaluarse en base al nivel de cualquier variable asociada con la expresión del gen de la TTR, por ejemplo, nivel del ARNm de la TTR, nivel de proteína de la TTR, nivel de la proteína

de unión a retinol, nivel de vitamina A, o el número o alcance de los depósitos amiloides. La inhibición puede evaluarse mediante una disminución en un nivel absoluto o relativo de una o más de estas variables en comparación con un nivel testigo. El nivel testigo puede ser cualquier tipo de nivel testigo que se utiliza en la técnica, por ejemplo, un nivel de base de pre-dosis o un nivel determinado de un sujeto similar, célula o muestra que es tratada o no tratada con un testigo (tal como, por ejemplo, testigo sólo con solución amortiguadora o testigo de agente inactivo).

La frase "poner en contacto una célula con un agente de iARN", tal como se utiliza en la presente, incluye poner en contacto una célula mediante cualquier medio posible. Poner en contacto una célula con un agente de iARN, por ejemplo, un agente de iARN de doble hebra incluye poner en contacto una célula in vitro con el agente de iARN o poner en contacto una célula in vivo con el agente de iARN. El hecho de poner en contacto puede realizarse directamente o indirectamente. Por lo tanto, por ejemplo, el agente de iARN se puede poner en contacto físico con la célula por el individuo que realiza el método, o alternativamente, el agente de iARN se puede poner en una situación que permitirá o causará que se ponga en contacto posteriormente con la célula.

El hecho de poner en contacto una célula in vitro puede realizarse, por ejemplo, mediante la incubación de la

célula con el agente de iARN. El hecho de poner en contacto una célula in vivo puede realizarse, por ejemplo, mediante la inyección del agente de iARN en o cerca del tejido donde está ubicada la célula, o mediante la inyección del agente de iARN en otra área, por ejemplo, el torrente sanguíneo o el espacio subcutáneo, de modo que el agente alcanzará posteriormente el tejido donde se encuentra la célula que se pondrá en contacto. Por ejemplo, el agente de iARN puede contener y/o estar acoplado a un ligando, por ejemplo, un ligando $GalNAc_3$, que dirige el agente de iARN a un sitio de interés, por ejemplo, el hígado. También son posibles combinaciones de métodos para poner en contacto in vitro e in vivo. En conexión con los métodos de la invención, una célula podría ponerse en contacto in vitro con un agente de iARN y posteriormente trasplantarse en un sujeto.

Un "paciente" o "sujeto" tal como se utiliza en la presente, pretende incluir un animal humano o no humano, preferiblemente un mamífero, por ejemplo, un mono. Más preferiblemente, el sujeto o paciente es un humano.

Una "enfermedad asociada a TTR", tal como se utiliza en la presente, pretende incluir cualquier enfermedad asociada con el gen o proteína TTR. Dicha enfermedad puede ser causada, por ejemplo, mediante la producción en exceso de la proteína TTR, mediante mutaciones del gen de la TTR, mediante escisión anormal de la proteína TTR, mediante interacciones anormales entre TTR y otras proteínas u otras

sustancias endógenas o exógenas. Una "enfermedad asociada a TTR" incluye cualquier tipo de amiloidosis por TTR (ATTR) en donde la TTR juega un rol en la formación de agregados extracelulares anormales o depósitos amiloides. Las enfermedades asociadas a TTR incluyen amiloidosis sistémica senil (ASS), amiloidosis sistémica familiar, polineuropatía amiloidótica familiar (PAF), cardiomiopatía amiloidótica familiar (CAF), amiloidosis leptomeníngea/del Sistema Nervioso Central (SNC), opacidades vítreas amiloidóticas, síndrome del túnel carpiano e hipertiroxinemia. Síntomas de amiloidosis por TTR incluyen neuropatía sensorial (por ejemplo, parestesia, hipoestesia en miembros distales), neuropatía autonómica (por ejemplo, disfunción gastrointestinal, tal como úlcera gástrica, o hipotensión ortostática), neuropatía motora, crisis, demencia, mielopatía, polineuropatía, síndrome del túnel carpiano, insuficiencia autonómica, cardiomiopatía, opacidades vítreas, insuficiencia renal, nefropatía, IMCm (Índice de Masa Corporal modificado) sustancialmente reducido, disfunción del disfunción de los nervios craneales y distrofia corneal reticular.

"Cantidad terapéuticamente efectiva", tal como se utiliza en la presente, pretende incluir la cantidad de un agente de iARN que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad asociada a TTR, es suficiente para efectuar el tratamiento de la enfermedad (por ejemplo,

disminuyendo, aliviando o manteniendo la enfermedad existente o uno o más síntomas de enfermedad). La "cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar dependiendo del agente de iARN, cómo se administra el agente, la enfermedad y su gravedad y el antecedente, edad, peso, antecedente familiar, conformación genética, etapa de procesos patológicos mediados por la expresión de TTR, los tipos de tratamientos precedentes o concomitantes, si existieron, y otras características individuales del paciente a tratar.

"Cantidad profilácticamente efectiva", tal como se utiliza en la presente, pretende incluir la cantidad de un agente de iARN que, cuando se administra a un sujeto que no experimenta o presenta síntomas de una enfermedad asociada a TTR, pero que puede estar predispuesto a la enfermedad, es suficiente para prevenir o aliviar la enfermedad o uno o más síntomas de la enfermedad. Síntomas que pueden aliviarse incluyen neuropatía sensorial (por ejemplo, parestesia, hipoestesia en miembros distales), neuropatía autonómica (por ejemplo, disfunción gastrointestinal, tal como úlcera gástrica, o hipotensión ortostática), neuropatía motora, crisis, demencia, mielopatía, polineuropatía, síndrome del túnel carpiano, insuficiencia autonómica, cardiomiopatía, opacidades vítreas, insuficiencia renal, nefropatía, IMCm (Índice de Masa Corporal modificado) sustancialmente reducido, disfunción del disfunción de los nervios craneales y distrofia corneal

reticular. Aliviar la enfermedad incluye ralentizar el curso de la enfermedad o reducir la gravedad de una enfermedad desarrollada posteriormente. La "cantidad profilácticamente efectiva" puede variar dependiendo del agente de iARN, cómo se administra el agente, el grado de riesgo de enfermedad, y el antecedente, edad, peso, antecedente familiar, conformación genética, los tipos de tratamientos precedentes o concomitantes, si existieron, y otras características individuales del paciente a tratar.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad profilácticamente efectiva" también incluye una cantidad de un agente de iARN que produce algo de efecto local o sistémico deseado a una relación beneficio/riesgo razonable para cualquier tratamiento. Los agentes de iARN empleados en los métodos de la presente invención pueden administrarse en una cantidad suficiente para producir una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a dicho tratamiento.

El término "muestra", tal como se utiliza en la presente, incluye una colección de fluidos, células o tejidos similares aislados de un sujeto, así como fluidos, células o tejidos presentes dentro de un sujeto. Ejemplos de fluidos biológicos incluyen sangre, suero y fluidos serosas, plasma, fluido cerebroespinal, fluidos oculares, linfa, orina, saliva y similares. Muestras tisulares pueden incluir muestras de tejidos, órganos o regiones localizadas.

Por ejemplo, las muestras pueden derivar de órganos particulares, partes de órganos o fluidos o células dentro de aquellos órganos. En ciertas realizaciones, las muestras pueden derivar del hígado (por ejemplo, hígado entero o ciertos segmentos del hígado o ciertos tipos de células en el hígado, tales como, por ejemplo, hepatocitos), la retina o partes de la retina (por ejemplo, epitelio de pigmento retinal), el sistema nervioso central o partes del sistema nervioso central (por ejemplo, ventrículos o plexo coroideo), o el páncreas o ciertas células o partes del páncreas. En algunas realizaciones, una "muestra derivada de un sujeto" se refiere a fluido cerebroespinal obtenido del sujeto. En realizaciones preferidas, una "muestra derivada de un sujeto" se refiere a sangre o plasma extraído del sujeto. En realizaciones adicionales, una "muestra derivada de un sujeto" se refiere a tejido del hígado (o subcomponentes del mismo) o tejido retinal (o subcomponentes del mismo) derivado del sujeto.

II. Agentes de iARN

La presente invención proporciona agentes de iARN con actividad de silenciamiento de genes superior. Se muestra en la presente y en la Solicitud provisional No. 61/561,710 (de la cual la presente solicitud reivindica prioridad) que puede obtenerse un resultado superior mediante la introducción de uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos en una hebra

sentido y/o hebra antisentido de un agente de iARN, particularmente en o cerca del sitio de escisión. La hebra sentido y la hebra antisentido del agente de iARN puede de otro modo modificarse completamente. La introducción de estos motivos interrumpe el patrón de modificación, si está presente, de la hebra sentido y/o antisentido. El agente de iARN también se conjuga opcionalmente con un ligando derivado GalNAc, por ejemplo en la hebra sentido. Los agentes de iARN resultantes presentan una actividad silenciadora de genes superior.

Los inventores descubrieron sorprendentemente que cuando la hebra sentido y la hebra antisentido del agente de iARN se modifican completamente, tener uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos en o cerca del sitio de escisión de al menos una hebra de un agente de iARN mejoró superiormente la actividad silenciadora de genes del agente de iARN.

Por consiguiente, la invención proporciona agentes de iARN, por ejemplo, agentes de iARN de doble hebra, capaces de inhibir la expresión de un gen objetivo (es decir, un gen de la TTR) in vivo. El agente de iARN comprende una hebra sentido y una hebra antisentido. Cada hebra del agente de iARN puede estar en el rango de 12-30 nucleótidos de longitud. Por ejemplo, cada hebra puede tener de entre 14-30 nucleótidos de longitud, 17-30 nucleótidos de longitud, 25-30 nucleótidos de longitud, 27-30 nucleótidos

de longitud, 17-23 nucleótidos de longitud, 17-21 nucleótidos de longitud, 17-19 nucleótidos de longitud, 19-25 nucleótidos de longitud, 19-23 nucleótidos de longitud, 19-21 nucleótidos de longitud, 21-25 nucleótidos de longitud o 21-23 nucleótidos de longitud.

La hebra sentido y la hebra antisentido típicamente forman un ARN de doble hebra dúplex ("ARNdh"), también denominado en la presente un "agente de iARN". La región de dúplex de un agente de iARN puede tener de 12-30 pares de nucleótidos de longitud. Por ejemplo, la región de dúplex puede tener 14-30 pares de nucleótidos de longitud, 17-30 pares de nucleótidos de longitud, 27-30 pares de nucleótidos de longitud, 17-23 pares de nucleótidos de longitud, 17-21 pares de nucleótidos de longitud, 17-19 pares de nucleótidos de longitud, 19-25 pares de nucleótidos de longitud, 19-23 pares de nucleótidos de longitud, 19- 21 pares de nucleótidos de longitud, 21-25 pares de nucleótidos de longitud o 21-23 pares de nucleótidos de longitud. En otro ejemplo, la región de dúplex se selecciona de 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 y 27.

En una realización, el agente de iARN puede contener una o más regiones salientes y/o grupos protectores del agente de iARN en el extremo 3' o extremo 5' o ambos extremos de una hebra. La saliente puede ser de 1-6 nucleótidos de longitud, por ejemplo 2-6 nucleótidos de

longitud, 1-5 nucleótidos de longitud, 2-5 nucleótidos de longitud, 1-4 nucleótidos de longitud, 2-4 nucleótidos de longitud, 1-3 nucleótidos de longitud, 2-3 nucleótidos de longitud o 1-2 nucleótidos de longitud. Las salientes pueden ser el resultado de una hebra que es más larga que la otra o el resultado de dos hebras de la misma longitud que son escalonadas. La saliente puede formar un apareamiento incorrecto con el ARNm objetivo o puede ser complementaria a las secuencias del gen al que se dirige o puede ser otra secuencia. La primera y segunda hebra también pueden unirse, por ejemplo, mediante bases adicionales para formar una horquilla o mediante otros enlazantes no base.

Los agentes de iARN proporcionados por la presente invención incluyen agentes con modificaciones químicas como se divulga, por ejemplo, en la Solicitud provisional de los Estados Unidos No. 61/561,710, presentada el 18 de noviembre de 2011, Solicitud internacional No. PCT/US2011/051597, presentada el 15 de setiembre de 2010, y Publicación PCT WO 2009/073809, cuyo contenido se incorpora en su totalidad a la presente a modo de referencia.

En una realización, los nucleótidos en la región saliente del agente de iARN pueden ser cada uno independientemente un nucleótido modificado o sin modificar incluyendo, a modo no taxativo 2’-modificado por azúcar, tal como, 2-F, 2’-O-metilo, timidina (T), 2`-O-metoxietil-

5-metiluridina (Teo), 2`-O-metoxietiladenosina (Aeo), 2`-O-metoxietil-5-metilcitidina (m5Ceo) y cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, TT puede ser una secuencia saliente para cualquier extremo en cualquier hebra. La saliente puede formar un apareamiento incorrecto con el ARNm objetivo o puede ser complementaria a las secuencias del gen al que se dirige o puede ser otra secuencia.

Las salientes 5' o 3' en la hebra sentido, hebra antisentido o ambas hebras del agente de iARN pueden fosforilarse. En algunas realizaciones, la región saliente contiene dos nucleótidos que tienen un fosforotioato entre los dos nucleótidos, donde los dos nucleótidos pueden ser el mismo o diferente. En una realización, la saliente está presente en el extremo 3' de la hebra sentido, hebra antisentido o ambas hebras. En una realización, esta saliente 3' está presente en la hebra antisentido. En una realización, esta saliente 3' está presente en la hebra sentido.

El agente de iARN puede contener sólo una sola saliente, que puede fortalecer la actividad de interferencia de la iARN, sin afectar su estabilidad general. Por ejemplo, la saliente de una sola hebra se ubica en el extremo 3' terminal de la hebra sentido o, alternativamente, en el extremo 3' terminal de la hebra antisentido. La iARN también puede tener un extremo romo, ubicado en el extremo 5' de la hebra antisentido (o el

extremo 3' de la hebra sentido) o viceversa. Generalmente, la hebra antisentido de la iARN tiene una saliente de nucleótido en el extremo 3' y el extremo 5' es romo. Si bien los solicitantes no pretenden ceñirse a teoría alguna, el mecanismo teórico es que el extremo romo asimétrico en el extremo 5′ de la hebra antisentido y una saliente del extremo 3′ de la hebra antisentido favorecen la carga de la hebra guía en el proceso RISC.

En una realización, el agente de iARN es un oligonucleótido de dos extremos romos de 19 nt de longitud, en donde la hebra sentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2'-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 7, 8, 9 del extremo 5'. La hebra antisentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2′-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5'.

En una realización, el agente de iARN es un oligonucleótido de dos extremos romos de 20 nt de longitud, en donde la hebra sentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2'-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 8, 9, 10 del extremo 5'. La hebra antisentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2′-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5'.

En una realización, el agente de iARN es un oligonucleótido de dos extremos romos de 21 nt de longitud,

en donde la hebra sentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2'-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 9, 10, 11 del extremo 5'. La hebra antisentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2’-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5'.

En otra realización, el agente de iARN comprende una hebra sentido de 21 nucleótidos (nt) y una hebra antisentido de 23 nucleótidos (nt), en donde la hebra sentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2’-F en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 9,10,11 del extremo 5’; la hebra antisentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2’-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en las posiciones 11, 12, 13 del extremo 5’, en donde un extremo del agente de iARN es romo, mientras el otro extremo comprende una saliente de 2 nt. Preferiblemente, la saliente de 2 nt está en el extremo 3' de la antisentido. Opcionalmente, el agente de iARN comprende además un ligando (preferiblemente $GalNAc_3$).

En una realización, el agente de iARN comprende una hebra sentido y una antisentido, en donde la hebra sentido es de 25-30 residuos de nucleótido de longitud, en donde comenzando en el nucleótido terminal 5' (posición 1) las posiciones 1 a 23 de la primera hebra comprenden al menos 8 ribonucleótidos; la hebra antisentido es de 36-66 residuos de nucleótidos de longitud y, comenzando en el nucleótido

terminal 3', comprende al menos 8 ribonucleótidos en las posiciones apareadas con las posiciones 1- 23 de la hebra sentido para formar un dúplex; en donde al menos el nucleótido terminal 3' de la hebra antisentido no está apareado con la hebra sentido, y hasta 6 nucleótidos terminales 3' consecutivos no están apareados con la hebra sentido, formando así una saliente de una sola hebra 3' de 1-6 nucleótidos; en donde el extremo 5' de la hebra antisentido comprende de 10-30 nucleótidos consecutivos que no están apareados con la hebra sentido, formando así una saliente 5' de una sola hebra de 10-30 nucleótidos; en donde al menos los nucleótidos de 5' terminal y 3' terminal de la hebra sentido se aparean en bases con nucleótidos de la hebra antisentido cuando las hebras sentido y antisentido están alineadas para una complementariedad máxima, formando así una región sustancialmente de dúplex entre las hebras sentido y antisentido; y la hebra antisentido es suficientemente complementaria a un ARN objetivo junto con al menos 19 ribonucleótidos de la longitud de la hebra antisentido para reducir la expresión de genes objetivo cuando el ácido nucleico de doble hebra se introduce en una célula de mamífero; y en donde la hebra sentido contiene al menos un motivo de tres modificaciones 2’-F en tres nucleótidos consecutivos, donde al menos uno de los motivos se encuentra en o cerca del sitio de escisión. La hebra antisentido contiene al menos un motivo

de tres modificaciones 2’-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en o cerca del sitio de escisión.

En una realización, el agente de iARN comprende hebras sentido y antisentido, en donde el agente de iARN comprende una primera hebra que tiene una longitud que es al menos 25 y a lo sumo 29 nucleótidos y una segunda hebra que tiene una longitud que es a lo sumo 30 nucleótidos con al menos un motivo de tres modificaciones 2’-O-metilo en tres nucleótidos consecutivos en la posición 11,12,13 del extremo 5’; en donde el extremo 3’ de la primera hebra y el extremo 5’ de la segunda hebra forman un extremo romo y la segunda hebra es 1-4 nucleótidos más larga en su extremo 3’ que la primera hebra, en donde la región de dúplex que es de al menos 25 nucleótidos de longitud, y la segunda hebra es suficientemente complementaria a un ARNm objetivo junto al menos 19 nt de la longitud de la segunda hebra para reducir la expresión de genes objetivo cuando el agente de iARN se introduce en una célula de mamífero, y en donde escisión cortadora del agente de iARN preferentemente resulta in un ARNip que comprende el extremo 3’ de la segunda hebra, reduciendo así la expresión del gen objetivo en el mamífero. Opcionalmente, el agente de iARN comprende además un ligando.

En una realización, la hebra sentido del agente de iARN contiene al menos un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, donde uno de

los motivos se encuentra en el sitio de escisión en la hebra sentido.

En una realización, la hebra antisentido del agente de iARN también puede contener al menos un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, donde uno de los motivos se encuentra en o cerca del sitio de escisión en la hebra antisentido.

Para el agente de iARN que tiene una región de dúplex de 17-23 nt de longitud, el sitio de escisión de la hebra antisentido es típicamente alrededor de 10, 11 y 12 posiciones del extremo 5’. Por lo tanto, los motivos de tres modificaciones idénticas pueden encontrarse en las posiciones 9, 10, 11; posiciones 10, 11, 12; posiciones 11, 12, 13; posiciones 12, 13, 14; o posiciones 13, 14, 15 de la hebra antisentido, comenzando el recuento desde el 1er nucleótido del extremo 5’ de la hebra antisentido o comenzando el recuento desde el 1er nucleótido apareado dentro de la región de dúplex del extremo 5’ de la hebra antisentido. El sitio de escisión en la hebra antisentido también puede cambiar de acuerdo con la longitud de la región de dúplex de la iARN del extremo 5'.

La hebra sentido del agente de iARN puede contener al menos un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos en el sitio de escisión de la hebra; y la hebra antisentido puede tener al menos un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos

consecutivos en o cerca del sitio de escisión de la hebra. Cuando la hebra sentido y la hebra antisentido forman un dúplex de ARNdh, la hebra sentido y la hebra antisentido pueden alinearse de modo que un motivo de los tres nucleótidos en la hebra sentido y un motivo de los tres nucleótidos en la hebra antisentido tienen al menos una superposición de nucleótidos, es decir, al menos uno de los tres nucleótidos del motivo en la hebra sentido forma un par de bases con al menos uno de los tres nucleótidos del motivo en la hebra antisentido. Alternativamente, al menos dos nucleótidos pueden superponerse, o los tres nucleótidos pueden superponerse.

En una realización, la hebra sentido del agente de iARN puede contener más de un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos. El primer motivo debe encontrarse en o cerca del sitio de escisión de la hebra y los otros motivos pueden ser modificaciones de alas. La expresión "modificación de ala" en la presente se refiere a un motivo que ocurre en otra porción de la hebra que está separada del motivo en o cerca del sitio de escisión de la misma hebra. La modificación de ala es adyacente al primer motivo o está separada por al menos uno o más nucleótidos. Cuando los motivos son inmediatamente adyacentes entre sí la química de los motivos son distintas entre sí y cuando los motivos se separan por uno o más nucleótidos que las químicas pueden ser los mismos o

diferentes. Dos o más modificaciones de alas pueden estar presentes. Por ejemplo, cuando dos modificaciones de alas están presentes, cada modificación de alas puede encontrarse en un extremo con respecto al primer motivo que está en o cerca del sitio de escisión o en cualquier lado del motivo principal.

Al igual que la hebra sentido, la hebra antisentido del agente de iARN puede contener al menos dos motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, encontrándose al menos uno de los motivos en o cerca del sitio de escisión de la hebra. Esta hebra antisentido también puede contener una o más modificaciones de alas en una alineación similar a las modificaciones de alas que están presentes en la hebra sentido.

En una realización, la modificación de ala en la hebra sentido o hebra antisentido del agente de iARN típicamente no incluye el primero o dos primeros nucleótidos terminales en el extremo 3', extremo 5' o ambos extremos de la hebra.

En otra realización, la modificación de ala en la hebra sentido o hebra antisentido del agente de iARN típicamente no incluye el primero o dos nucleótidos apareados dentro de la región de dúplex en el extremo 3', extremo 5' o ambos extremos de la hebra.

Cuando la hebra sentido y la hebra antisentido del agente de iARN contienen cada una al menos una modificación de ala, las modificaciones de alas pueden encontrarse en el

mismo extremo de la región de dúplex y tener una superposición de uno, dos o tres nucleótidos.

Cuando la hebra sentido y la hebra antisentido del agente de iARN contienen cada una al menos dos modificaciones de alas, la hebra sentido y la hebra antisentido pueden alinearse de modo que dos modificaciones cada una de una hebra se encuentran en un extremo de la región de dúplex, que tiene una superposición de uno, dos o tres nucleótidos; dos modificaciones cada una de una hebra se encuentran en el otro extremo de la región de dúplex, que tiene una superposición de uno, dos o tres nucleótidos; dos modificaciones de una hebra se encuentran en cada lado del motivo principal, que tiene una superposición de uno, dos o tres nucleótidos en la región de dúplex.

En una realización, puede modificarse cada nucleótido en la hebra sentido y la hebra antisentido del agente de iARN, incluyendo los nucleótidos que son parte de los motivos. Cada nucleótido puede modificarse con la misma o diferente modificación, que puede incluir una o más alteraciones de uno o ambos oxígenos de fosfato no de unión y/o uno o más de los oxígenos de fosfato que no son de unión; alteración de un constituyente del azúcar ribosa, por ejemplo, del 2′ hidroxilo en el azúcar ribosa; reemplazo general del resto de fosfato con enlazantes “defosfo”; modificación o reemplazo de una base natural; y

reemplazo o modificación de la estructura principal de ribosa-fosfato.

Dado que los ácidos nucleicos son polímeros de subunidades, muchas de las modificaciones ocurren en una posición que está repetida dentro de un ácido nucleico, por ejemplo, una modificación de una base, o un resto de fosfato, o un O no enlazante de un resto de fosfato. En algunos casos la modificación ocurrirá en todas las posiciones del sujeto en el ácido nucleico pero en muchos casos no. A modo de ejemplo, una modificación puede ocurrir solamente en la posición terminal 3' o 5' en una región terminal, por ejemplo, en una posición en un nucleótido terminal o en los últimos 2, 3, 4, 5 o 10 nucleótidos de una hebra. Una modificación puede ocurrir en una región de doble hebra, una región de una sola hebra o en ambas. Una modificación puede ocurrir solamente en la región de doble hebra de un ARN o puede ocurrir en una región de una sola hebra de un ARN. Por ejemplo, una modificación de fosforotioato en una posición O no enlazante puede ocurrir solamente en uno o ambos extremos terminales, puede ocurrir en una región terminal, por ejemplo, en una posición en un nucleótido terminal o en los últimos 2, 3, 4, 5 o 10 nucleótidos de una hebra, o puede ocurrir en las regiones de doble hebra y de una sola hebra, particularmente en los extremos terminales. El extremo o extremos 5' pueden estar fosforilados.

Puede que sea posible, por ejemplo, mejorar la estabilidad, para incluir bases particulares en salientes, o para incluir nucleótidos modificados o sustitutos de nucleótidos en salientes de una sola hebra, por ejemplo, en una saliente 5' o 3', o en ambas. Por ejemplo, puede ser deseable incluir nucleótidos de purina en salientes. En algunas realizaciones todas o algunas de las bases en una saliente 3' o 5' pueden modificarse, por ejemplo, con una modificación descrita en la presente. Modificaciones pueden incluir, por ejemplo, el uso de modificaciones en la posición 2′ del azúcar ribosa con modificaciones que son conocidas en la técnica, por ejemplo, el uso de desoxirribonucleótidos, 2′-desoxi-2′-fluoro (2′-F) o 2′-O-metilo modificados en lugar del riboazúcar de la nucleobase, y modificaciones en el grupo fosfato, por ejemplo, modificaciones de fosforotioato. Las salientes no necesitan ser homólogas con la secuencia objetivo.

En una realización, cada residuo de la hebra sentido y la hebra antisentido se modifica independientemente con ANB, HNA, CeNA, 2′-metoxietilo, 2'-O-metilo, 2′-O-alilo, 2′-C-alilo, 2′-desoxi, 2′-hidroxilo o 2′-fluoro. Las hebras pueden contener más de una modificación. En una realización, cada residuo de la hebra sentido y la hebra antisentido se modifica independientemente con 2'-O-metilo o 2′-fluoro.

Al menos dos modificaciones diferentes se presentan típicamente en la hebra sentido y la hebra antisentido.

Dichas dos modificaciones pueden ser las modificaciones 2'-O-metilo o 2’-fluoro, u otras.

En una realización, el N_a y/o N_b comprenden modificaciones de un patrón alternado. La expresión "motivo alternado", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un motivo que tiene una o más modificaciones, ocurriendo cada modificación en nucleótidos alternados de una hebra. El nucleótido alternado puede referirse a uno por cada otro nucleótido o uno por cada tres nucleótidos o un patrón similar. Por ejemplo, si A, B y C representan cada una un tipo de modificación del nucleótido, el motivo alternado puede ser “ABABABABABAB…”, “AABBAABBAABB…”, “AABAABAABAAB…”, “AAABAAABAAAB…”, “AAABBBAAABBB…” o “ABCABCABCABC…”, etc.

Los tipos de modificaciones contenidas en el motivo alternado pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, si A, B, C, D representan cada una un tipo de modificación en el nucleótido, el patrón alternado, es decir, las modificaciones en cada otro nucleótido, puede ser igual, pero cada una de la hebra sentido o hebra antisentido puede seleccionarse de varias posibilidades de modificaciones dentro del motivo alternado, tal como “ABABAB…”, “ACACAC…” “BDBDBD…” o “CDCDCD…”, etc.

En una realización, el agente de iARN de la invención comprende el patrón de modificación para el motivo alternado en la hebra sentido con respecto al patrón de modificación para el motivo alternado en la hebra

antisentido se cambia. El cambio puede ser de forma tal que el grupo modificado de nucleótidos de la hebra sentido corresponde a un grupo modificado de modo diferente de nucleótidos de la hebra antisentido y viceversa. Por ejemplo, la hebra sentido cuando se aparea con la hebra antisentido en el ARNdh dúplex, el motivo alternado en la hebra sentido puede comenzar con “ABABAB” de 5’-3’ de la hebra y el motivo alternado en la hebra antisentido puede comenzar con “BABABA” de 5’-3’ de la hebra dentro de la región de dúplex. Como otro ejemplo, el motivo alternado en la hebra sentido puede comenzar con “AABBAABB” de 5’-3’ de la hebra y el motivo alternado en la hebra antisentido puede comenzar con “BBAABBAA” de 5’-3’ de la hebra dentro de la región de dúplex, de modo que existe un cambio completo o parcial de los patrones de modificación entre la hebra sentido y la hebra antisentido.

En una realización, el agente de iARN comprende el patrón del motivo alternado de la modificación 2'-O-metilo y la modificación 2’-F en la hebra sentido inicialmente tiene un cambio con respecto al patrón del motivo alternado de la modificación 2'-O-metilo y la modificación 2’-F en la hebra antisentido inicialmente, es decir, el nucleótido 2'-O-metilo modificado en los pares de bases de hebra sentido con un nucleótido 2'-F modificado en la hebra antisentido y viceversa. La posición 1 de la hebra sentido puede comenzar

con la modificación 2'-F, y la posición 1 de la hebra antisentido puede comenzar con la modificación 2'-O-metilo.

La introducción de uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos a la hebra sentido y/o hebra antisentido interrumpe el patrón de modificación inicial presente en la hebra sentido y/o hebra antisentido. La interrupción del patrón de modificación de la hebra sentido y/o antisentido mediante la introducción de uno o más motivos de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos a la hebra sentido y/o antisentido mejora sorprendentemente la actividad silenciadora de genes al gen objetivo.

En una realización, cuando el motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos se introduce en cualquiera de las hebras, la modificación del nucleótido junto al motivo es una modificación diferente de la modificación del motivo. Por ejemplo, la porción de la secuencia que contiene el motivo es "…N_aYYYN_b…", donde "Y" representa la modificación del motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos, y "N_a" y "N_b" representan una modificación al nucleótido junto al motivo "YYY" que es diferente a la modificación de Y, y donde N_a y N_b pueden ser las mismas o diferentes modificaciones. Alternativamente, N_a y/o N_b pueden estar presentes o ausentes cuando hay una modificación de la presente.

El agente de iARN puede comprender además al menos una conexión internucleotídica de fosforotioato o metilfosfonato. La modificación de la conexión internucleotídica de fosforotioato o metilfosfonato puede ocurrir en cualquier nucleótido de la hebra sentido o hebra antisentido o ambas en cualquier posición de la hebra. Por ejemplo, la modificación de la conexión internucleotídica puede ocurrir en todos los nucleótidos en la hebra sentido o hebra antisentido; cada modificación de la conexión internucleotídica puede ocurrir en un patrón alternado en la hebra sentido o hebra antisentido; o la hebra sentido o hebra antisentido pueden contener las modificaciones de la conexión internucleotídica en un patrón alternado. El patrón alternado de la modificación de la conexión internucleotídica en la hebra sentido puede ser la misma o diferente de la hebra antisentido, y el patrón alternado de la modificación de la conexión internucleotídica en la hebra sentido puede tener un cambio con respecto al patrón alternado de la modificación de la conexión internucleotídica en la hebra antisentido.

En una realización, la iARN comprende la modificación de la conexión internucleotídica de fosforotioato o metilfosfonato en la región de saliente. Por ejemplo, la región saliente puede contener dos nucleótidos que tienen una conexión internucleotídica de fosforotioato o metilfosfonato entre los dos nucleótidos. Las

modificaciones de la conexión internucleotídica también pueden realizarse para unir los nucleótidos salientes con los nucleótidos apareados terminales dentro de la región de dúplex. Por ejemplo, al menos 2, 3, 4 o todos los nucleótidos salientes pueden unirse a través de una conexión internucleotídica de fosforotioato o metilfosfonato y opcionalmente, puede haber conexiones internucleotídicas de fosforotioato o metilfosfonato adicionales que unen el nucleótido saliente con un nucleótido apareado que está junto al nucleótido saliente. Por ejemplo, puede haber al menos dos conexiones internucleotídicas de fosforotioato entre los tres nucleótidos terminales, en los cuales dos de los tres nucleótidos son nucleótidos salientes y el tercero es un nucleótido apareado junto al nucleótido saliente. Preferiblemente, estos tres nucleótidos terminales pueden estar en el extremo 3' de la hebra antisentido.

En una realización, el agente de iARN comprende uno o más apareamientos incorrectos con el objetivo, dentro del dúplex, o combinaciones de los mismos. El apareamiento incorrecto puede ocurrir en la región saliente o la región de dúplex. El par de bases puede puntuarse en base a su propensión para promover la disociación o fusión (por ejemplo, en la energía libre de asociación o disociación de un apareamiento particular, el abordaje más simple es para examinar los pares en un par de bases individual, aunque

también puede utilizarse el vecino siguiente o un análisis similar). En términos de promover la disociación: Se prefiere A:U a G:C; se prefiere G:U a G:C; y se prefiere I:C a G:C (I=inosina). Los apareamientos incorrectos, por ejemplo, apareamientos no canónicos u otros que no son canónicos (como se describe en otra parte de la presente) se prefieren a apareamientos canónicos (A:T, A:U, G:C); y se prefieren los apareamientos que incluyen una base universal a apareamientos canónicos.

En una realización, el agente de iARN comprende al menos uno de los primeros 1, 2, 3, 4 o 5 pares de bases dentro de las regiones de dúplex del extremo 5' de la hebra antisentido pueden seleccionarse independientemente del grupo de: A:U, G:U, I:C, y pares no coincidentes, por ejemplo, apareamientos no canónicos u otros que no son canónicos o apareamientos que incluyen una base universal, para promover la disociación de la hebra antisentido en el extremo 5’ del dúplex.

En una realización, el nucleótido en la posición 1 dentro de la región de dúplex del extremo 5' en la hebra antisentido se selecciona del grupo que consiste en A, dA, dU, U y dT. Alternativamente, al menos uno de los primeros 1, 2 o 3 pares de bases dentro de la región de dúplex del extremo 5' de la hebra antisentido es un par de bases AU. Por ejemplo, el primer par de bases dentro de la región de

dúplex del extremo 5' de la hebra antisentido es un par de bases AU.

En una realización, la secuencia de la hebra sentido puede representarse mediante la fórmula (I):

$$5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3' \quad (I)$$

en donde:

i y j son cada uno independientemente 0 o 1;

p y q son cada uno independientemente 0-6;

cada N_a independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos modificados, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de diferente forma;

cada N_b independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos modificados;

cada n_p y n_q independientemente representan un nucleótido saliente;

en donde Nb e Y no tienen la misma modificación; y

cada XXX, YYY y ZZZ independientemente representa un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos. Preferiblemente YYY es todo de nucleótidos 2’-F modificados.

En una realización, el N_a y/o N_b comprenden modificaciones de un patrón alternado.

En una realización, el motivo YYY se encuentra en o cerca del sitio de escisión de la hebra sentido. Por

ejemplo, cuando el agente de iARN tiene una región de dúplex de 17-23 nucleótidos de longitud, el motivo YYY puede estar en o cerca del sitio de escisión (por ejemplo, puede estar en las posiciones 6, 7, 8, 7, 8, 9, 8, 9, 10, 9, 10, 11, 10, 11,12 u 11, 12, 13) de la hebra sentido, comenzando la cuenta desde el primer nucleótido a partir del extremo 5'; u opcionalmente, comenzando la cuenta en el primer nucleótido apareado dentro de la región de dúplex, a partir del extremo 5'.

En una realización, i es 1 y j es 0, o i es 0 y j es 1, o tanto i como j son 1. La hebra sentido puede, por lo tanto, estar representada mediante las siguientes fórmulas:

5' n_p-N_a-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Ia);

5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_a-n_q 3' (Ib); o

5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Ic).

Cuando la hebra sentido se representa mediante la fórmula (Ia), N_b representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleótidos modificados. Cada N_a independientemente puede representar una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados.

Cuando la hebra sentido se representa como la fórmula (Ib), N_b representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleótidos modificados. Cada N_a independientemente puede

representar una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados.

Cuando la hebra sentido se representa como la fórmula (Ic), cada N_b independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleótidos modificados. Preferiblemente, N_b es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Cada N_a independientemente puede representar una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados.

Cada uno de X, Y y Z pueden ser iguales o diferentes entre sí.

En una realización, la hebra antisentido secuencia de la iARN puede representarse mediante 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 independientemente 0 o 1;

p' y q' son cada uno independientemente 0-6;

cada N_a' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos modificados, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de diferente forma;

cada N_b' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos modificados;

cada n_p' y n_q' independientemente representan un nucleótido saliente;

en donde N_b' e Y' no tienen la misma modificación;

y

cada X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' independientemente representa un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos.

En una realización, el N_a' y/o N_b' comprenden modificaciones de un patrón alternado.

El motivo Y'Y'Y' se encuentra en o cerca del sitio de escisión de la hebra antisentido. Por ejemplo, cuando el agente de iARN tiene una región de dúplex de 17-23 nt de longitud, el motivo Y'Y'Y' puede estar en las posiciones 9, 10, 11; 10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14; o 13, 14, 15 de la hebra antisentido, comenzando la cuenta desde el primer nucleótido a partir del extremo 5'; u opcionalmente, comenzando la cuenta en el primer nucleótido apareado dentro de la región de dúplex, a partir del extremo 5'. Preferiblemente, el motivo Y'Y'Y' se encuentra en las posiciones 11, 12, 13.

En una realización, un motivo Y'Y'Y' es todo de nucleótidos 2'-OMe modificados.

En una realización, k es 1 y l es 0, o k es 0 y l es 1, o tanto k como l son 1.

La hebra antisentido puede, por lo tanto, estar representada mediante las siguientes fórmulas:

5' $n_{q'}$-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-$n_{p'}$ 3' (IIa);

5' $n_{q'}$-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-$n_{p'}$ 3' (IIb); o

5' $n_{q'}$-N_a'- Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'- X'X'X'-N_a'-$n_{p'}$ 3' (IIc).

Cuando la hebra antisentido se representa mediante la fórmula (IIa), N_b' representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleótidos modificados. Cada N_a' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados.

Cuando la hebra antisentido se representa como la fórmula (IIb), N_b' representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleótidos modificados. Cada N_a' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados.

Cuando la hebra antisentido se representa como la fórmula (IIc), cada N_b' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleótidos modificados. Cada N_a' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados. Preferiblemente, N_b es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Cada uno de X′, Y′ y Z′ pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Cada nucleótido de la hebra sentido y la hebra antisentido puede modificarse independientemente con LNA, HNA, CeNA, 2′-metoxietilo, 2′-O-metilo, 2′-O-alilo, 2′-C-alilo, 2′-hidroxilo, 2′-desoxi o 2′-fluoro. Por ejemplo, cada nucleótido de la hebra sentido y la hebra antisentido se modifica independientemente con 2′-O-metilo o 2′-fluoro. Cada X, Y, Z, X′, Y′ y Z′, en particular, puede representar una modificación 2′-O-metilo o una modificación 2′-fluoro.

En una realización, la hebra sentido del agente de iARN puede contener un motivo YYY en las posiciones 9, 10 y 11 de la hebra cuando la región de dúplex es de 21 nt, comenzando la cuenta desde el primer nucleótido a partir del extremo 5′, u opcionalmente, comenzando la cuenta en el primer nucleótido apareado dentro de la región de dúplex, a partir del extremo 5′; e Y representa una modificación 2′-F. La hebra sentido adicionalmente puede contener un motivo XXX o motivos ZZZ como modificaciones de ala en el extremo opuesto de la región de dúplex; y cada XXX y ZZZ independientemente representa una modificación 2′-OMe o modificación 2′-F.

En una realización la hebra antisentido puede contener un motivo Y′Y′Y′ en las posiciones 11, 12, 13 de la hebra, comenzando la cuenta desde el primer nucleótido a partir del extremo 5′, u opcionalmente, comenzando la cuenta en el

primer nucleótido apareado dentro de la región de dúplex, a partir del extremo 5′; e Y′ representa una modificación 2′-O-metilo. La hebra antisentido adicionalmente puede contener un motivo X′X′X′ o motivos Z′Z′Z′ como modificaciones de ala en el extremo opuesto de la región de dúplex; y cada X′X′X′ y Z′Z′Z′ independientemente representa una modificación 2′-OMe o modificación 2′-F.

La hebra sentido representada mediante cualquiera de las fórmulas precedentes (Ia), (Ib) y (Ic) forma un dúplex con una hebra antisentido representada mediante cualquiera de las fórmulas (IIa), (IIb) y (IIc), respectivamente.

De esta forma, los agentes de iARN de la invención pueden comprender una hebra sentido y una hebra antisentido, teniendo cada hebra 14 a 30 nucleótidos, estando el dúplex de iARN representado por la fórmula (III):

sentido: 5' n_p -N_a-(X X X)$_i$ -N_b- e 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 independientemente 0 o 1;

p, p′, q y q′ son cada uno independientemente 0-6;

cada N_a y N_a' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25

nucleótidos modificados, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de diferente forma;

cada N_b y N_b' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos modificados;

en donde

cada n_p', n_p, n_q' y n_q independientemente representa un nucleótido saliente; y

cada XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' y Z'Z'Z' independientemente representa un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos.

En una realización, i es 1 y j es 0; o i es 0 y j es 1; o tanto i como j son 1. En otra realización, k es 1 y l es 0; k es 0 y l es 1; o tanto k como l son 1.

Combinaciones ejemplares de la hebra sentido y la hebra antisentido que forman un dúplex de iARN incluyen las siguientes fórmulas:

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'

(IIIa)

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'

(IIIb)

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'

(IIIc)

Cuando el agente de iARN se representa mediante la fórmula (IIIa), cada N_b independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-10, 1-7, 1-5 o 1-4 nucleótidos modificados. Cada N_a independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados.

Cuando el agente de iARN se representa como la fórmula (IIIb), cada N_b, N_b' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleótidos modificados. Cada N_a independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados.

Cuando el agente de iARN se representa como la fórmula (IIIc), cada N_b, N_b' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleótidos modificados. Cada N_a, N_a' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-20, 2-15 o 2-10 nucleótidos modificados. Cada uno de N_a, N_a', N_b y N_b' independientemente comprende modificaciones de un patrón alternado.

Cada X, Y y Z en la fórmulas (III), (IIIa), (IIIb) y (IIIc) pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Cuando el agente de iARN se representa mediante la fórmula (III), (IIIa), (IIIb) o (IIIc), al menos uno de los

nucleótidos Y puede formar un par de bases con uno de los nucleótidos Y′. De forma alternativa, al menos dos de los nucleótidos Y forman pares de bases con los correspondientes nucleótidos Y′; o los tres nucleótidos Y todos forman pares de bases con los correspondientes nucleótidos Y′.

Cuando el agente de iARN se representa mediante la fórmula (IIIa) o (IIIc), al menos uno de los nucleótidos Z puede formar un par de bases con uno de los nucleótidos Z′. De forma alternativa, al menos dos de los nucleótidos Z forman pares de bases con los correspondientes nucleótidos Z′; o los tres nucleótidos Z forman pares de bases con los correspondientes nucleótidos Z′.

Cuando el agente de iARN se representa como la fórmula (IIIb) o (IIIc), al menos uno de los nucleótidos X puede formar un par de bases con uno de los nucleótidos X′. De forma alternativa, al menos dos de los nucleótidos X forman pares de bases con los correspondientes nucleótidos X′; o los tres nucleótidos X todos forman pares de bases con los correspondientes nucleótidos X′.

En una realización, la modificación en el nucleótido Y es diferente de la modificación en el nucleótido Y′, la modificación en el nucleótido Z es diferente de la modificación en el nucleótido Z′ y/o la modificación en el nucleótido X es diferente de la modificación en el nucleótido X′.

En una realización, el agente de iARN es un multímero que contiene al menos dos dúplex representados por la fórmula (III), (IIIa), (IIIb) o (IIIc), en donde los dúplex están conectados mediante un enlazante. El enlazante puede ser escindible o no escindible. Opcionalmente, el multímero adicionalmente comprende un ligando. Cada uno de los dúplex puede dirigirse al mismo gen o dos genes diferentes; o cada uno de los dúplex puede dirigirse al mismo gen en dos sitios objetivo diferentes.

En una realización, el agente de iARN es un multímero que contiene tres, cuatro, cinco, seis o más dúplex representados por la fórmula (III), (IIIa), (IIIb) o (IIIc), en donde los dúplex están conectados mediante un enlazante. El enlazante puede ser escindible o no escindible. Opcionalmente, el multímero adicionalmente comprende un ligando. Cada uno de los dúplex puede dirigirse al mismo gen o dos genes diferentes; o cada uno de los dúplex puede dirigirse al mismo gen en dos sitios objetivo diferentes.

En una realización, dos agentes de iARN representados mediante la fórmula (III), (IIIa), (IIIb) o (IIIc) están enlazados entre sí en el extremo 5’, y uno o ambos de los extremos 3’ 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 sitios objetivo diferentes.

Varias publicaciones describen agentes de iARN multiméricos. Dichas publicaciones incluyen los documentos WO2007/091269, Patente de los Estados Unidos No. 7858769, WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887 y **WO2011/031520 cuyo contenido se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.**

El agente de iARN que contiene conjugaciones de uno o más restos de carbohidratos con un agente de iARN puede optimizar una o más propiedades del agente de iARN. En muchos casos, el resto de carbohidrato estará unido a una subunidad modificada del agente de iARN. Por ejemplo, el azúcar ribosa de una o más subunidades de ribonucleótidos de un agente de ARNdh puede reemplazarse por otro resto, por ejemplo, un portador no carbohidrato (preferiblemente cíclico) al cual se une un ligando de carbohidrato. Una subunidad de ribonucleótidos en la cual el azúcar ribosa de la subunidad se ha reemplazado de este modo se denomina en la presente como una subunidad de modificación de reemplazo de ribosa (SMRR). Un portador cíclico puede ser un sistema de anillos carbocíclico, es decir, todos los átomos del anillo son átomos de carbono, o un sistema de anillos heterocíclico, es decir, uno o más átomos del anillo pueden ser un heteroátomo, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre. El portador cíclico puede ser un sistema de anillos monocíclico, o puede contener dos o más anillos, por ejemplo, anillos fusionados. El portador cíclico puede ser

un sistema de anillos completamente saturados, o puede contener uno o más enlaces dobles.

El ligando puede estar unido al polinucleótido a través de un portador. Los portadores incluyen (i) al menos un "punto de unión de estructura principal", preferiblemente dos "puntos de unión de estructura principal" y (ii) al menos un "punto de unión de conexión". Un "punto de unión a estructura principal" tal como se utiliza en la presente se refiere a un grupo funcional, por ejemplo, un grupo hidroxilo o, generalmente, un enlace disponible para, y que es adecuado para la incorporación del portador en la estructura principal, por ejemplo, el fosfato, o fosfato modificado, por ejemplo, azufre que contiene, estructura principal, de un ácido ribonucleico. Un "punto de unión de conexión" (TAP) en algunas realizaciones se refiere a un átomo de anillo constituyente del portador cíclico, por ejemplo, un átomo de carbono o un heteroátomo (distinto de un átomo que proporciona un punto de unión de estructura principal) que conecta un resto seleccionado. El resto puede ser, por ejemplo, un carbohidrato, por ejemplo, monosacárido, disacárido, trisacárido, tetrasacárido, oligosacárido y polisacárido. Opcionalmente, el resto seleccionado se conecta mediante una conexión interviniente al portador cíclico. Por lo tanto, el portador cíclico a menudo incluirá un grupo funcional, por ejemplo, un grupo amino, o generalmente

proporcionará un enlace que es adecuado para la incorporación o conexión de otra entidad química, por ejemplo, un ligando al anillo constituyente.

Los agentes de iARN pueden conjugarse con un ligando mediante un portador, en donde el portador puede ser un grupo cíclico o acíclico; preferiblemente, el grupo cíclico se selecciona de pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, [1,3]dioxolano, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinoxalinilo, piridazinonilo, tetrahidrofurilo y decalino; preferiblemente, el grupo acíclico se selecciona de estructura principal de serinol o estructura principal dietanolamina.

En algunas realizaciones específicas, el agente de iARN de la invención es un agente que se selecciona del grupo de agentes que figuran en la Tabla 1 y consiste en D1000, D1001, D1002, D1003, D1004, D1005, D1006, D1007, D1008, D1009, D1010, D1011, D1012, D1013, D1014, D1015, D1016, D1017, D1018, D1019, D1020, D1021, D1022, D1023, D1024, D1025, D1026, D1027, D1028, D1029, D1030, D1031, D1032, D1033, D1034, D1035, D1036, D1037, D1038, D1039, D1040, D1041, D1042, D1043, D1044, D1045, D1046, D1047, D1048, D1049, D1050, D1051, D1052, D1053, D1054, D1055, D1056, D1057, D1058, D1059, D1060, D1061, D1062, D1063, D1064, D1065, D1066, D1067, D1068, D1069, D1070, D1071,

D1072, D1073, D1074, D1075, D1076, D1077, D1078, D1079,
D1080, D1081, D1082, D1083, D1084, D1085, D1086, D1087,
D1088, D1089, D1090, D1091, D1092, D1093, D1094, D1095,
D1096, D1097, D1098, D1099, D1100, D1101, D1102, D1103,
D1104, D1105, D1106, D1107, D1108, D1109, D1110, D1111,
D1112, D1113, D1114, D1115, D1116, D1117, D1118, D1119,
D1120, D1121, D1122, D1123, D1124, D1125, D1126, D1127,
D1128, D1129, D1130, D1131, D1132, D1133, D1134, D1135,
D1136, D1137, D1138, D1139, D1140, D1141, D1142, D1143,
D1144, D1145, D1146, D1147, D1148, D1149, D1150, D1151,
D1152, D1153, D1154, D1155, D1156, D1157, D1158, D1159,
D1160, D1161, D1162, D1163, D1164, D1165, D1166, D1167,
D1168, D1169, D1170, D1171, D1172, D1173, D1174, D1175,
D1176, D1177, D1178, D1179, D1180, D1181, D1182, D1183,
D1184, D1185, D1186, D1187, D1188, D1189, D1190, D1191,
D1192, D1193, D1194, D1195, D1196, D1197, D1198, D1199,
D1200, D1201, D1202, D1203, D1204, D1205, D1206, D1207,
D1208, D1209, D1210, D1211, D1212, D1213, D1214, D1215,
D1216, D1217, D1218, D1219, D1220, D1221, D1222, D1223,
D1224, D1225, D1226, D1227, D1228, D1229, D1230, D1231,
D1232, D1233, D1234, D1235, D1236, D1237, D1238, D1239,
D1240, D1241, D1242, D1243, D1244, D1245, D1246, D1247,
D1248, D1249, D1250, D1251, D1252, D1253, D1254, D1255,
D1256, D1257, D1258, D1259, D1260, D1261, D1262, D1263,
D1264, D1265, D1266, D1267, D1268, D1269, D1270, D1271,
D1272, D1273, D1274, D1275, D1276, D1277, D1278, D1279,

D1280, D1281, D1282, D1283, D1284, D1285, D1286, D1287,
D1288, D1289, D1290, D1291, D1292, D1293, D1294, D1295,
D1296, D1297, D1298, D1299, D1300, D1301, D1302, D1303,
D1304, D1305, D1306, D1307, D1308, D1309, D1310, D1311,
D1312, D1313, D1314, D1315, D1316, D1317, D1318, D1319,
D1320, D1321, D1322, D1323, D1324, D1325, D1326, D1327,
D1328, D1329, D1330, D1331, D1332, D1333, D1334, D1335,
D1336, D1337, D1338, D1339, D1340, D1341, D1342, D1343,
D1344, D1345, D1346, D1347, D1348, D1349, D1350, D1351,
D1352, D1353, D1354, D1355, D1356, D1357, D1358, D1359,
D1360, D1361, D1362, D1363, D1364, D1365, D1366, D1367,
D1368, D1369, D1370, D1371, D1372, D1373, D1374, D1375,
D1376, D1377, D1378, D1379, D1380, D1381, D1382, D1383,
D1384, D1385, D1386, D1387, D1388, D1389, D1390, D1391,
D1392, D1393, D1394, D1395, D1396, D1397, D1398, D1399,
D1400, D1401, D1402, D1403, D1404, D1405, D1406, D1407,
D1408, D1409, D1410, D1411, D1412, D1413, D1414, D1415,
D1416, D1417, D1418, D1419, D1420, D1421, D1422, D1423,
D1424, D1425, D1426, D1427, D1428, D1429, D1430, D1431,
D1432, D1433, D1434, D1435, D1436, D1437, D1438, D1439,
D1440, D1441, D1442, D1443, D1444, D1445, D1446, D1447,
D1448, D1449, D1450, D1451, D1452, D1453, D1454, D1455,
D1456, D1457, D1458, D1459, D1460, D1461, D1462, D1463,
D1464, D1465, D1466, D1467, D1468, D1469, D1470, D1471,
D1472, D1473, D1474, D1475, D1476, D1477, D1478, D1479,
D1480, D1481, D1482, D1483, D1484, D1485, D1486, D1487,

D1488, D1489, D1490, D1491, D1492, D1493, D1494, D1495,
D1496, D1497, D1498, D1499, D1500, D1501, D1502, D1503,
D1504, D1505, D1506, D1507, D1508, D1509, D1510, D1511,
D1512, D1513, D1514, D1515, D1516, D1517, D1518, D1519,
D1520, D1521, D1522, D1523, D1524, D1525, D1526, D1527,
D1528, D1529, D1530, D1531, D1532, D1533, D1534, D1535,
D1536, D1537, D1538, D1539, D1540, D1541, D1542, D1543,
D1544, D1545, D1546, D1547, D1548, D1549, D1550, D1551,
D1552, D1553, D1554, D1555, D1556, D1557, D1558, D1559,
D1560, D1561, D1562, D1563, D1564, D1565, D1566, D1567,
D1568, D1569, D1570, D1571, D1572, D1573, D1574, D1575,
D1576, D1577, D1578, D1579, D1580, D1581, D1582, D1583,
D1584, D1585, D1586, D1587, D1588, D1589, D1590, D1591,
D1592, D1593, D1594, D1595, D1596, D1597, D1598, D1599,
D1600, D1601, D1602, D1603, D1604, D1605, D1606, D1607,
D1608, D1609, D1610, D1611, D1612, D1613, D1614, D1615,
D1616, D1617, D1618, D1619, D1620, D1621, D1622, D1623,
D1624, D1625, D1626, D1627, D1628, D1629, D1630, D1631,
D1632, D1633, D1634, D1635, D1636, D1637, D1638, D1639,
D1640, D1641, D1642, D1643, D1644, D1645, D1646, D1647,
D1648, D1649, D1650, D1651, D1652, D1653, D1654, D1655,
D1656, D1657, D1658, D1659, D1660, D1661, D1662, D1663,
D1664, D1665, D1666, D1667, D1668, D1669, D1670, D1671,
D1672, D1673, D1674, D1675, D1676, D1677, D1678, D1679,
D1680, D1681, D1682, D1683, D1684, D1685, D1686, D1687,
D1688, D1689, D1690, D1691, D1692, D1693, D1694, D1695,

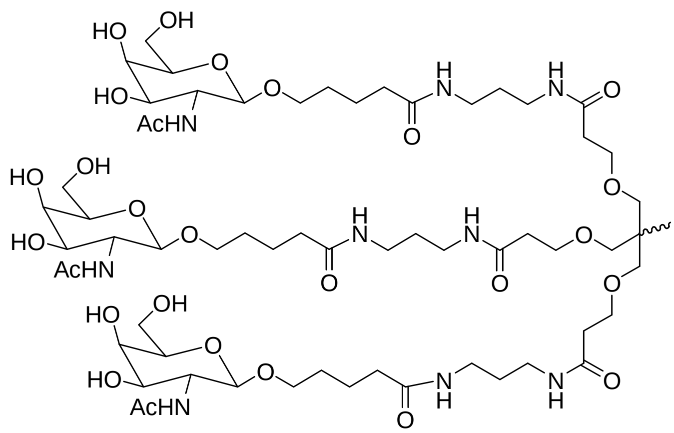
D1696, D1697, D1698, D1699, D1700, D1701, D1702, D1703,
D1704, D1705, D1706, D1707, D1708, D1709, D1710, D1711,
D1712, D1713, D1714, D1715, D1716, D1717, D1718, D1719,
D1720, D1721, D1722, D1723, D1724, D1725, D1726, D1727,
D1728, D1729, D1730, D1731, D1732, D1733, D1734, D1735,
D1736, D1737, D1738, D1739, D1740, D1741, D1742, D1743,
D1744, D1745, D1746, D1747, D1748, D1749, D1750, D1751,
D1752, D1753, D1754, D1755, D1756, D1757, D1758, D1759,
D1760, D1761, D1762, D1763, D1764, D1765, D1766, D1767,
D1768, D1769, D1770, D1771, D1772, D1773, D1774, D1775,
D1776, D1777, D1778, D1779, D1780, D1781, D1782, D1783,
D1784, D1785, D1786, D1787, D1788, D1789, D1790, D1791,
D1792, D1793, D1794, D1795, D1796, D1797, D1798, D1799,
D1800, D1801, D1802, D1803, D1804, D1805, D1806, D1807,
D1808, D1809, D1810, D1811, D1812, D1813, D1814, D1815,
D1816, D1817, D1818, D1819, D1820, D1821, D1822, D1823,
D1824, D1825, D1826, D1827, D1828, D1829, D1830, D1831,
D1832, D1833, D1834, D1835, D1836, D1837, D1838, D1839,
D1840, D1841, D1842, D1843, D1844, D1845, D1846, D1847,
D1848, D1849, D1850, D1851, D1852, D1853, D1854, D1855,
D1856, D1857, D1858, D1859, D1860, D1861, D1862, D1863,
D1864, D1865, D1866, D1867, D1868, D1869, D1870, D1871,
D1872, D1873, D1874, D1875, D1876, D1877, D1878, D1879,
D1880, D1881, D1882, D1883, D1884, D1885, D1886, D1887,
D1888, D1889, D1890, D1891, D1892, D1893, D1894, D1895,
D1896, D1897, D1898, D1899, D1900, D1901, D1902, D1903,

D1904, D1905, D1906, D1907, D1908, D1909, D1910, D1911, D1912, D1913, D1914, D1915, D1916, D1917, D1918, D1919, D1920, D1921, D1922, D1923, D1924, D1925, D1926, D1927, D1928, D1929, D1930, D1931, D1932, D1933, D1934, D1935, D1936, D1937, D1938, D1939, D1940, D1941, D1942, D1943, D1944, D1945, D1946, D1947, D1948, D1949, D1950, D1951, D1952, D1953, D1954, D1955, D1956, D1957, D1958, D1959, D1960, D1961, D1962, D1963, D1964, D1965, D1966, D1967, D1968, D1969, D1970, D1971, D1972, D1973, D1974, D1975, D1976, D1977, D1978, D1979, D1980, D1981, D1982, D1983, D1984, D1985, D1986, D1987, D1988, D1989, D1990, D1991, D1992, D1993, D1994, D1995, D1996, D1997, D1998, D1999, D2000, D2001, D2002, D2003, D2004, D2005, D2006, D2007, D2008, D2009, D2010, D2011, D2012, D2013, D2014, D2015, D2016, D2017, D2018, D2019, D2020, D2021, D2022, D2023, D2024, D2025, D2026, D2027, D2028, D2029, D2030, D2031, D2032, D2033, D2034, D2035, D2036, D2037, D2038, D2039, D2040, D2041, D2042, D2043, D2044, D2045, D2046, D2047, D2048, D2049, D2050, D2051, D2052, D2053, D2054, D2055, D2056, D2057, D2058, D2059, D2060, D2061, D2062, D2063, D2064, D2065, D2066, D2067, D2068, D2069, D2070, D2071, D2072, D2073, D2074, D2075, D2076, D2077, D2078, D2079, D2080, D2081, D2082, D2083, D2084, D2085, D2086, D2087, D2088, D2089, D2090 y D2091.

Estos agentes pueden comprender, además, un ligando, tal como un ligando GaINAc.

Ligandos

Los agentes de iARN de la invención, por ejemplo, agentes de iARN de doble hebra, pueden estar conjugados opcionalmente a uno o más ligandos. El ligando puede estar unido a la hebra sentido, hebra antisentido o ambas hebras, en el extremo 3', extremo 5' o ambos extremos. Por ejemplo, el ligando puede estar conjugado con la hebra sentido. En realizaciones preferidas, el ligando se conjuga al extremo 3' de la hebra sentido. En una realización preferida, el ligando es un ligando GalNAc. En realizaciones particularmente preferidas, el ligando es $GalNAc_3$:



.

Una amplia variedad de entidades pueden acoplarse a los agentes de iARN de la presente invención. Restos preferidos son ligandos, que están acoplados, preferiblemente covalentemente, ya sea directamente o indirectamente a través de una conexión interviniente.

En realizaciones preferidas, un ligando altera la distribución, objetivo o vida de la molécula a la cual está incorporada. En realizaciones preferidas un ligando proporciona una afinidad mejorada para un objetivo seleccionado, por ejemplo, molécula, célula o tipo de célula, compartimiento, receptor, por ejemplo, un compartimiento celular o de órgano, tejido, órgano o región del cuerpo, como, por ejemplo, en comparación con una especie ausente tal como un ligando. Los ligandos que proporcionan afinidad mejorada para un objetivo seleccionado también se denominan ligandos dirigidos.

Algunos ligandos pueden tener propiedades endosomolíticas. Los ligandos endosomolíticos promueven la lisis del endosoma y/o transporte de la composición de la invención, o sus componentes, del endosoma al citoplasma de la célula. El ligando endosomolítico puede ser un péptido polianiónico o peptidomimético que muestra una actividad de membrana dependiente de pH y fusogenecidad. En una realización, el ligando endosomolítico asume su conformación activa en el pH endosomal. La conformación "activa" es la conformación en la cual el ligando endosomolítico promueve la lisis del endosoma y/o el transporte de la composición de la invención, o sus componentes, del endosoma al citoplasma de la célula. Ligandos endosomolíticos ejemplares incluyen el péptido GALA (Subbarao *et al.*, *Biochemistry*, 1987, 26: 2964-2972),

el péptido EALA (Vogel *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 1581-1586) y sus derivados (Turk *et al.*, *Biochem. Biophys. Acta*, 2002, 1559: 56-68). En una realización, el componente endosomolítico puede contener un grupo químico (por ejemplo, un aminoácido) que se someterá a un cambio en la carga o protonación en respuesta a un cambio en el pH. El componente endosomolítico puede ser lineal o ramificado.

Los ligandos pueden mejorar el transporte, hibridación y propiedades de especificidad y pueden mejorar también la resistencia de nucleasa del oligorribonucleótido modificado o natural resultante o una molécula polimérica que comprende cualquier combinación de monómeros descrita en la presente y/o ribonucleótidos modificados o naturales.

Los ligandos en general pueden incluir modificantes terapéuticos, por ejemplo, para mejorar la captación; compuestos diagnósticos o grupos reporteros por ejemplo, para monitorear la distribución; agentes de reticulación y restos que confieren resistencia a la nucleasa. Ejemplos generales incluyen lípidos, esteroides, vitaminas, azúcares, proteínas, péptidos, poliaminas e imitaciones de péptidos.

Los ligandos pueden incluir una sustancia natural, tal como una proteína (por ejemplo, albúmina de suero humano (HSA), lipoproteína de baja densidad (LDL), lipoproteína de alta densidad (HDL) o globulina); un 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, tal como un polímero sintético, por ejemplo, un ácido de poliamina sintético, un oligonucleótido (por ejemplo, un aptámero). Ejemplos de ácidos de poliamina incluyen ácido de poliamina es una polilisina (PLL), poli L-ácido aspártico, poli L-ácido glutámico, copolímero de anhídrido de estireno-ácido maleico, copolímero poli(L-láctido-co-glicólido), copolímero de anhídrido de éter maleico, copolímero de N-(2-hidroxipropil)metacrilamida (HMPA), polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA), poliuretano, poli(2-ácido etilacrílico), polímeros de N-isopropilacrilamida o polifosfazina. Ejemplo de poliaminas incluye: polietilenimina, polilisina (PLL), espermina, espermidina, poliamina, pseudopéptido-poliamina, poliamina peptidomimética, poliamina de dendrímero, arginina, amidina, protamina, lípido catiónico, porfirina catiónica, sal cuaternaria de una poliamina o un péptido helicoidal alfa.

Los ligandos también pueden incluir grupos dirigidos, por ejemplo, un agente que se dirige a células o tejido, por ejemplo, una lectina, glicoproteína, lípido o proteína, por ejemplo, un anticuerpo, que se une a un tipo de célula específico tal como una célula de riñón. Un grupo dirigido puede ser una tirotropina, melanotropina, lectina, glicoproteína, proteína A tensioactiva, carbohidrato de mucina, lactosa multivalente, galactosa multivalente, N-acetil-galactosamina, manosa multivalente de N-acetil-

gulucosamina, fucosa multivalente, poliaminoácidos glicosilados, galactosa multivalente, transferrina, bifosfonato, poliglutamato, poliaspartato, un lípido, colesterol, un esteroide, ácido biliar, folato, vitamina B12, biotina, un péptido RGD, una imitación de un péptido RGD o un aptámero.

Otros ejemplos de ligandos incluyen tintes, agentes intercalantes (por ejemplo, acridinas), reticuladores (por ejemplo, psoraleno, mitomicina C), porfirinas (TPPC4, texafirina, Sapphirina), hidrocarburos aromáticos policíclicos (por ejemplo, fenazina, dihidrofenazina), endonucleasas artificiales o un quelante (por ejemplo, EDTA), moléculas lipofílicas, por ejemplo, colesterol, ácido cólico, ácido adamantano acético, 1-ácido butírico de pireno, dihidrotestosterona, 1,3-Bis-O(hexadecil)glicerol, grupo geraniloxihexilo, hexadecilglicerol, borneol, mentol, 1,3-propanediol, grupo heptadecilo, 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 radioetiquetados, enzimas, haptenos (por ejemplo, biotina), facilitadores de transporte/absorción (por ejemplo, aspirina, vitamina E, ácido fólico), ribonucleasas sintéticas (por ejemplo,

imidazol, bisimidazol, histamina, agrupamientos de imidazol, conjugados acridina-imidazol, complejos Eu3+ de tetraazamacrociclos), dinitrofenilo, HRP o AP.

Los ligandos pueden ser proteínas, por ejemplo, glicoproteínas o péptidos, por ejemplo, moléculas que tienen una afinidad específica para un co-ligando, o anticuerpos por ejemplo, un anticuerpo, que se une a un tipo de célula específica tal como una célula cancerosa, célula endotelial o célula ósea. Los ligandos también incluyen hormonas y receptoras de hormonas. Ellos también pueden incluir especies no peptídicas, tales como lípidos, lectinas, carbohidratos, vitaminas, cofactores, lactosa multivalente, galactosa multivalente, N-acetil-galactosamina, manosa multivalente de N-acetil-gulucosamina, fucosa multivalente o aptámeros. El ligando puede ser, por ejemplo, un lipopolisacárido, un activador de quinasa p38 MAP o un activador de NF-κB.

El ligando puede ser una sustancia, por ejemplo, un fármaco, que puede aumentar la captación del agente de iARN en la célula, por ejemplo, mediante la alteración del citoesqueleto de la célula, por ejemplo, mediante la alteración de los microtúbulos, microfilamentos y/o filamentos intermedios de la célula. El fármaco puede ser, por ejemplo, taxón, vincristina, vinblastina, citocalasina, nocodazol, japlakinólido, latrunculina A, faloidina, swinholida A, indanocina o mioservina.

El ligando puede aumentar la captación del oligonucleótido en la célula mediante, por ejemplo, la activación de una respuesta inflamatoria. Ligandos ejemplares que tendrían dicho efecto incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa), interleuquina-1 beta o interferón gamma.

En un aspecto, el ligando es un lípido o molécula en base a lípidos. Dicho lípido o molécula a base de lípidos se une preferiblemente a una proteína de suero, por ejemplo, albúmina de suero humano (HSA). Un ligando de unión a HSA permite la distribución del conjugado a un tejido objetivo, por ejemplo, un tejido objetivo no renal del cuerpo. Por ejemplo, el tejido objetivo puede ser el hígado, incluyendo células parenquimales del hígado. Otras moléculas que pueden unirse a HSA también pueden utilizarse como ligandos. Por ejemplo, también puede utilizarse naproxeno o aspirina. Un lípido o ligando en base a lípidos puede (a) aumentar la resistencia a la degradación del conjugado, (b) aumentar el direccionamiento o transporte en una célula objetivo o membrana celular y/o (c) puede utilizarse para ajustar la unión a una proteína de suero, por ejemplo, HSA.

Un ligando en base a lípidos puede utilizarse para modular, por ejemplo, controlar la unión del conjugado a un tejido objetivo. Por ejemplo, será menos probable que un lípido o ligando en base a lípidos que se une a HSA más fuertemente sea dirigido al riñón y de este modo menos

probable que sea eliminado del cuerpo. Un lípido o ligando en base a lípidos que se une a HSA menos fuertemente puede utilizarse para dirigir el conjugado al riñón.

En una realización preferida, el ligando en base a lípidos se une a HSA. Preferiblemente, se une a HSA con una afinidad suficiente de modo que el conjugado se distribuirá preferiblemente a un tejido no renal. Sin embargo, se prefiere que la afinidad no sea tan fuerte que la unión HSA-ligando no pueda revertirse.

En otra realización preferida, el ligando en base a lípidos se une a HSA levemente o no se une en absoluto, de modo que el conjugado se distribuirá preferiblemente al riñón. Otros restos que se dirigen a las células de riñón también pueden utilizarse en lugar o además del ligando en base a lípidos.

En otro aspecto, el ligando es un resto, por ejemplo, una vitamina, que es captado por una célula objetivo, por ejemplo, una célula proliferante. Estas son particularmente útiles para tratar trastornos caracterizados por la proliferación de células no deseadas, por ejemplo, del tipo maligno o no maligno, por ejemplo, células cancerosas. Vitaminas ejemplares incluyen vitamina A, E y K. Otras vitaminas ejemplares incluyen vitaminas B, por ejemplo, ácido fólico, B12, riboflavina, biotina, piridoxal u otras vitaminas o nutrientes captados por células cancerosas.

También se incluyen HAS, lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL).

En otro aspecto, el ligando es un agente de permeación de células, preferiblemente un agente de permeación de células helicoidales. Preferiblemente, el agente es anfipático. Un agente ejemplar es un péptido tal como tat o antennopedia. Si el agente es un péptido, puede modificarse, incluyendo un peptidomimético, invertómeros, conexiones no peptídicas o pseudo-peptídicas, y el uso de D-aminoácidos. El agente helicoidal es preferiblemente un agente alfa-helicoidal, que preferiblemente tiene una fase lipofílica y una fase lipófoba.

El ligando puede ser un péptido o peptidomimético. Un peptidomimético (también denominado en la presente como un oligopeptidomimético) es una molécula capaz de plegarse en una estructura tridimensional definida similar a un péptido natural. El péptido o resto peptidomimético puede ser de aproximadamente 5-50 aminoácido de longitud, por ejemplo, aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 aminoácidos de longitud. Un péptido o peptidomimético puede ser, por ejemplo, un péptido de permeación de células, péptido catiónico, péptido anfipático o péptido hidrófobo (por ejemplo, que consiste principalmente en Tyr, Trp o Phe). El resto peptídico puede ser un péptido dendrímero, péptido restringido o péptido reticulado. En otra alternativa, el resto peptídico puede incluir una secuencia

de translocación de membrana hidrófoba (MTS). Un péptido que contiene MTS hidrófoba ejemplar es RFGF que tiene la secuencia de aminoácidos AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO:4). Un análogo RFGF (por ejemplo, secuencia de aminoácidos AALLPVLLAAP) (SEQ ID NO:5) que contiene una MTS hidrófoba también puede ser un resto dirigido. El resto peptídico puede ser un péptido "de suministro", que puede portar moléculas polares grandes, incluyendo péptidos, oligonucleótidos y proteína en las membranas celulares. Por ejemplo, se ha encontrado que las secuencias de la proteína Tat VIH (GRKKRRQRRRPPQ) (SEQ ID NO:6) y la proteína Drosophila Antennapedia (RQIKIWFQNRRMKWKK) (SEQ ID NO:7) son capaces de funcionar como péptidos de suministro. Un péptido o peptidomimético puede codificarse mediante una secuencia aleatoria de ADN, de modo que un péptido identificado de una biblioteca que expresa bacteriófagos o una biblioteca combinatoria una-perla-un-compuesto (OBOC) (Lam et al., Nature, 354:82-84, 1991). Preferiblemente el péptido o peptidomimético conectado a un agente de iARN a través de una unidad de monómero incorporado es un péptido que se dirige a una célula tal como un péptido arginina-glicina-ácido aspártico (RGD) o imitación de RGD. Un resto peptídico puede estar en el rango de longitud de aproximadamente 5 aminoácidos a aproximadamente 40 aminoácidos. Los restos de péptido pueden tener una modificación estructural, tal como para aumentar la

estabilidad o dirigir propiedades conformacionales. Puede utilizarse cualquiera de las modificaciones estructurales descritas más adelante. Un resto peptídico RGD puede utilizarse para dirigirse a una célula tumoral, tal como una célula tumoral endotelial o una célula tumoral de cáncer de mama (Zitzmann et al., Cancer Res., 62:5139-43, 2002). Un péptido RGD puede facilitar el direccionamiento de un agente de iARN a tumores de una variedad de otros tejidos, incluyendo el pulmón, riñón, bazo o hígado (Aoki et al., Cancer Gene Therapy 8:783-787, 2001). Preferiblemente, el péptido RGD facilitará el direccionamiento de un agente de iARN al riñón. El péptido RGD puede ser lineal o cíclico y se puede modificar, por ejemplo, glicosilar o metilar, para facilitar el direccionamiento a tejidos específicos. Por ejemplo, un péptido RGD glicosilado puede suministrar un agente de iARN a una célula tumoral que expresa $\alpha_V ß_3$ (Haubner et al., Jour. Nucl. Med., 42:326-336, 2001). Pueden utilizarse los péptidos que los marcadores objetivos enriquecieron en células proliferantes. Por ejemplo, el RGD que contiene péptidos y peptidomiméticos puede dirigirse a células cancerosas, en particular células que exhiben una integrina. Por lo tanto, uno puede utilizar péptidos RGD, péptidos cíclicos que contienen RGD, péptidos RGD que incluyen D-aminoácidos, así como imitaciones RGD sintéticas. Además de RGD, uno puede utilizar restos que se dirigen al ligando de

integrina. Generalmente, dichos ligandos pueden utilizarse para controlar células proliferantes y angiogénesis. Conjugados preferidos de este tipo de ligando se dirigen a PECAM-1, VEGF u otro gen canceroso, por ejemplo, un gen canceroso descrito en la presente.

Un "péptido de permeación celular" es capaz de permear una célula, por ejemplo, una célula microbiana, tal como una célula bacteriana o fúngica, o una célula de mamífero, tal como una célula humana. Un péptido de permeación celular microbiana puede ser, por ejemplo, un péptido lineal α-helicoidal (por ejemplo, LL-37 o Ceropina P1), un péptido que contiene un enlace de disulfuro (por ejemplo, α-defensina, β-defensina o bactenecina), o un péptido que contiene solamente 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 bipartita, tal como MPG, que se deriva del dominio de péptido de fusión de VIH-1 gp41 y la NLS del antígeno T grande SV40 (Simeoni et al., Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003).

En una realización, un péptido dirigido puede ser un péptido α-helicoidal anfipático. Péptidos α-helicoidales anfipáticos ejemplares incluyen, a modo no taxativo, cecropinas, licotoxinas, paradaxinas, buforina, CPF, péptido similar a bombinina (BLP), catelicidinas,

ceratotoxinas, péptidos S. clava, péptidos antimicrobianos intestinales de mixinos (HFIAPs), magaininas, brevininas-2, dermaseptinas, melitinas, pleurocidina, péptidos H_2A, péptidos Xenopus, esculentinis-1 y caerinas. Una cantidad de factores se considerarán preferiblemente para mantener la integridad de la estabilidad de la hélice. Por ejemplo, se utilizará una cantidad máxima de residuos de estabilización de hélice (por ejemplo, leu, ala o lys) y se utilizará una cantidad mínima de residuos de desestabilización de hélice (por ejemplo, prolina o unidades monoméricas cíclicas). Se considerará el residuo protector (por ejemplo Gly es un residuo protector de N ejemplar y/o puede utilizarse la amidación del extremo C para proporcionar un enlace H extra para estabilizar la hélice. La formación de puentes salinos entre los residuos con cargas opuestas, separados por las posiciones i ± 3 o i ± 4 pueden proporcionar estabilidad. Por ejemplo, residuos catiónicos tales como lisina, arginina, homo-arginina, ornitina o histidina pueden formar puentes salinos con los residuos aniónicos glutamato o aspartato.

Los ligandos de péptido y peptidomimético incluyen aquellos que tienen péptidos naturales o modificados, por ejemplo, péptidos D o L; péptidos α, β o γ; péptidos N-metilos; azapéptidos; péptidos que tienen una o más amidas, es decir, péptido, conexiones reemplazadas con uno o más

urea, tiourea, carbamato o conexiones de urea sulfonilo; o péptidos cíclicos.

El ligando dirigido puede ser cualquier ligando que es capaz de dirigirse a un receptor específico. Ejemplos son los siguientes: folato, GalNAc, galactosa, manosa, manosa-6P, agrupamientos de azúcares tales como agrupamiento de GalNAc, agrupamiento de manosa, agrupamiento de galactosa o un aptámero. Un agrupamiento es una combinación de dos o más unidades de azúcar. Los ligandos dirigidos también incluyen ligandos del receptor de integrina, ligandos del receptor de quimioquina, transferrina, biotina, ligandos del receptor de serotonina, PSMA, endotelina, GCPII, somatostatina, ligandos LDL y HDL. Los ligandos también pueden basarse en ácido nucleico, por ejemplo, un aptámero. El aptámero puede no estar modificado o tener cualquier combinación de modificaciones divulgadas en la presente.

Agentes de liberación endosomal incluyen imidazoles, poli u oligoimidazoles, PEIs, péptidos, péptidos fusogénicos, policaboxilatos, policationes, oligo o poli cationes o aniones enmascarados, acetales, poliacetales, cetales/poliacetales, ortoésteres, polímeros con cargas catiónicas o aniónicas enmascaradas o no enmascaradas, dendrímeros con cargas catiónicas o aniónicas enmascaradas o no enmascaradas.

Modulador FC significa modulador farmacocinético. Moduladores de la FC incluyen lipófilos, ácidos biliares,

esteroides, análogos fosfolípidos, péptidos, agentes de unión a proteínas, PEG, vitaminas etc. Moduladores de la FC ejemplares incluyen, a modo no taxativo, colesterol, ácidos grasos, ácido cólico, ácido litocólico, dialquilglicéridos, diacilglicérido, fosfolípidos, esfingolípidos, naproxeno, ibuprofeno, vitamina E, biotina, etc. También se conoce que los oligonucleótidos que comprenden una cantidad de conexiones de fosforotioato se unen a la proteína de suero, por lo tanto los oligonucleótidos cortos, por ejemplo, oligonucleótidos de aproximadamente 5 bases, 10 bases, 15 bases o 20 bases, que comprenden múltiples conexiones de fosforotioato en la estructura principal también son abordables para la presente invención como ligandos (por ejemplo, como ligandos moduladores de la FC).

Además, los aptámeros que se unen a componentes de suero (por ejemplo, proteínas de suero) también son abordables para la presente invención como ligandos moduladores de la FC.

Otros conjugados de ligandos abordables para la invención se describen en las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos USSN: 10/916,185, presentada el 10 de agosto de 2004; USSN: 10/946,873, presentada el 21 de setiembre 2004; USSN: 10/833,934, presentada el 3 de agosto de 2007; USSN: 11/115,989 presentada el 27 de abril de 2005 y USSN: 11/944,227 presentada el 21 de noviembre de 2007, que se

incorporan a modo de referencia en su totalidad a todos los efectos.

Cuando dos o más ligandos están presentes, los ligandos pueden tener las mismas propiedades, todos tienen propiedades diferentes o algunos ligandos tienen las mismas propiedades mientras que otros tienen diferentes propiedades. Por ejemplo, un ligando puede tener propiedades de direccionamiento, tener actividad endosomolítica o tener propiedades moduladoras FC. En una realización preferida, todos los ligandos tienen propiedades diferentes.

Los ligandos pueden acoplarse a los oligonucleótidos en varios lugares, por ejemplo, extremo 3', extremo 5' y/o en una posición interna. En realizaciones preferidas, el ligando está unido a los oligonucleótidos a través de una conexión interviniente, por ejemplo, un portador descrito en la presente. El ligando o ligando conectado puede estar presente en un monómero cuando el monómero se incorpora en la hebra en crecimiento. En algunas realizaciones, el ligando puede incorporarse a través del acoplamiento a un monómero "precursor" después de que el monómero "precursor" se ha incorporado en la hebra de crecimiento. Por ejemplo, un monómero que tiene, por ejemplo, una conexión amino-terminada (es decir, que tiene un ligando no asociado), por ejemplo, TAP-$(CH_2)_nNH_2$ puede incorporarse en una hebra de oligonucleótido de crecimiento. En una operación posterior,

es decir, después de la incorporación del monómero precursor en la hebra, un ligando que tiene un grupo electrofílico, por ejemplo, un éster pentafluorofenilo o grupo aldehído, puede estar unido posteriormente al monómero precursor mediante el acoplamiento del grupo electrofílico del ligando con el grupo nucleofílico de la conexión del monómero precursor.

En otro ejemplo, puede incorporarse un monómero que tiene un grupo químico adecuado para tomar parte en la reacción de una química "clic", por ejemplo, una conexión/enlazante terminado de azida o alquino. En una operación posterior, es decir, después de la incorporación del monómero precursor en la hebra, un ligando que tiene un grupo químico complementario, por ejemplo, un alquino o azida puede unirse al monómero precursor mediante el acoplamiento del alquino y la azida juntos.

Para los oligonucleótidos de doble hebra, los ligandos pueden unirse a una o ambas hebras. En algunas realizaciones, un agente de iARN de doble hebra contiene un ligando conjugado con la hebra sentido. En otras realizaciones, un agente de iARN de doble hebra contiene un ligando conjugado con la hebra antisentido.

En algunas realizaciones, el ligando puede conjugarse a nucleobases, restos de azúcar o conexiones internucleosídicas de moléculas de ácido nucleico. La conjugación a nucleobases de purina o derivados de las

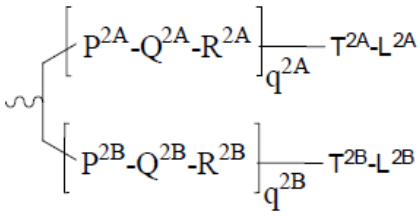
mismas pueden ocurrir en cualquier posición incluyendo, átomos endocíclicos y exocíclicos. En algunas realizaciones, las posiciones 2-, 6-, 7- u 8- de una nucleobase de purina se unen a un resto de conjugado. La conjugación a nucleobases de pirimidina o derivados de la misma también puede ocurrir en cualquier posición. En algunas realizaciones, las posiciones 2-, 5- y 6- de una nucleobase de pirimidina pueden sustituirse con un resto de conjugado. La conjugación a restos de azúcar de nucleósidos puede ocurrir en cualquier átomo de carbono. Átomos de carbono ejemplares de un resto de azúcar que puede unirse a un resto de conjugado incluyen los átomos de carbono 2', 3' y 5'. La posición 1' también puede unirse a un resto de conjugado, tal como en un residuo abásico. Las conexiones internucleosídicas también pueden contener restos conjugados. Para las conexiones que contienen fósforo (por ejemplo, fosfodiéster, fosforotioato, fosforoditiotato, fosforoamidato y similares), el resto conjugado puede estar unido directamente al átomo de fósforo o a un átomo O, N o S unido al átomo de fósforo. Para las conexiones internucleosídicas que contienen amina o amida (por ejemplo, APN), el resto conjugado puede estar unido al átomo de nitrógeno de la amina o amida o a un átomo de carbono adyacente.

Puede utilizarse cualquier ligando adecuado en el campo de la interferencia de ARN, aunque el ligando es

típicamente un carbohidrato, por ejemplo monosacárido (tal como GalNAc), disacárido, trisacárido, tetrasacárido, polisacárido.

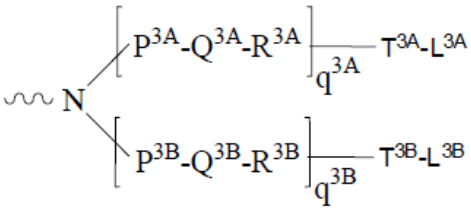
Las conexiones que conjugan el ligando al ácido nucleico incluyen aquellas descritas anteriormente. Por ejemplo, el ligando puede ser uno o más derivados de GalNAc (*N*-acetilglucosamina) unidos a través de enlazantes ramificados bivalentes o trivalentes.

En una realización, el ARNdh de la invención está conjugado con enlazantes ramificados bivalentes y trivalentes incluyen las estructuras que se muestran en cualquiera de las fórmulas (IV) - (VII):



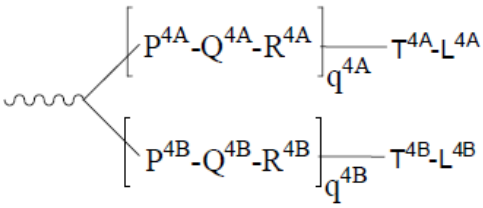
Fórmula (IV)

,



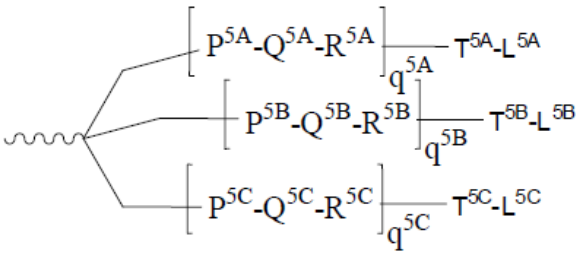
Fórmula (V)

,



Fórmula (VI)

, o



Fórmula (VII)

;

en donde:

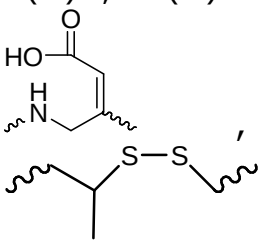
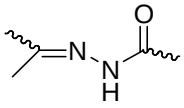
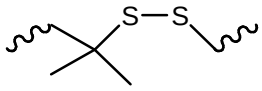
q^{2A}, q^{2B}, q^{3A}, q^{3B}, $q4^{A}$, q^{4B}, q^{5A}, q^{5B} y q^{5C} representan independientemente para cada caso 0-20 y en donde la unidad de repetición puede ser la misma o diferente;

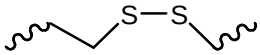
P^{2A}, P^{2B}, P^{3A}, P^{3B}, P^{4A}, P^{4B}, P^{5A}, P^{5B}, P^{5C}, T^{2A}, T^{2B}, T^{3A}, T^{3B}, T^{4A}, T^{4B}, T^{4A}, T^{5B}, T^{5C} son cada una independientemente para cada caso ausente, CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH_2, CH_2NH o CH_2O;

Q^{2A}, Q^{2B}, Q^{3A}, Q^{3B}, Q^{4A}, Q^{4B}, Q^{5A}, Q^{5B}, Q^{5C} son independientemente para cada caso ausente, alquileno, alquileno sustituido en donde uno o más metilenos pueden

interrumpirse o terminarse por uno o más 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} son cada uno independientemente para cada caso ausente, 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,

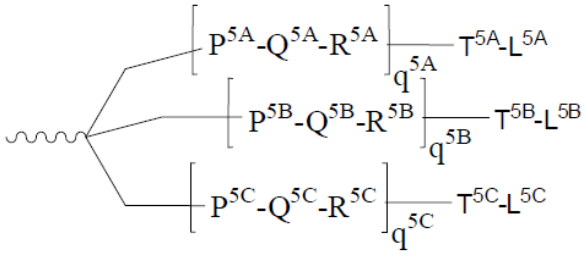

,

,

,

,

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 independientemente para cada caso un monosacárido (tal como GalNAc), disacárido, trisacárido, tetrasacárido, oligosacárido o polisacárido; y

R^a es H o una cadena lateral de aminoácidos.

Los derivados de GalNAc de conjugación trivalentes son particularmente útiles para su uso con agentes de iARN para inhibir la expresión de un gen objetivo, tal como aquellos de la fórmula (VII):

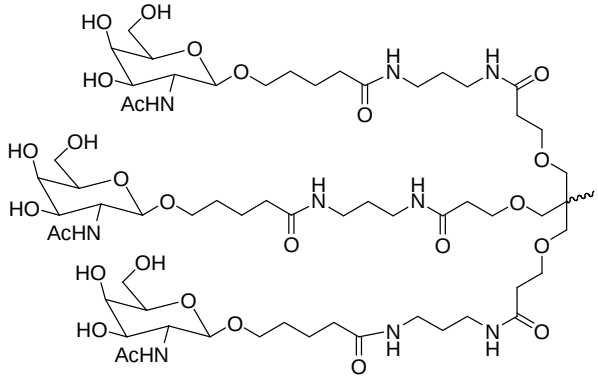


Fórmula (VII)

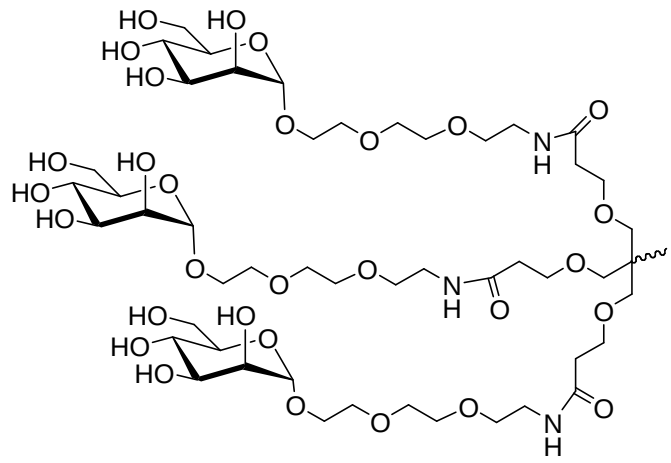
,

en donde L^{5A}, L^{5B} y L^{5C} representan un monosacárido, tal como un derivado de GalNAc.

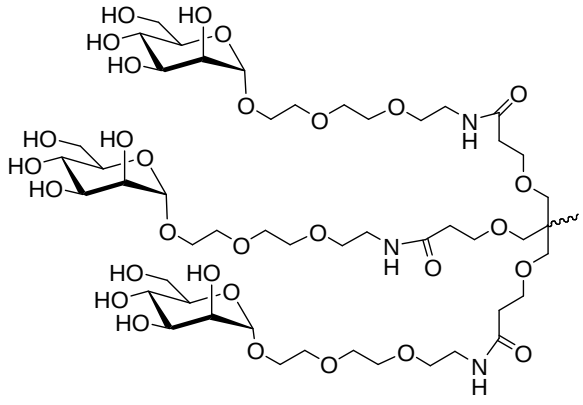
Ejemplos de derivados de GalNAc que conjugan grupos enlazantes ramificados bivalentes y trivalentes adecuados incluyen, a modo no taxativo, los siguientes compuestos:



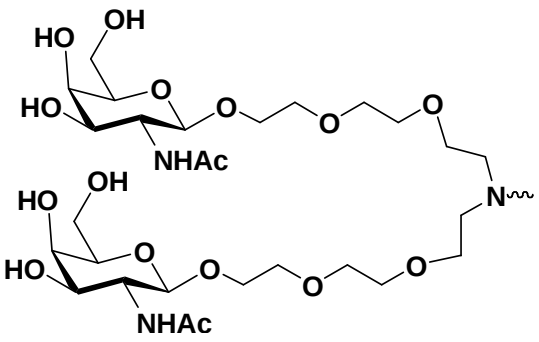
,



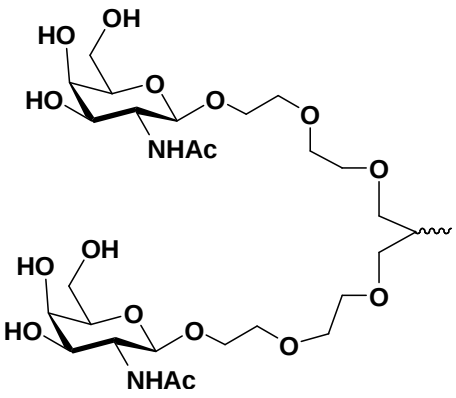
,



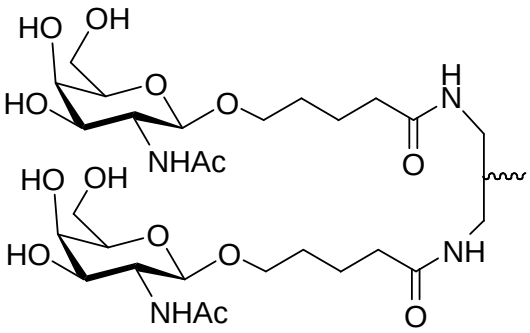
,


HO
OH
O
NHAc
N

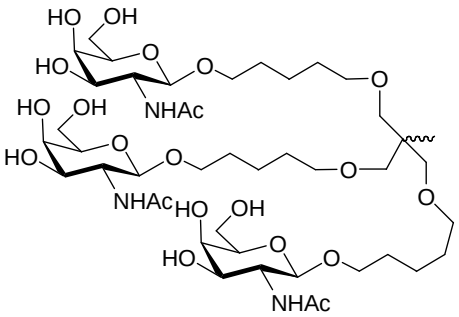
,


HO
OH
O
NHAc

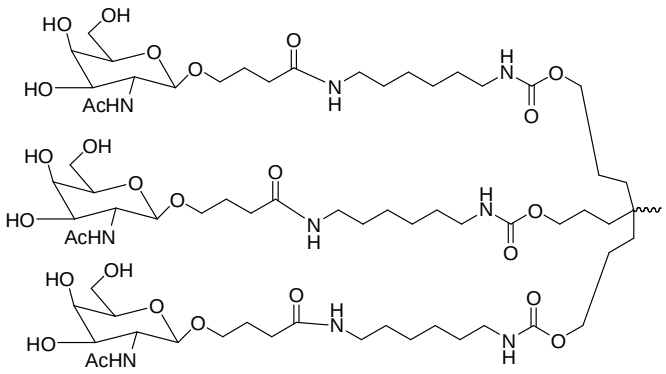
,


HO
OH
O
NHAc
H
N
NH

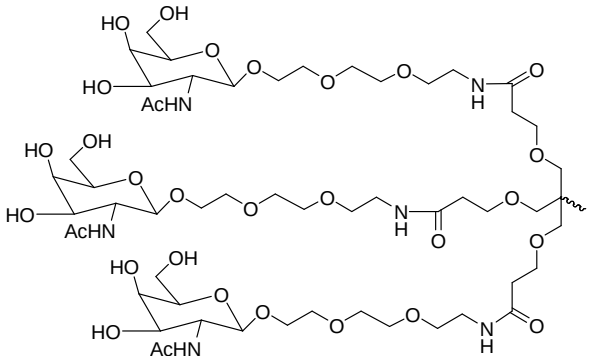
,


HO
OH
O
NHAc

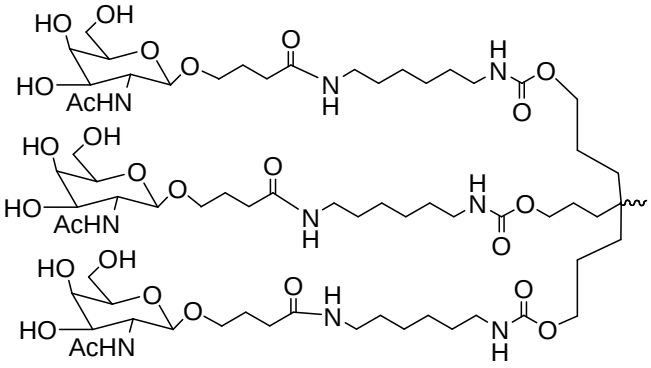
,


HO
OH
O
AcHN
N
H

5 ,


HO
OH
O
AcHN
N
H

, o



En otras realizaciones, el agente de iARN de la invención es un agente seleccionado del grupo que consiste en AD-45163, AD-45165, AD-51544, AD-51545, AD-51546 y AD-51547.

III. Composiciones farmacéuticas

Los agentes de iARN de la invención pueden formularse para administración en cualquier forma conveniente para su uso en medicamentos para humanos o animales, por analogía con otros productos farmacéuticos. Las composiciones farmacéuticas que comprenden agentes de iARN de la invención pueden ser, por ejemplo, soluciones con o sin un tampón o composiciones que contienen portadores farmacéuticamente aceptables. Dichas composiciones incluyen, por ejemplo, composiciones acuosas o cristalinas, formulaciones liposomales, formulaciones micelares, emulsiones y vectores para terapia de genes.

En los métodos de la invención, el agente de iARN puede administrarse en una solución. Un agente de iARN

libre puede administrarse en una solución sin tamponar, por ejemplo, en solución salina o en agua. Alternativamente, el ARNip libre puede administrarse también en una solución tamponadora adecuada. La solución tamponadora puede comprender acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato, o cualquier combinación de las mismas. En una realización preferida, la solución tamponadora es solución salina tamponada con fosfato (PBS). El pH y la osmolaridad de la solución tamponadora que contiene el agente de iARN pueden ajustarse de manera tal que sea adecuado para administrar a un sujeto.

En algunas realizaciones, la solución tamponadora comprende además un agente para controlar la osmolaridad de la solución, de forma tal que la osmolaridad se mantenga en un valor deseado, por ejemplo, en los valores fisiológicos del plasma humano. Las solutos que pueden agregarse a la solución tamponadora para controlar la osmolaridad incluyen, a modo no taxativo, proteínas, péptidos, aminoácidos, polímeros no metabolizados, vitaminas, iones, azúcares, metabolitos, ácidos orgánicos, lípidos o sales. En algunas realizaciones, el agente para controlar la osmolaridad de la solución es una sal. En ciertas realizaciones, el agente para controlar la osmolaridad de la solución es cloruro de sodio o cloruro de potasio.

En otras realizaciones, el agente de iARN se formula como una composición que incluye uno o más agentes de iARN

y un portador farmacéuticamente aceptable. Tal como se utiliza en la presente, la expresión “portador farmacéuticamente aceptable” incluye todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes de retraso de absorción e isotónicos y similares, que sean compatibles con la administración farmacéutica. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla el uso del mismo en las composiciones de la invención. Los compuestos activos complementarios también pueden incorporarse en las composiciones.

En una realización, la preparación del agente de iARN incluye al menos un segundo agente terapéutico (por ejemplo, un agente que no sea un ARN o un ADN). Por ejemplo, la composición del agente de iARN para el tratamiento de una enfermedad asociada con la TTR, por ejemplo, una amiloidosis hereditaria relacionada con la transtiretina (polineuropatía amiloidótica familiar, PAF), puede incluir un fármaco conocido para la mejora de la PAF, por ejemplo, Tafamidis (INN, o Fx-1006A o Vyndaqel).

Una composición del agente de iARN formulada puede asumir una variedad de estados. En algunos ejemplos, la composición es al menos parcialmente cristalina,

uniformemente cristalina y/o anhidra (por ejemplo, contiene menos de 80, 50, 30, 20 o 10% de agua). En otro ejemplo, el agente de iARN se encuentra en una fase acuosa, por ejemplo, en una solución que incluye agua.

La fase acuosa o las composiciones cristalinas pueden incorporarse a un vehículo de administración, por ejemplo, un liposoma (particularmente para la fase acuosa) o una partícula (por ejemplo, una micropartícula que puede ser apropiada para una composición cristalina). En general, la composición del agente de iARN se formula de forma tal que sea compatible con el método pretendido de administración, tal como se describe en la presente. Por ejemplo, en realizaciones particulares, la composición se prepara mediante al menos uno de los siguientes métodos: secado por pulverización, liofilización, secado al vacío, evaporación, secado en lecho fluido o una combinación de estas técnicas; o sonicación con un lípido, secado por congelación, condensación y otro autoensamblado.

Una preparación de un agente de iARN puede formularse en combinación con otro agente, por ejemplo, otro agente terapéutico o un agente que estabiliza un agente de iARN, por ejemplo, una proteína que forma un ejemplo con agente de iARN para formar un RNPi. Otros agentes adicionales incluyen quelantes, por ejemplo, EDTA (por ejemplo, para quitar cationes divalentes tales como Mg^{2+}), sales, inhibidores de RNasa tales como RNAsin), etc.

En una realización, la preparación del agente de iARN incluye otro compuestos de ARNip, por ejemplo, un segundo agente de iARN que puede mediar iARN con respecto a un segundo gen, o con respecto al mismo gen. Otras preparaciones adicionales pueden incluir al menos 3, 5, diez, veinte, cincuenta o cien o más especies de agente de iARN diferentes. Dichos agentes de iARN pueden mediar la iARN con respecto a un número similar de genes diferentes.

Los agentes de iARN de la invención pueden formularse para uso farmacéutico. Las composiciones farmacéuticamente aceptables comprenden una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de uno o más de los agentes de ARNdh en cualquiera de las realizaciones precedentes, cuando se toman solas o se formulan junto con uno o más de portadores (aditivos), excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los métodos para preparar composiciones farmacéuticas de la invención incluyen la etapa de asociar un agente de iARN de la presente invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes secundarios. En general, las composiciones se preparan asociando de manera uniforme y profunda un agente de iARN de la presente invención con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y luego, si es necesario, dar forma al producto.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para administración en forma sólida o líquida, incluidas aquellas adaptadas para los siguiente casos: (1) administración oral, por ejemplo, líquidos para emparar (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, aquellas dirigidas a absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o inyección epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril o formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento o parche de liberación controlada o pulverización aplicada a la piel; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) por vía sublingual; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; o (8) nasal. La administración mediante el uso de métodos subcutáneos o intravenosos puede ser particularmente ventajosa.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se emplea en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de una opinión médica sólida, son adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta

alérgica excesivos u otro problema o complicación, proporcionales con la relación beneficio/riesgo.

La frase "portador farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, asistente de fabricación (por ejemplo, lubricante, magnesio de talco, calcio o estearato de cinc o ácido estérico), o un material que encapsula un disolvente, que participa en el transporte del compuesto en cuestión de un órgano o porción del cuerpo a otro órgano o porción del cuerpo. Cada portador debe ser “aceptable” en el sentido que es compatible con los otros ingredientes de las composiciones y no es perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; (9) aceites, tales como aceite de maní, aceite de colza, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10)

glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y poletilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tamponadas de pH; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; (22) agentes espesantes, tales como polipéptidos y aminoácidos (23) componente de suero, tales como albúmina de suero, HDL y LDL; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones pueden presentarse, de manera conveniente, en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica farmacéutica. La cantidad de agente de iARN que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. El agente de iARN que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única generalmente será la cantidad del agente de iARN que produce un efecto deseado, por ejemplo, un efecto terapéutico o profiláctico. En general, de un cien por ciento, esta cantidad estará en el rango de aproximadamente

0.1 por ciento a aproximadamente noventa y nueve por ciento de agente de iARN, preferiblemente de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, más preferiblemente de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento.

En ciertas realizaciones, una composición de la presente invención comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes de formación de micelas, por ejemplo, ácidos biliares y portadores poliméricos, por ejemplo, poliésteres y polianhidridos; y un agente de iARN de la presente invención. En ciertas realizaciones, una composición mencionada anteriormente hace que un agente de iARN de la presente invención esté biodisponible oralmente.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un agente de iARN, es deseable ralentizar la absorción del agente a partir de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse por medio del uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del agente de iARN depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de agente de iARN administrada parenteralmente puede lograrse disolviendo o suspendiendo el agente en un vehículo oleoso.

Liposomas

Un agente de iARN de la invención puede formularse para administración en un ensamblado molecular membranoso, por ejemplo, un liposoma o una micela. Tal como se utiliza en la presente, el término “liposoma” se refiere a una vesícula de lípidos anfílicos dispuestos en al menos una bicapa, por ejemplo, una bicapa o una pluralidad de bicapas. Los liposomas incluyen vesículas unilamerales o multilamelares que tienen una membrana formada de un material lipofílico y un interior acuoso. La porción acuosa contiene la composición del agente de iARN. El material lipolífico aísla el interior acuoso de un exterior acuoso, que normalmente no incluye la composición del agente de iARN, a pesar de que en algunos ejemplos, puede hacerlo. Los liposomas son útiles para la transferencia y administración de ingredientes activos al sitio de acción. Dado que la membrana liposomal es estructuralmente similar a las membranas biológicas, cuando se aplican los liposomas a un tejido, la bicapa liposomal se fusiona con la bicapa de las membranas celulares. A medida que avanza la fusión del liposoma y la célula, el contenido acuoso interno que incluye el agente de iARN se administra a la célula donde el agente de iARN puede unirse específicamente con un ARN objetivo y puede mediar iARN. En algunos casos, los liposomas también están específicamente dirigidos, por

ejemplo, para dirigir el agente de iARN a tipos de células particulares.

Un liposoma contiene un agente de iARN que puede prepararse mediante una variedad de métodos. En un ejemplo, el componente lípido de un liposoma se disuelve en un detergente de forma que se formen micelas con el componente líquido. Por ejemplo, el componente lípido puede ser un lípido catiónico anfipático o un conjugado lípido. El detergente puede tener una concentración de micelas crítica y puede ser no iónico. Detergentes ejemplares incluyen colato, octilglucósido, desoxicolato y lauroil sarcosina. La preparación de agente de iARN se agrega luego a las micelas que incluyen el componente lípido. Los grupos catiónicos en el lípido interactúan con el agente de iARN y se condensan alrededor del agente de iARN para formar un liposoma. Después de la condensación, se quita el detergente, por ejemplo, mediante diálisis, para proporcionar una preparación liposomal de agente de iARN.

En caso de que sea necesario, un compuesto portador que asiste en la condensación puede agregarse durante la reacción de condensación, por ejemplo, mediante adición controlada. Por ejemplo, el compuesto portador puede ser un polímero que no sea un ácido nucleico (por ejemplo, espermina o espermidina). El pH también puede ajustarse para favorecer la condensación.

Los métodos para la producción de vehículos de administración de polinucleótidos estables, que incorporan un complejo de polinucleótidos/lípidos catiónicos como componentes estructurales del vehículo de administración, se describen además, por ejemplo, en el documento WO 96/37194, cuyo contenido se incorpora a la presente a modo de referencia. La formación de liposomas también puede incluir uno o más aspectos de métodos ejemplares descritos en Felgner, P. L. *et al*., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Estados Unidos 8:7413-7417, 1987; Pat. de los Estados Unidos No. 4,897,355; Patente de los Estados Unidos No. 5,171,678; Bangham, *et al*. *M. Mol. Biol.* 23:238, 1965; Olson, *et al*. *Biochim. Biophys. Acta* 557:9, 1979; Szoka, *et al*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 4194, 1978; Mayhew, *et al*. *Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984; Kim, *et al*. *Biochim. Biophys. Acta* 728:339, 1983; y Fukunaga, *et al*. *Endocrinol*. 115:757, 1984. Las técnicas comúnmente utilizadas para preparar aglomerados lípidos de tamaño apropiado para utilizar como vehículos de administración incluyen sonicación y congelado-descongelado más extrusión (ver, por ejemplo, Mayer, *et al*. *Biochim. Biophys. Acta* 858:161, 1986). Se puede utilizar microfluidización cuando se deseen aglomerados consistentemente pequeños (50 a 200 nm) y relativamente uniformes (Mayhew, *et al*. *Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984). Estos métodos se adaptan fácilmente al

empaquetado de las preparaciones de agente de iARN en liposomas.

Los liposomas que son sensibles al pH o de carga negativa atrapan a las moléculas de ácidos nucleicos en vez de formar complejos con éstos. Dado que tanto las moléculas de ácidos nucleicos como el lípido tienen carga similar, ocurre repulsión en vez de formación de complejos. Sin embargo, parte de las moléculas de ácidos nucleicos son atrapadas dentro del interior acuoso de estos liposomas. Los liposomas sensibles a pH se han utilizado para administrar el ADN que codifica el gen de quinasa de timidina a monocapas celulares en cultivo. La expresión del gen exógeno se detectó en las células objetivo (Zhou *et al.*, *Journal of Controlled Release*, 19, (1992) 269-274).

Un tipo principal de composición liposomal incluye fosfolípidos que no sean fosfatidilcolina derivada de medios naturales. Las composiciones de los liposomas neutros, por ejemplo, pueden formarse de fosfatidilcolina de dimiristoilo (DMPC) o fosfatidilcolina de dipalmitoilo (DPPC). Las composiciones de liposomas aniónicos generalmente se forman de fosfatidilglicerol de dimiristoilo, mientras que liposomas fusogénicos aniónicos se forman principalmente de fosfatidiletanolamina de dioleoilo (DOPE). Otro tipo de composición liposomal se forma a partir de fosfatidilcolina (PC) tal como, por ejemplo PC de soja y PC de huevo. Otro tipo se forma a

partir de mezclas de fosfolípido y/o fosfatidilcolina y/o colesterol.

Ejemplos de otros métodos para introducir liposomas en células in vitro e in vivo incluyen la Pat. de los Estados Unidos No. 5,283,185; la Pat. de los Estados Unidos No. 5,171,678; WO 94/00569; WO 93/24640; WO 91/16024; Felgner, *J. Biol. Chem.* 269:2550, 1994; Nabel, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:11307, 1993; Nabel, *Human Gene Ther.* 3:649, 1992; Gershon, *Biochem*. 32:7143, 1993; y Strauss *EMBO J.* 11:417, 1992.

En una realización, se utilizan liposomas catiónicos. Los liposomas catiónicos poseen la ventaja de ser capaces de fusionarse con la membrana celular. Los liposomas no catiónicos, aunque no son capaces de fusionarse tan eficientemente con la membrana de plasma, son captados por los macrófagos in vivo y pueden utilizarse para administrar agentes de iARN a macrófagos.

Otras ventajas de liposomas incluyen: los liposomas obtenidos 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 agentes de iARN encapsulados en sus compartimientos internos del metabolismo y la degradación (Rosoff, en "Pharmaceutical Dosage Forms," Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, volumen 1, pág. 245). Consideraciones importantes en la preparación de

formulaciones de liposomas son la carga de la superficie de lípidos, el tamaño de la vesícula y el volumen acuoso de los liposomas.

Un lípido catiónico sintético de carga positiva, cloruro de N-[1-(2,3-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA), puede utilizarse para formar pequeños liposomas que interactúan de manera espontánea con el ácido nucleico para formar complejos de lípidos-ácidos nucleicos que son capaces de fusionarse con los lípidos de carga negativa de las membranas celulares de células de cultivo tisular, resultando en la administración de un agente de iARN (ver, por ejemplo, Felgner, P. L. *et al*., Proc. Natl. Acad. Sci., Estados Unidos 8:7413-7417, 1987 y la Pat. de los Estados Unidos No. 4,897,355 para una descripción de DOTMA y su uso con ADN).

Un análogo de DOTMA, 1,2-bis(oleoiloxi)-3-(trimetilamonio)propano (DOTAP), puede utilizarse en combinación con un fosfolípido para formar vesículas que forman complejos con ADN. Lipofectin™ de Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md. es un agente efectivo para la administración de ácidos nucleicos a células de cultivo de tejido que comprenden liposomas de DOTMA con carga positiva que interactúan espontáneamente con polinucleótidos de caga negativa para formar complejos. Cuando se utilizan suficientes liposomas con carga positiva, la carga neta en los complejos resultantes es positiva. Los

complejos de carga positiva preparados de este modo se unen de manera espontánea a las superficies celulares de carga negativa, se fusionan con la membrana de plasma y entregan los ácidos nucleicos funcionales a, por ejemplo, células de cultivo de tejido. Otro lípido catiónico disponible en el mercado, 1,2-bis(oleoiloxi)-3,3-(trimetilamonio)propano ("DOTAP") (Boehringer Mannheim, Indianápolis, Indiana) difiere de DOTMA en que los restos de oleilo están unidos por éster, en vez de por conexiones de éter.

Otros compuestos lipídicos catiónicos reportados incluyen aquellos que se han conjugado con una variedad de restos que incluyen, por ejemplo, la carboxiespermina que se ha conjugado con uno de dos tipos de lípidos e incluye compuestos tales como 5-carboxiespermilglicina dioctaoleoilamida ("DOGS") (Transfectam™, Promega, Madison, Wisconsin) y dipalmitoilfosfatidiletanolamina 5-carboxiespermil-amida ("DPPES") (ver, por ejemplo, la Pat. de los Estados Unidos No. 5,171,678).

Otro conjugado lípido catiónico incluye la derivatización del lípido con colesterol ("DC-Col") que se ha formulado en liposomas en combinación con DOPE (Ver Gao, X. y Huang, L., Biochim. Biophys. Res. Commun. 179:280, 1991). Se ha informado que la lipopolilisina, realizada conjugando la polilisina con DOPE, es efectiva para la transfección en presencia de suero (Zhou, X. *et al.*, Biochim. Biophys. Acta 1065:8, 1991). Para ciertas líneas

celulares, se dice que estos liposomas que contienen lípidos catiónicos exhiben toxicidad y proporcionan una transfección más eficiente que las composiciones que contienen DOTMA. Otros productos lípidos catiónicos disponibles en el mercado incluyen DMRIE y DMRIE-HP (Vical, La Jolla, California) y Lipofectamina (DOSPA) (Life Technology, Inc., Gaithersburg, Maryland). Otros lípidos catiónicos adecuados para la administración de oligonucleótidos se describen en el documento WO 98/39359 y WO 96/37194.

Las formulaciones liposomales son particularmente adecuadas para administración tópica, los liposomas presentan varias ventajas con respecto a otras formulaciones. Dichas ventajas incluyen menos efectos secundarios relacionados con la absorción sistémica alta del fármaco administrado, mayor acumulación del fármaco administrado en el objetivo deseado y la capacidad de administrar un agente de iARN a la piel. En algunas implementaciones, los liposomas se utilizan para administrar el agente de iARN a células epidérmicas y también para mejorar la penetración del agente de iARN a los tejidos dérmicos, por ejemplo, a la piel. Por ejemplo, los liposomas pueden aplicarse tópicamente. La administración tópica de los fármacos como liposomas a la piel se ha documentado (ver, por ejemplo, Weiner *et al.*, *Journal of Drug Targeting*, 1992, vol. 2,405-410 y du

Plessis *et al.*, *Antiviral Research*, 18, 1992, 259-265; Mannino, R. J. y Fould-Fogerite, S., Biotechniques 6:682-690, 1988; Itani, T. *et al*. Gene 56:267-276. 1987; Nicolau, C. *et al*. Meth. Enz. 149:157-176, 1987; Straubinger, R. M. y Papahadjopoulos, D. Meth. Enz. 101:512-527, 1983; Wang, C. Y. y Huang, L., Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 84:7851-7855, 1987).

Los sistemas liposomales no iónicos también han sido examinados para determinar su utilidad en la administración de fármacos a la piel, en particular sistemas que comprenden tensioactivo no iónico y colesterol. Las formulaciones liposomales no iónicas que comprenden Novasome I (dilaurato de glicerilo/colesterol/éter polioxietilen-10-estearílico) y Novasome II (diestearato de glicerilo/colesterol/éter polioxietilen-10-estearílico) se utilizaron para administrar un fármaco a la dermis de la piel de ratón. Dichas formulaciones con el agente de iARN son útiles para tratar un trastorno dermatológico.

Los liposomas que incluyen un agente de iARN pueden hacerse altamente deformables. Dicha deformabilidad puede hacer que los liposomas penetren a través de los poros que son más pequeños que el radio promedio del liposoma. Por ejemplo, las transferosomas son un tipo de liposomas deformables. Los transferosomas pueden hacerse agregando activadores de borde de superficie, normalmente tensioactivos, a una composición liposomal estándar. Los

transferosomas que incluyen el agente de iARN pueden administrarse, por ejemplo, por vía subcutánea por infección con el fin de administrar un agente de iARN a queratinocitos en la piel. Para cruzar la piel de mamífero intacta, las vesículas lipídicas pasan a través de una serie de poros finos, cada uno con un diámetro de menos de 50 nm, bajo la influencia de un gradiente transdérmico adecuado. Adicionalmente, debido a las propiedades lipídicas, estas transferosomas pueden autooptimizarse (adaptables a la forma de los poros, por ejemplo, en la piel), autorrepararse y pueden frecuentemente alcanzar sus objetivos sin fragmentarse, y a menudo pueden ser autocargables.

Otras formulaciones aplicables a la presente invención se describen en las solicitudes provisionales de los Estados Unidos Nos. de serie: 61/018,616, presentada el 2 de enero de 2008; 61/018,611, presentada el 2 de enero de 2008; 61/039,748, presentada el 26 de marzo de 2008; 61/047,087, presentada el 22 de abril de 2008 y 61/051,528, presentada el 8 de mayo de 2008. La solicitud PCT no. PCT/US2007/080331, presentada el 3 de octubre de 2007 también describe formulaciones que son aplicables a la presente invención.

Tensioactivos

Los tensioactivos tienen un amplio campo de aplicabilidad en formulaciones tales como emulsiones

(incluidas las microemulsiones) y liposomas (ver anteriormente). Las composiciones de agente de iARN (o un precursor, por ejemplo un ARNidh que se puede procesar para obtener ARNip, o un ADN que codifica un precursor de ARNip) pueden incluir un tensioactivo. En una realización, el ARNip se formula como una emulsión que incluye un tensioactivo. La forma más común de clasificar y jerarquizar las propiedades de muchos tipos diferentes de tensioactivos, tanto naturales como sintéticos, consiste en utilizar el balance de hidrófilos/lipófilos (BHL). La naturaleza del grupo hidrófilo proporciona el medio más útil para categorizar los distintos tensioactivos utilizados en formulaciones (Rieger, en “Pharmaceutical Dosage Forms,” Marcel Dekker, Inc., Nueva York, Nueva York, 1988, pág. 285).

Si la molécula tensioactiva no se ioniza, se clasifica como un tensioactivo no iónico. Los tensioactivos no iónicos tienen un amplio campo de aplicabilidad en productos farmacéuticos y se pueden utilizar en un gran rango de valores de pH. En general, sus valores de BHL varían de 2 a aproximadamente 18 dependiendo 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 sorbitol, ésteres de sacarosa y ésteres etoxilados. Los alcanolamidas y éteres no iónicos

tales como etoxilatos de alcohol graso, alcoholes propoxilados y polímeros de bloques etoxilados/propoxilados también se incluyen en esta clase. Los tensioactivos de polioxietileno son los integrantes más populares de la clase de tensioactivos no iónicos.

Si la molécula tensioactiva contiene una carga negativa cuando se disuelve o se dispersa en agua, el tensioactivo se clasifica como aniónico. Los tensioactivos aniónicos incluyen carboxilatos tales como jabones, acil lactilatos, acilamidas de aminoácidos, ésteres de ácido sulfúrico tales como alquil sulfatos y alquil sulfatos etoxilados, sulfonatos tales como sulfonatos de alquilbenceno, acil isetionatos, acil tauratos y sulfosuccinatos y fosfatos. Los miembros más importantes de la clase de tensioactivos anióicos son los alquil sulfatos y los jabones.

Si la molécula tensioactiva contiene una carga positiva cuando se disuelve o se dispersa en agua, el tensioactivo se clasifica como catiónico. Los tensioactivos catiónicos incluyen sales de amonio cuaternarias y aminas etoxiladas. Las sales de amonio cuaternarias son los miembros más utilizados de esta clase.

Si la molécula tensioactiva tiene la capacidad para cargar ya sea una carga positiva o negativa, el tensioactivo se clasifica como anfótero. Los tensioactivos

anfóteros incluyen derivados de ácido acrílico, alquilamidas sustituidas, N-alquilbetaínas y fosfátidos.

El uso de tensioactivos en productos, formulaciones y emulsiones farmacéuticas ha sido reseñado (Rieger, en "Pharmaceutical Dosage Forms", Marcel Dekker, Inc., Nueva York, Nueva York, 1988, pág. 285).

Micelas y otras formulaciones membranosas

Los agentes de iARN de la invención también se pueden proporcionar como formulaciones de micelas. Las "micelas" se definen por la presente como un tipo particular de montaje molecular en el cual las moléculas anfipáticas se disponen en una estructura esférica, de forma que todas las porciones hidrófobas de las moléculas quedan dispuestas hacia adentro, con las porciones hidrófilas en contacto con la fase acuosa que lo rodea. Se produce un montaje inverso si el entorno es hidrófobo.

Se puede preparar una formulación de micelas mixta adecuada para administrarse a través de membranas transdérmicas al mezclar una solución acuosa de la composición de ARNip, un alquil sulfato de metal alcalino de C_8 a C_{22} y un compuesto formador de micelas. Entre los ejemplos de compuestos formadores de micelas se incluyen lecitina, ácido hialurónico, sales farmacéuticamente aceptables de ácido hialurónico, ácido glicólico, ácido láctico, extracto de manzanilla, extracto de pepino, acido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, monoleína,

monoleatos, monolauratos, aceite de borrajas, aceite de onagra, mentol, trihidroxi oxo colanil glicina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, glicerina, poliglicerina, lisina, polilisina, trioleina, éteres de polioxietileno y análogos de los mismos, éteres de polidocanol alquilo y análogos, quenodesoxicolato, desoxicolato y sus mezclas. Los compuestos formadores de micelas se pueden agregar al mismo tiempo o después de agregar el alquilsulfato de metal alcalino. Las micelas mixtas se formarán básicamente con cualquier tipo de mezcla de ingredientes pero debe producirse un mezclado vigoroso para lograr micelas más pequeñas.

En un primer método se prepara una primera composición de micelas que contiene la composición de ARNip y al menos el alquilsulfato de metal alcalino. La primera composición de micelas se mezcla entonces con al menos tres compuestos formadores de micelas para formar una composición de micelas mixtas. En otro método, la composición de micelas se prepara al mezclar la composición de ARNip, el alquilsulfato de metal alcalino y al menos uno de los compuestos formadores de micelas, seguido de la incorporación del resto de los compuestos formadores de micelas, con un mezclado vigoroso.

Se puede agregar fenol y/o m-cresol a la composición de micelas mixta para estabilizar la formulación y protegerla contra el crecimiento de bacterias.

Alternativamente, el fenol y/o el m-cresol se pueden agregar con los ingredientes formadores de micelas. Un agente isotónico tal como glicerina también se puede agregar luego de la formación de la composición de micelas mixta.

Para administrar la formulación de micelas como pulverización, la formulación se puede introducir en un dispensador de aerosol, y el dispensador se carga con propulsor. El propulsor, que está bajo presión, se encuentra en forma líquida en el dispensador. La relaciones entre los ingredientes se ajustan de forma que las fases acuosa y propulsora se conviertan en una, es decir, que haya una sola fase. Si hay dos fases, es necesario agitar el dispensador antes de dispensar una porción del contenido, por ejemplo, a través de una válvula medida. La dosis dispensada de agente farmacéutico es propulsada desde la válvula medida en una pulverización fina.

Los propulsores pueden incluir clorofluorocarbonos que contengan hidrógeno, fluorocarbonos que contengan hidrógeno, éter dimetílico y éter dietílico. En ciertas realizaciones se puede utilizar HFA 134a (1,1,1,2 tetrafluoroetano).

Las concentraciones específicas de los ingredientes esenciales se pueden determinar mediante experimentación relativamente sencilla. Para la absorción a través de las cavidades orales, suele ser deseable aumentar, por ejemplo, al menos duplicar o triplicar, la dosis que se utiliza para

la inyección o administración a través del tracto intestinal.

Partículas

En otra realización, un agente iARN de la invención se puede incorporar en una partícula, por ejemplo, una micropartícula. Las micropartículas se pueden producir mediante secado por pulverizado, pero se pueden producir también por otros métodos que incluyen la liofilización, evaporación, secado por lecho fluidizado, secado al vacío o una combinación de dichas técnicas.

IV. Métodos para inhibir la expresión de TTR

La presente invención también proporciona métodos para inhibir la expresión de una transtiretina (TTR) en una célula. Los métodos incluyen poner en contacto una célula con un agente de iARN, por ejemplo, un agente de iARN de doble hebra, en una cantidad suficiente para inhibir la expresión de TTR en la célula y, por lo tanto, inhibir la expresión de TTR en la célula.

Poner en contacto una célula con un agente de iARN, por ejemplo, un agente de iARN de doble hebra, puede realizarse in vitro o in vivo. Poner en contacto una célula in vivo con el agente de iARN comprende poner en contacto una célula o grupo de células dentro de un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano, con el agente de iARN. Las combinaciones de métodos in vitro e in vivo para poner en

contacto una célula también son posibles. Poner en contacto una célula puede ser un proceso directo o indirecto, tal y como se describió anteriormente. Además, el contacto de una célula se puede lograr dirigiéndose a un ligando, incluido cualquier ligando descrito en la presente o conocido en la técnica. En realizaciones preferidas, el ligando de direccionamiento es un resto de carbohidratos, por ejemplo un ligando $GalNAc_3$ o cualquier otro ligando que dirija el agente de iARN al sitio de interés, por ejemplo, el hígado del sujeto.

El término "inhibir", tal como se utiliza en la presente, se utiliza indistintamente con "reducir", "silenciar", "regular por disminución", "eliminar" y otros términos similares, e incluye cualquier nivel de inhibición.

La frase "inhibir la expresión de un TTR" se refiere a la inhibición de la expresión de cualquier gen de la TTR (tal como, por ejemplo, un gen TTR de ratón, un gen de la TTR de rata, un gen de la TTR de ratón o un gen de la TTR humana), así como las variantes o mutantes de un gen de la TTR. Por lo tanto, el gen de la TTR puede ser un gen de la TTR natural, un gen de la TTR mutante (como ser un gen de la TTR mutante que dé lugar a una deposición amiloide) o un gen de la TTR transgénico en el contexto de una célula, grupo de células u organismo manipulado genéticamente.

"Expresión inhibidora de un gen de la TTR" incluye cualquier nivel de inhibición de un gen de la TTR, por

ejemplo, al menos una eliminación parcial de la expresión de un gen de la TTR. La expresión del gen de la TTR se puede evaluar en relación al nivel o cambio en el nivel de cualquier variable asociada con la expresión genética de la TTR, por ejemplo, nivel de ARNm de la TTR, nivel proteico de la TTR o el número o extensión de los depósitos amiloides. Este nivel se puede evaluar en una célula individual o en un grupo de células, incluida, por ejemplo, una muestra extraída de un sujeto.

La inhibición se puede evaluar mediante un descenso en el nivel absoluto o relativo de una o más variables asociadas con la expresión de la TTR, comparado con un nivel de control. El nivel de control puede ser cualquier tipo de nivel de control que se utilice en la técnica, por ejemplo, nivel de base de referencia predosis o un nivel determinado a partir de un sujeto, célula o muestra similar que no haya sido tratado o que haya sido tratado con un testigo (como ser, por ejemplo, testigo únicamente de tampón o testigo de agente inactivo).

En algunas realizaciones de los métodos de la invención, la expresión de un gen de la TTR es inhibida al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 15%, al menos alrededor de un 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al

menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 91%, al menos aproximadamente 92%, al menos aproximadamente 93%, al menos aproximadamente 94%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98% o al menos aproximadamente 99%.

La inhibición de la expresión de un gen de la TTR se puede manifestar mediante una reducción de la cantidad de ARNm expresado por una primera célula o grupo de células (dichas células pueden estar presentes, por ejemplo, en una muestra extraída de un sujeto) en el cual un gen de la TTR se transcribe y que se trata o se ha tratado (por ejemplo, mediante el contacto de la célula o células con un agente de iARN de la invención, o mediante la administración de un agente de iARN de la invención a un sujeto en el que las células están o estuvieron presentes) de forma que la expresión de un gen de la TTR se vea inhibida, en comparación con un segundo grupo de células básicamente idénticas a la primera célula o grupo de células, pero que no ha o han sido tratados (célula(s) testigo). En realizaciones preferidas, la inhibición se evalúa mediante la expresión del nivel de ARNm en células tratadas como

porcentaje del nivel de ARNm en células testigo, mediante el uso de la siguiente fórmula:

$$\frac{(\text{ARNm en células testigo}) - (\text{ARNm en células tratadas})}{(\text{ARNm en células testigo})} \bullet 100\%$$

Alternativamente, la inhibición de la expresión de un gen de la TTR se puede evaluar en términos de una reducción de un parámetro ligado funcionalmente a la expresión genética de la TTR, por ejemplo, expresión proteica de la TTR, nivel de proteína de unión de retinol, nivel de vitamina A o presencia de depósitos amiloides que comprendan TTR. El silenciamiento del gen de la TTR puede determinarse en cualquier célula que exprese TTR, ya sea constitutivamente o mediante ingeniería genómica, y por cualquier ensayo conocido en la técnica. El hígado es el mayor sitio de expresión de la TTR. Otros sitios significativos de expresión incluyen el plexo coroideo, la retina y el páncreas.

La inhibición de la expresión de una proteína TTR se puede manifestar mediante una reducción en el nivel de la proteína TTR que es expresada por una célula o grupo de células (por ejemplo, el nivel de proteína expresada en una muestra extraída de un sujeto). Como se explicó anteriormente para la evaluación de la eliminación de ARNm, la inhibición de los niveles de expresión proteica en una célula o grupo de células tratadas puede expresarse de

forma similar al porcentaje del nivel de proteína en una célula o grupo de células testigo.

Se puede utilizar una célula o un grupo de células testigo para evaluar la inhibición de la expresión de un gen de la TTR, e incluye una célula o grupo de células que no se ha puesto en contacto aún con un agente de iARN de la invención. Por ejemplo, la célula o grupo de células testigo se puede extraer de un sujeto individual (por ejemplo, un sujeto humano o animal) previo al tratamiento del sujeto con un agente de iARN.

El nivel de ARNm de la TTR expresado por una célula o grupo de células, o el nivel de ARNm de la TTR en circulación se puede determinar mediante el uso de cualquier método conocido en la técnica para evaluar la expresión de ARNm. En una realización, el nivel de expresión de la TTR en una muestra se determina mediante la detección de un polinucleótido transcrito, o una porción de él, por ejemplo, ARNm del gen de la TTR. Se puede extraer el ARN de las células mediante técnicas de extracción de ARN que incluyen, por ejemplo, el uso de extracción ácida por isotiocianato de fenol/guanidina (ARNzol B; Biogenesis), kits de preparación de ARN RNeasy (Qiagen) o PAXgene (PreAnalytix, Suiza). Los formatos típicos de ensayos que utilizan hibridación de ácido ribonucleico incluyen ensayos de ejecución nuclear (Melton *et al.*, *Nuc. Acids Res*. 12:7035), transferencia Northern, hibridación *in situ* y

análisis de microarreglo. El ARNm de TTR en circulación se puede detectar mediante el uso de métodos descritos en PCT/US2012/043584, cuyo contenido completo se incorpora a la presente a modo de referencia.

En una realización, el nivel de expresión de la TTR se determina mediante el uso de una sonda de ácido nucleico. El término "sonda", tal como se utiliza en la presente se refiere a cualquier molécula capaz de enlazarse selectivamente a una TTR específica. Un experto en la técnica puede sintetizar una sonda, o derivarla de preparaciones biológicas apropiadas. Las sondas se pueden diseñar específicamente para ser etiquetadas. Los ejemplos de moléculas que pueden utilizarse como sondas incluyen, a modo no taxativo, ARN, ADN, proteínas, anticuerpos y moléculas orgánicas.

El ARNm aislado se puede utilizar en ensayos de hibridación o amplificación que incluyen, a modo no taxativo, análisis Southern y Northern, análisis de reacción en cadena de polimerasa (PCR) y arreglos de sondas. Un método para la determinación de los niveles de ARNm involucra el contacto del ARNm aislado con una molécula de ácido nucleico (sonda) que se puede hibridar a ARNm de TTR. En una realización, el ARNm se inmoviliza en una superficie sólida y se pone en contacto con una sonda, por ejemplo al introducir el ARNm aislado en un gel de agarosa y transferir el ARNm del gel a una membrana, como ser

nitrocelulosa. En una realización alternativa, la(s) sonda(s) se inmoviliza(n) en una superficie sólida y el ARNm se pone en contacto con la(s) sonda(s), por ejemplo, en un arreglo de chip de genes Affymetrix. El experto en la materia puede adaptar fácilmente los métodos conocidos de detección de ARNm para su utilización a la hora de determinar el nivel de ARNm de TTR.

Un método alternativo para determinar el nivel de expresión de la TTR en una muestra involucra el proceso de amplificación de ácido nucleico y/o trasncriptasa inversa (para preparar ADNc) o por ejemplo ARNm en la muestra, por ejemplo, mediante RT-PCR (la realización experimental presentada en Mullis, 1987, Patente de los Estados Unidos No. 4,683,202), reacción en cadena de ligasa (Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:189-193), autorreplicación de secuencia sostenida (Guatelli et al. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1874-1878), sistema de amplificación transcripcional (Kwoh *et al.* (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:1173-1177), Q-Beta Replicasa (Lizardi *et al*. (1988) *Bio/Technology* 6:1197), replicación de círculo rodante (Lizardi et al., Pat. de los Estados Unidos No. 5,854,033) o cualquier otro método de amplificación de ácido nucleico, seguido de la detección de las moléculas amplificadas mediante el uso de técnicas conocidas para los expertos en la técnica. Estos esquemas de detección son especialmente útiles para la detección de moléculas de ácido nucleico si

dichas moléculas están presentes en cantidades muy bajas. En aspectos particulares de la invención, el nivel de expresión de la TTR se determina mediante RT-PCR fluorogénica cuantitativa (es decir, el sistema TaqMan™).

Los niveles de expresión de ARNm de la TTR se pueden monitorear mediante el uso de una transferencia de membrana (tal como la que se utiliza en análisis de hibridación tales como Northern, Southern, de punto y similares) o micropocillos, tubos de ensayo, geles, perlas o fibras (o cualquier soporte sólido que comprende ácidos nucleicos unidos). Ver las Pat. de los Estados Unidos Nos. 5,770,722, 5,874,219, 5,744,305, 5,677,195 y 5,445,934, que se incorporan a la presente a modo de referencia. La determinación de la expresión del nivel de la TTR también puede comprender el uso de sondas de ácido nucleico en solución.

En realizaciones preferidas, el nivel de la expresión de ARNm se evalúa mediante el uso de ensayos de ADN ramificado o PCR en tiempo real (qPCR). El uso de estos métodos se describe y ejemplifica en los Ejemplos presentados en la presente.

El nivel de expresión de la proteína TTR se puede determinar mediante el uso de cualquier método conocido en la técnica para la medición de niveles de proteína. Dichos métodos incluyen, por ejemplo, electrofóresis, electrofóresis capilar, cromatografía líquida de alto

rendimiento (HPLC), cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía de hiperdifusión, reacciones de precipitación de fluido o gel, espectroscopía de absorción, ensayos colorimétricos, inmunoelectrofóresis, técnica de transferencia Western, radioinmunoensayo (RIA), ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), ensayos inmunofluorescentes, ensayos de electroquimioluminiscencia y similares.

En algunas realizaciones, la eficacia de los métodos de la invención se puede monitorear mediante la detección o monitoreo de una reducción en un depósito de TTR amiloide. Reducir un depósito de TTR amiloide, tal como se utiliza en la presente, incluye cualquier reducción en el tamaño, número o gravedad de los depósitos de TTR, o a una prevención o reducción en la formación de depósitos de TTR, dentro de un órgano o área de un sujeto, tal y como se puede evaluar in vitro o in vivo mediante el uso de cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, algunos métodos de evaluación de depósitos amiloides se describen en Gertz, M.A. & Rajukumar, S.V. (Editores) (2010), *Amyloidosis: Diagnosis and Treatment*, Nueva York: Humana Press. Los métodos para evaluar los depósitos amiloides pueden incluir análisis bioquímicos, así como evaluaciones visuales o computarizadas de depósitos amiloides, tal como se hace visible, por ejemplo, mediante el uso de la tinción inmunohistoquímica, etiquetado

fluorescente, microscopía óptica, microscopía electrónica, microscopía fluorescente u otros tipos de microscopía. Se pueden emplear modalidades de imagen invasivas o no invasivas, incluidas, por ejemplo, formación de imágenes mediante TC, PET o NMR/MRI para evaluar los depósitos amiloides.

Los métodos de la invención pueden llegar a reducir los depósitos de TTR en cualquier cantidad de tejidos o regiones del cuerpo que incluyen, a modo no taxativo, corazón, hígado, bazo, esófago, estómago, intestino (íleon, duodeno y colon), cerebro, nervio ciático, ganglio de la raíz dorsal, riñón y retina.

El término "muestra", tal como se usa en la presente, se refiere a una recolección de fluidos, células o tejidos similares aislados de un sujeto, así como fluidos, células o tejidos presentes dentro de un sujeto. Ejemplos de fluidos biológicos incluyen sangre, suero y fluidos serosos, de plasma, linfáticos, orina, fluido cerebroespinal, saliva, fluidos oculares y similares. Las muestras de tejidos pueden incluir muestras de tejidos, órganos o regiones localizadas. Por ejemplo, las muestras pueden derivar particularmente de órganos, partes de órganos o fluidos o células dentro de esos órganos. En ciertas realizaciones, las muestras se pueden derivar del hígado (por ejemplo, el hígado completo o ciertos segmentos del hígado o ciertos tipos de células en el hígado, tal como, por ejemplo,

hepatocitos), la retina o partes de la retina (por ejemplo, epitelio pigmentario retinal), el sistema nervioso central o partes del sistema nervioso central (por ejemplo, ventrículos o plexo coroideo) o el páncreas o ciertas células o partes del páncreas. En realizaciones preferidas, una "muestra derivada de un sujeto" refiere a sangre o plasma extraídos del sujeto. En realizaciones posteriores, una "muestra derivada de un sujeto" se refiere a tejido hepático o tejido de la retina derivado del sujeto.

En algunas realizaciones de métodos de la invención, el agente de iARN se administra a un sujeto de forma que el agente de iARN se lleve a un lugar específico dentro del sujeto. La inhibición de la expresión de la TTR se puede evaluar mediante la medición del nivel o cambio en el nivel de ARNm de TTR o proteína TTR en una muestra derivada de un fluido o tejido del lugar específico dentro del sujeto. En realizaciones preferidas, el lugar se selecciona del grupo que consiste en hígado, plexo coroideo, retina y páncreas. El lugar puede ser también una subsección o subgrupo de células de cualquiera de los lugares ya mencionados (por ejemplo, hepatocitos o epitelio pigmentario retinal). El lugar también incluye células que expresan un tipo particular de receptor (por ejemplo, hepatocitos que expresan el receptor de asialoglicoproteínas).

V. Métodos para tratar o prevenir una enfermedad asociada a TTR

La presente invención también proporciona métodos para tratar o prevenir una enfermedad asociada a TTR en un sujeto. Los métodos incluyen la administración al sujeto de una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un agente de iARN de la invención.

Tal como se utiliza en la presente, un "sujeto" incluye ya sea a un humano o a un animal no humano, preferiblemente un vertebrado, y más preferiblemente un mamífero. Un sujeto puede incluir un organismo transgénico. Más preferiblemente, el sujeto es un humano, tal como un humano que padece de o está predispuesto a desarrollar una enfermedad asociada a TTR.

En algunas realizaciones, el sujeto sufre de una enfermedad asociada a TTR. En otras realizaciones, el sujeto es un sujeto con riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a TTR, por ejemplo, un sujeto con una mutación del gen de la TTR asociada con el desarrollo de una enfermedad asociada a TTR, un sujeto con un historial familiar de enfermedades asociadas a TTR o un sujeto que presenta signos o síntomas que sugieren el desarrollo de una amiloidosis por TTR.

Una "enfermedad asociada a TTR", tal como se utiliza en la presente, incluye cualquier enfermedad provocada por o asociada a la formación de depósitos amiloides en el que los precursores fibrilares consisten en proteínas de TTR variantes o tipo salvaje. Los TTR mutantes o tipo salvaje

dan lugar a varias formas de deposición amiloide (amiloidosis). La amiloidosis implica la formación y agregado de proteínas mal plegadas, que resulta en depósitos extracelulares que obstaculizan las funciones de los órganos. Los síndromes clínicos asociados con la aglomeración de TTR incluyen, por ejemplo, amiloidosis sistémica senil (ASS); amiloidosis sistémica familiar; polineuropatía amiloidótica familiar (PAF); cardiomiopatía amiloidótica familiar (CAF); y amiloidosis leptomeníngea, también conocida como amiloidosis meningo cerebrovascular, amiloidosis del sistema nervioso central (CNS) o amiloidosis tipo VII.

En algunas realizaciones de los métodos de la invención, los agentes de iARN de la invención se administran a sujetos que padecen cardiomiopatía amiloidótica familiar (CAF) y amiloidosis sistémica senil (ASS). La TTR de secuencia normal provoca amiloidosis cardíaca en personas de edad avanzada, y se llama amiloidosis sistémica senil (ASS) (también llamada amiloidosis cardíaca senil (ACS) o amiloidosis cardíaca). La ASS suele estar acompañada de depósitos microscópicos en muchos otros órganos. Las mutaciones de TTR aceleran el proceso de formación de amiloides de TTR y son el factor de riesgo más importante para el desarrollo de amiloidosis por TTR clínicamente significativa (también llamada ATTR (amiloidosis de tipo transtiretina)). Se sabe que hay más

de 85 variantes amiloidogénicas de TTR que provocan amiloidosis familiar.

En algunas realizaciones de los métodos de la invención, los agentes de iARN de la invención se administran a sujetos que sufren polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) asociada a la transtiretina (TTR). Dichos sujetos pueden sufrir manifestaciones oculares, tales como opacidad vítrea y glaucoma. Los expertos en la materia saben que la transtiretina amiloidogénica (ATTR) sintetizada por el epitelio pigmentario retinal (EPR) tiene un papel importante en la evolución de la amiloidosis ocular. En estudios previos se ha demostrado que la fotocoagulación panretiniana con láser, que reduce las células de EPR, previene la evolución de la deposición amiloide en el vítreo, lo que indica que la supresión efectiva de la expresión de ATTR en EPR puede convertirse en una nueva terapia para la amiloidosis ocular (ver, por ejemplo, Kawaji, T., y otros, Ophtalmology. (2010) 117: 552-555). Los métodos de la invención son útiles para el tratamiento de manifestaciones oculares de PAF relacionada con TTR, por ejemplo, amiloidosis ocular. El agente de iARN puede llevar de forma apropiada para dirigirse a un tejido en particular, tal como el ojo. Entre los modos de administración ocular se incluye la inyección en los párpados retrobulbar y subcutánea, subconjuntival, bajo la cápsula de Tenon, de la cámara

anterior o intravítrea (o inyección o infusión interna). Las formulaciones específicas para la administración ocular incluyen gotas para los ojos o pomadas.

Otra enfermedad asociada a TTR es la hipertiroxinemia, también conocida como "hipertiroxinemia distranstiretinémica" o "hipertiroxinemia disprealbuminémica". Este tipo de hipertiroxinemia puede ser secundario a un aumento en la asociación de tiroxina con TTR debido a una molécula mutante de TTR con afinidad aumentada por la tiroxina. Ver, por ejemplo, Moses et al. (1982) *J. Biol. Chem.* 86, 2025-2033.

Los agentes de iARN de la invención se pueden administrar a un sujeto mediante cualquier modo de administración conocido en la técnica, que incluye pero no se limita al subcutáneo, intravenoso, intramuscular, intraocular, intrabronquial, intrapleural, intraperitoneal, intrarterial, linfático, cerebroespinal y cualquier combinación de los mismos. En realizaciones preferidas, los agentes se administran de forma subcutánea.

En algunas realizaciones, la administración se produce a través de una inyección en depósito. Una inyección en depósito puede liberar el agente de iARN de forma consistente en un período de tiempo prolongado. De esta forma, una inyección de depósito puede reducir la frecuencia de las dosis necesarias para obtener un efecto deseado, por ejemplo, una inhibición deseada de la TTR o un

efecto terapéutico o profiláctico. Una inyección de depósito también puede proporcionar concentraciones de suero más consistentes. Las inyecciones de depósito pueden incluir inyecciones subcutáneas o inyecciones intramusculares. En las realizaciones preferidas, la inyección de depósito es una inyección subcutánea.

En algunas realizaciones, la administración se realiza a través de una bomba. La bomba puede ser una bomba exterior o una bomba implantada quirúrgicamente. En determinadas realizaciones, la bomba es una bomba osmótica implantada subcutáneamente. En otras realizaciones, la bomba es una bomba de infusión. Una bomba de infusión se puede utilizar para infusiones intravenosas, subcutáneas, arteriales o epidurales. En realizaciones preferidas, la bomba de infusión es una bomba de infusión subcutánea. En otras realizaciones, la bomba es una bomba implantada quirúrgicamente que lleva el agente de iARN al hígado.

Otros modos de administración incluyen la administración epidural, intracerebral, intracerebroventricular, administración nasal, intrarterial, intracardíaca, infusión intraósea, intratecal, intravítrea y pulmonar. El modo de administración se puede elegir en base a si se desea un tratamiento local o sistémico y en base al área que se va a tratar. La vía y el sitio de administración se pueden elegir para mejorar la determinación del objetivo.

En algunas realizaciones, el agente de iARN se administra a un sujeto en una cantidad efectiva para inhibir la expresión de TTR en una célula dentro del sujeto. La cantidad efectiva para inhibir la expresión de TTR en una célula dentro de un sujeto se puede evaluar mediante el uso de los métodos descritos anteriormente, incluidos los métodos que involucran la evaluación de la inhibición de ARNm de TTR, proteína de TTR o las variables relacionadas, tales como los depósitos amiloides.

En algunas realizaciones, el agente de iARN se administra a un sujeto en una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva.

"Cantidad terapéuticamente efectiva", tal como se utiliza en la presente, incluye la cantidad de agente de iARN que, cuando es proporcionado a un paciente para tratar una enfermedad asociada a TTR, es suficiente para efectuar el tratamiento de la enfermedad (por ejemplo, mediante disminución, mejora o mantenimiento de la enfermedad existente o uno o más síntomas de la enfermedad). La "cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar dependiendo del agente de iARN, cómo se administra el agente, la enfermedad y su gravedad y la historia, edad, peso, historia familiar, composición genética, etapa del proceso patológico mediado por la expresión de TTR, los tipos de tratamientos precedentes o concomitantes, si los

hubiera, y otras características individuales del paciente a tratar.

"Cantidad profilácticamente efectiva", tal como se utiliza en la presente, incluye la cantidad de un agente de iARN que, cuando se administra a un sujeto que no ha experimentado o mostrado aún síntomas de una enfermedad asociada a TTR, pero que puede estar predispuesto a la enfermedad, es suficiente para prevenir o mejorar la enfermedad o uno o más síntomas de la enfermedad. Los síntomas que se pueden mejorar incluyen neuropatía sensorial (por ejemplo, parestesia, hipoestesia en extremidades distales), neuropatía autonómica (por ejemplo disfunción gastrointestinal, como ser úlcera gástrica o hipotensión ortostática), neuropatía motora, convulsiones, demencia, mielopatía, polineuropatía, síndrome del túnel carpiano, insuficiencia autonómica, cardiomiopatía, opacidades vítreas, insuficiencia renal, nefropatía, IMCm (Índice de Masa Corporal modificado) considerablemente reducido, disfunción del nervio craneano y distrofia corneal reticular. La mejora de la enfermedad incluye la ralentización del curso de la enfermedad o la reducción de la gravedad de la enfermedad que se desarrolla posteriormente. La "cantidad profilácticamente efectiva" puede variar dependiendo del agente de iARN, de cómo se administra el agente, del grado o riesgo de la enfermedad y de la historia, edad, peso, historia familiar, composición

genética, los tipos de tratamientos precedentes o concomitantes, si hubiera, y otras características individuales del paciente a tratar.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" o una "cantidad profilácticamente efectiva" también incluye una cantidad de agente de iARN que produce efectos locales o sistémicos deseados en un relación entre beneficio/riesgo razonable y aplicable a cualquier tratamiento. Los agentes de iARN aplicados en los métodos de la presente invención se pueden administrar en una cantidad suficiente para producir una relación entre beneficio/riesgo razonable aplicable a dicho tratamiento.

Tal como se utiliza en la presente, las frases "cantidad terapéuticamente efectiva" y "cantidad profilácticamente efectiva" también incluyen una cantidad que proporciona un beneficio en el tratamiento, la prevención o la gestión de los procesos patológicos o de los síntomas de procesos patológicos mediados por la expresión de TTR. Los síntomas de la amiloidosis por TTR incluyen neuropatía sensorial (por ejemplo, parestesia, hipoestesia en extremidades distales), neuropatía autonómica (por ejemplo disfunción gastrointestinal, como ser úlcera gástrica o hipotensión ortostática), neuropatía motora, convulsiones, demencia, mielopatía, polineuropatía, síndrome del túnel carpiano, insuficiencia autonómica, cardiomiopatía, opacidades vítreas, insuficiencia renal,

nefropatía, IMCm (Índice de Masa Corporal modificado) considerablemente reducido, disfunción del nervio craneano y distrofia corneal reticular.

La dosis de agente de iARN que se administra a un sujeto se puede adaptar para equilibrar los riesgos y beneficios de una dosis determinada, por ejemplo, para lograr un nivel deseado de supresión del gen TTR (como se evalúa, por ejemplo, en base a la supresión de ARNm de TTR, expresión de proteína TTR, o una reducción en el depósito amiloide, tal y como se lo define anteriormente) o un efecto terapéutico o profiláctico deseado, mientras que al mismo tiempo se evitan los efectos secundarios no deseados.

En una realización, el agente de iARN se administra en una dosis de entre aproximadamente 0.25 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, por ejemplo, entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 0.5 mg/kg, entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg, entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 0.25 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg, entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg, entre aproximadamente 15 mg/kg y aproximadamente 25 mg/kg, entre aproximadamente 20 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 25 mg/kg y aproximadamente 35 mg/kg o entre aproximadamente 40 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg.

En algunas realizaciones, el agente de iARN se administra a una dosis de aproximadamente 0.25 mg/kg, aproximadamente 0.5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 7 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 9 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 11 mg/kg, aproximadamente 12 mg/kg, aproximadamente 13 mg/kg, aproximadamente 14 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 16 mg/kg, aproximadamente 17 mg/kg, aproximadamente 18 mg/kg, aproximadamente 19 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 21 mg/kg, aproximadamente 22 mg/kg, aproximadamente 23 mg/kg, aproximadamente 24 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 26 mg/kg, aproximadamente 27 mg/kg, aproximadamente 28 mg/kg, aproximadamente 29 mg/kg, 30 mg/kg, aproximadamente 31 mg/kg, aproximadamente 32 mg/kg, aproximadamente 33 mg/kg, aproximadamente 34 mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg, aproximadamente 36 mg/kg, aproximadamente 37 mg/kg, aproximadamente 38 mg/kg, aproximadamente 39 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 41 mg/kg, aproximadamente 42 mg/kg, aproximadamente 43 mg/kg, aproximadamente 44 mg/kg, aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 46 mg/kg,

aproximadamente 47 mg/kg, aproximadamente 48 mg/kg, aproximadamente 49 mg/kg o aproximadamente 50 mg/kg.

En algunas realizaciones, el agente de iARN se administra en dos o más dosis. Si se desea facilitar las infusiones repetidas o frecuentes, se puede aconsejar la implantación de un dispositivo de administración, por ejemplo, una bomba, un stent semipermanente (por ejemplo, intravenoso, intraperitoneal, intracisternal o intracapsular) o un depósito. En algunas realizaciones, el número o cantidad de las dosis posteriores depende de si se logra logro un efecto deseado, por ejemplo, la supresión de un gen TTR, o si se logra un efecto terapéutico o profiláctico, por ejemplo, la reducción de un depósito amiloide o la reducción de un síntoma de una enfermedad asociada a TTR. En algunas realizaciones, el agente de iARN se administra de acuerdo con un esquema. Por ejemplo, se puede administrar el agente de iARN dos veces por semana, tres veces por semana, cuatro veces por semana o cinco veces por semana. En algunas realizaciones, el esquema involucra administraciones espaciadas regularmente, por ejemplo, cada hora, cada cuatro horas, cada seis horas, cada ocho horas, cada doce horas, cada día, cada dos días, cada tres días cada cuatro días cada cinco días, semanalmente, cada dos semanas o mensualmente. En otras realizaciones, el esquema involucra administraciones cada intervalos de tiempo muy cortos, seguidos de un período más

largo de tiempo durante el cual el agente no se administra. Por ejemplo, el programa puede involucrar un conjunto inicial de dosis que se administran en un período relativamente corto de tiempo (por ejemplo, cada 6 horas aproximadamente, cada 12 horas aproximadamente, cada 24 horas aproximadamente, cada 48 horas aproximadamente o cada 72 horas aproximadamente) seguido de un período de tiempo más largo (por ejemplo, una semana aproximadamente, dos semanas aproximadamente, tres semanas aproximadamente, cuatro semanas aproximadamente, cinco semanas aproximadamente, seis semanas aproximadamente, siete semanas aproximadamente u ocho semanas aproximadamente) durante el cual el agente de iARN no se administra. En una realización, el agente de iARN se administra a cada hora inicialmente y luego se administra cada intervalos más largos de tiempo (por ejemplo, a diario, semanalmente, cada dos semanas o mensualmente). En otra realización, el agente de iARN se administra a diario y luego se administra cada intervalos más largos de tiempo (por ejemplo, semanalmente, cada dos semanas, mensualmente). En algunas realizaciones, el intervalo más largo aumenta con el tiempo o se determina en base al logro de un efecto deseado. En otra realización específica, el agente de iARN se administra una vez, a diario, durante una primera semana, seguido de dosis semanales que comienzan en el octavo día de la administración. En otra realización específica, el agente

de iARN se administra cada dos días durante una primera semana, seguido de dosis semanales que comienzan en el octavo día de la administración.

Cualquiera de estos esquemas puede repetirse opcionalmente para una o más iteraciones. El número de iteraciones puede depender del logro de un efecto deseado, por ejemplo, la eliminación de un gen de la TTR, el nivel de proteína de unión de retinol, el nivel de vitamina A y/o si se logra un efecto terapéutico o profiláctico, por ejemplo, la reducción de un depósito amiloide o la reducción de un síntoma asociado a TTR.

En algunas realizaciones, el agente de iARN se administra con otros agentes terapéuticos u otros regímenes terapéuticos. Por ejemplo, otros agentes u otros regímenes terapéuticos apropiados para el tratamiento de una enfermedad asociada a TTR pueden incluir trasplante de hígado, que puede reducir los niveles de TTR mutante en el cuerpo; Tafamidis (Vyndaqel), que estabiliza cinéticamente el tetrámero de TTR, mediante la prevención de la disociación del tetrámero necesaria para la amiloidogénesis de TTR; y los diuréticos, que pueden emplearse, por ejemplo, para reducir edemas en amiloidosis por TTR con compromiso cardíaco.

En una realización, se le administra a un sujeto una dosis inicial y una o más dosis de mantenimiento de un agente de iARN. Las dosis de mantenimiento pueden ser

iguales o más bajas que la dosis inicial, por ejemplo, la mitad de la dosis inicial. Un régimen de mantenimiento puede incluir tratar el sujeto con una o más dosis que están en el rango de 0.01 μg a 15 mg/kg de peso corporal por día, por ejemplo, 10 mg/kg, 1 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.01 mg/kg, 0.001 mg/kg o 0.00001 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis de mantenimiento se administran, por ejemplo, no más de una vez cada dos días, una vez cada cinco días, una vez cada siete días, una vez cada diez días, una vez cada catorce días, una vez cada veintiún días o una vez cada treinta días. Además, el régimen de tratamiento puede durar por un período de tiempo que variará de acuerdo con la naturaleza de la enfermedad específica, su gravedad y la condición general del paciente. En algunas realizaciones la dosis se puede administrar no más de una vez por día, por ejemplo, no más de una vez cada 24, 36, 48 o más horas, por ejemplo, no más de una vez cada 5 u 8 días. Luego del tratamiento, se puede monitorear al paciente para evaluar los cambios en su condición. La dosis de agente de iARN puede aumentar en el caso de que el paciente no responda significativamente a esos niveles de dosis, o reducirse si se observa un alivio en los síntomas del estado de enfermedad, si el estado de enfermedad ha sido eliminado o si se observan efectos secundarios no deseados.

VI. Kits

La presente invención proporciona también kits para poner en práctica cualquiera de los métodos de la invención. Dichos kits incluyen uno o más agentes de iARN e instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones para inhibir la expresión de una TTR en una célula al poner en contacto la célula con el o los agente(s) de iARN en una cantidad efectiva para inhibir la expresión del TTR. Los kits pueden además comprender medios para poner en contacto la célula con el agente de iARN (por ejemplo, un dispositivo de inyección) o medios para medir la inhibición de TTR (por ejemplo, medios para medir la inhibición de ARNm de TTR o proteína de TTR). Dichos medios para medir la inhibición de TTR pueden comprender un medio para obtener una muestra de un sujeto, tal como, por ejemplo, una muestra de plasma. Los kits de la invención pueden además, opcionalmente, comprender medios para administrar los agentes de iARN a un sujeto o medios para determinar la cantidad terapéuticamente efectiva o profilácticamente efectiva.

Se ilustra la invención además a través de los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como restrictivos. El contenido de todas las referencias y patentes publicadas y solicitudes de patentes citadas en toda la solicitud se incorpora a la presente a modo de referencia.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Inhibición de TTR con conjugados de TTR-GalNAc

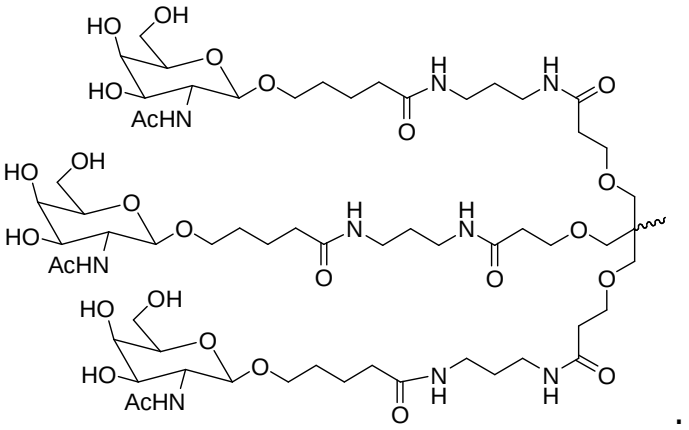
Se administró por vía subcutánea a los ratones una sola dosis del agente de iARN de la TTR AD-43527 y los niveles del ARNm de la TTR se determinaron 72 horas después de la administración.

El conjugado con GalNAc de reacción cruzada de ratón/rata, AD-43527, se eligió para evaluación in vivo en ratones C57BL/6 tipo salvaje para silenciar el ARNm de la TTR en el hígado. La secuencia de cada hebra de AD-43527 se muestra a continuación.

Hebra: s= sentido; as=antisentido

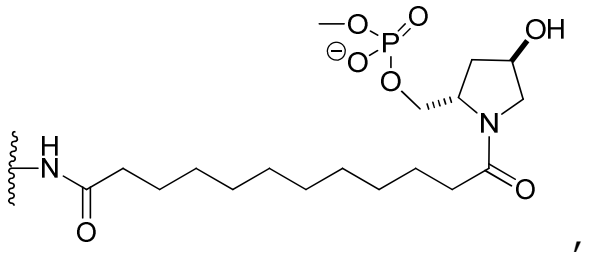
No. de Dúplex	Hebra	No. de oligo	Secuencia 5′ a 3′
AD-43527	s	A-89592	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaAfL96 (SEQ ID NO: 8)
	as	A-83989	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu (SEQ ID NO: 9)
			L96 = GalNAc3; nts en minúscula (a,u,g,c) son nucleótidos 2′-O-metilo, Nf (es decir, Af) es un nucleótido 2′-fluoro

El ligando utilizado fue $GalNAc_3$:



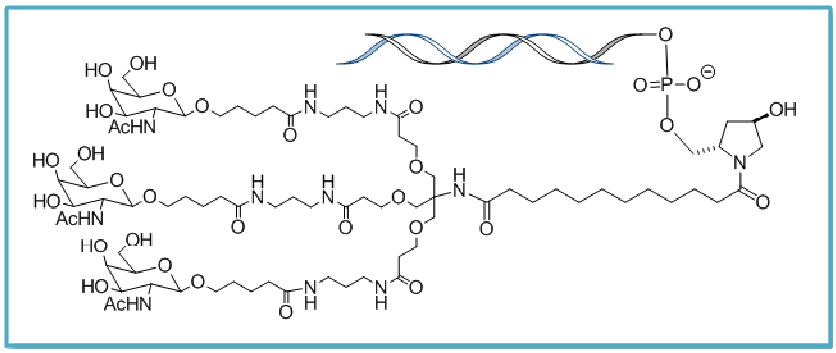
.

Este ligando $GalNAc_3$ se conjugó con el extremo 3’ de la hebra sentido usando el enlazante y enlace tal como se muestra a continuación:



,

La estructura de la hebra sentido conjugada de $GalNAc_3$ resultante se muestra en el siguiente esquema:



Se sintetizaron y ensayaron agentes de iARN adicionales que se dirigen a la TTR y tienen las siguientes secuencias y modificaciones.

Agentes de iARN de la TTR de reacción cruzada de ratón/rata

No. de Dúplex	Hebra sentido 5'-3'	Hebra antisentido 5'-3'
AD-43528	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaAfQ11L96 (SEQ ID NO:10)	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu (SEQ ID NO:11)

Agentes de iARN de la TTR de reacción cruzada de humano/cynomolgus; el dúplex base es AD-18328 [que tiene una secuencia 5'-3' de hebra sentido de GuAAccAAGAGuAuuccAudTdT (SEQ ID NO: 12) y secuencia 5' a 3' de hebra antisentido de AUGGAAuACUCUUGGUuACdTdT (SEQ ID NO: 13) con las siguientes modificaciones: 2'F/2'OMe w/2 PS en AS alternas.

No. de Dúplex	Hebra sentido 5'-3'	Hebra antisentido 5'-3'
AD-45163	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfaUfL96 (SEQ ID NO: 14)	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa (SEQ ID NO: 16)
AD-45164	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfaUfQ11L96 (SEQ ID NO: 15)	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa (SEQ ID NO:17)

L96 = GalNAc3; nts en minúscula (a,u,g,c) son nucleótidos 2’-O-metilo, Nf (es decir, Af) es un nucleótido 2’-fluoro; Q11 es colesterol; s es fosforotioato.

AD-43527 se administró a ratones hembra C57BL/6 (6-10 semanas, 5 por grupo) por inyección subcutánea a un volumen de dosis de 10μl/g a una dosis de 30, 15, 7.5, 3.5, 1.75 o 0.5 mg/kg de AD-43527. Los animales testigo recibieron PBS por inyección subcutánea al mismo volumen de dosis.

Después de aproximadamente setenta y dos horas, los ratones se anestesiaron con 200 µl de cetamina, y luego se desangraron al cortarse la arteria caudal derecha. Se recolectó el tejido del hígado, se congeló rápidamente y se almacenó a -80°C hasta su procesamiento.

La eficacia del tratamiento se evaluó mediante medición del ARNm de la TTR en el hígado a las 72 horas post-dosis. Los niveles de ARNm de TTR en el hígado se ensayaron utilizando los ensayos de ADN Ramificado-QuantiGene 1.0 (Panomics). En resumen, las muestras de hígado de ratón se molieron y se prepararon lisados de tejido. La mezcla de lisis de hígado (una mezcla de 1 volumen de mezcla de lisis, 2 volúmenes de agua libre de nucleasa y 10μl de Proteinasa-K/ml para una concentración final de 20mg/ml) se incubó a 65ºC durante 35 minutos. 5μl de lisado de hígado y 95μl de un conjunto de sonda funcional (sonda de TTR para direccionamiento de genes y

GAPDH para control endógeno) se agregaron a la Placa de Captura. Las Placas de Captura se incubaron a 53ºC ± 1ºC (aprox. 16-20hrs). Al día siguiente, las Placas de Captura se lavaron 3 veces con 1X de Tampón de Lavado (agua libre de nucleasa, Componente de Tampón 1 y Componente de Tampón de Lavado 2), luego se secaron mediante centrifugado durante 1 minuto a 240g. Se agregaron 100µl de mezcla de Sonda Amplificadora por pocillo a la Placa de Captura, que se selló con una lámina de aluminio y se incubó durante 1 hora a 46°C ± 1°C. Luego de 1 hora de incubación, se repitió la etapa de lavado, luego se agregaron 100µl de la mezcla de Sonda de Etiqueta por pocillo. Las Placas de Captura se incubaron a 46ºC ± 1ºC durante 1 hora. Luego se lavaron las placas con 1X de Tampón de Lavado, se secaron y se agregaron 100µl de sustrato por pocillo a las Placas de Captura. Las Placas de Captura se incubaron durante 30 minutos a 46°C seguida por incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las placas se leyeron usando el Luminómetro SpectraMax luego de la incubación. Se analizaron los datos del ADNb restando el fondo promedio de cada muestra por duplicado, promediando los valores resultantes de GAPDH por duplicado (sonda testigo) y la TTR (sonda experimental) y luego se computó la relación: (sonda experimental-fondo)/(sonda testigo-fondo). El nivel de ARNm de la TTR promedio se calculó para cada grupo y se

normalizó al grupo de PBS promedio para proporcionar el ARNm de la TTR relativo como un % del grupo testigo de PBS.

Los resultados se muestran en la Figura 1. El agente de iARN conjugado con GalNAc que se dirige a la TTR tuvo una DE_{50} de aproximadamente 5 mg/kg para la desactivación del ARNm de la TTR. Estos resultados demuestran que los agentes de iARN conjugados de GalNAc que se dirigen a la TTR son efectivos para inhibir la expresión del ARNm de la TTR.

Ejemplo 2*:* La inhibición de TTR con conjugados de TTR-GalNAc es durable

Se les administró a los ratones una dosis subcutánea (7.5 o 30.0 mg/kg) de AD-43527, un agente de iARN conjugado con GalNAc que se dirige a la TTR. Los niveles de ARNm de la TTR en el hígado se evaluaron 1, 3, 5, 7, 10, 13, 15, 19, 26, 33 y 41 días después del tratamiento mediante el uso del método que se describe en el Ejemplo 1.

Los resultados se muestran en la Figura 2. El día 19, la administración de 30.0 mg/kg de agentes de iARN conjugados con GalNAc aún demostraba aproximadamente 50% de silenciamiento. La recuperación total de la expresión ocurrió el día 41.

Estos resultados demostraron que la inhibición proporcionada por el ARNip conjugado con GalNAc que se dirige a la TTR es durable, con una duración de hasta 3, 5, 7, 10, 13, 15, 19, 26 o 33 días después del tratamiento.

Ejemplo 3. Síntesis de ARN y apareamiento de dúplex

1. Síntesis de oligonucleótidos

Los oligonucleótidos se sintetizaron en un sintetizador AKTAoligopilot o un sintetizador ABI 394. Se utilizó para la síntesis de oligonucleótidos un soporte sólido de vidrio de poro controlado disponible en el mercado (dT-CPG, 500Å, Síntesis de Cebador) y fosforamiditas de ARN 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--isobutril-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), a menos que se especifique lo contrario. Las 2'-F fosforamiditas, 5'-*O*-dimetoxitritil-N4-acetil-2'-fluro-citidina-3'-*O*-N,N'-diisopropil-2-cianoetil-fosforamidita y 5'-*O*-dimetoxitritil-2'-fluro-uridina-3'-O-N,N'-diisopropil-2-cianoetil-fosforamidita se adquirieron en (Promega). Todas las fosforoamiditas se utilizaron a una concentración de 0.2M en acetonitrilo (CH_3CN), excepto la guanosina que se utilizó a una concentración de 0.2M en 10% de THF/ANC (v/v). Se utilizó un tiempo de acoplamiento/reciclaje de 16 minutos. El activador fue 5-

etil tiotetrazol (0.75M, American International Chemicals); para la oxidación de PO se utiliza Yodo/Agua/Piridina y para la oxidación de PS se utilizó PADS en 2,6-lutidina/ACN (1:1 v/v).

Las hebras conjugadas con ligandos se sintetizaron usando un soporte sólido que contenía el ligando correspondiente. Por ejemplo, la introducción de un resto de carbohidrato/ligando (por ejemplo, GalNAc) en el extremo 3’ de una secuencia se logró comenzando la síntesis con el soporte sólido de carbohidrato correspondiente. De manera similar, se introdujo un resto de colesterol en el extremo 3' comenzando la síntesis sobre el soporte de colesterol. En general, el resto de ligando se tituló en *trans*-4-hidroxiprolinol por medio de un enlace de elección tal como se describe en los ejemplos precedentes para obtener un resto de hidroxiprolinol-ligando. El resto de hidroxiprolinol-ligando se acopló luego con un soporte sólido por medio de un enlazante de succinato o se convirtió en fosforamidita por medio de las condiciones de fosfitilación estándar para obtener los bloques de construcción de conjugados de carbohidratos deseados. Los ARNip etiquetados con fluoróforos se sintetizaron a partir de la fosforamidita correspondiente o soporte sólido, que se adquirió en Biosearch Technologies. El soporte de polímero oleil litocólico $(GalNAc)_3$ se realizó internamente a una carga de 38.6 μmol/gramo. El soporte de polímero de

Manosa $(Man)_3$ se realizó internamente a una carga de 42.0 μmol/gramo.

La conjugación del ligando de elección en la posición deseada, por ejemplo, en el extremo 5’ de la secuencia, se logró acoplando la fosforamidita correspondiente a la cadena creciente en condiciones de acoplamiento de fosforamidita estándar a menos que se especifique lo contrario. Un acoplamiento de 15 min extendido de 0.1M de solución de fosforamidita en CH_3CN anhidro en presencia del activador de 5-(etiltio)-1*H*-tetrazol a un oligonucleótido unido sólido. La oxidación de la fosfita de internucleótidos al fosfato se realizó usando yodo-agua estándar, tal como se informó en Beaucage, S.L. (2008) Solid-phase synthesis of siRNA oligonucleotides. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 11, 203–216; Mueller, S., Wolf, J. e Ivanov, S.A. (2004) Current Strategies for the Synthesis of RNA. *Curr. Org. Synth.*, 1, 293–307; Xia, J., Noronha, A., Toudjarska, I., Li, F., Akinc, A., Braich, R., Frank-Kamenetsky, M., Rajeev, K.G., Egli, M. y Manoharan, M. (2006) Gene Silencing Activity of siRNAs with a Ribo-difluorotoluyl Nucleotide. *ACS Chem. Biol.*, 1, 176–183, o mediante tratamiento con *terc*-butil hidroperóxido/acetonitrilo/agua (10:87:3) con un oligonucleótido conjugado a un tiempo de espera de oxidación de 10 minutos. El fosforotioato se introduce mediante oxidación de fosfito a fosforotioato usando un

reactivo de la transferencia de azufre tal como DDTT (adquirido en AM Chemicals), PADS y/o reactivo Beaucage. La fosforamidita de colesterol se sinterizó internamente y se utilizó a una concentración de 0.1 M en diclorometano. El tiempo de acoplamiento para la fosforamidita de colesterol fue 16 minutos.

2. Desprotección- I (Desprotección de nucleobases)

Después de completarse la síntesis, el soporte se transfirió a una botella de vidrio de 100 mL (VWR). El oligonucleótido se escindió del soporte con desprotección simultánea de los grupos base y de fosfato con 80 mL de una mezcla de amoníaco [amoníaco: etanol (3:1] durante 6.5h a 55°C. La botella se enfrió brevemente sobre hielo y luego la mezcla de amoníaco etanólico se filtró en una nueva botella de 250 ml. EL CPG se lavó con porciones de 2 x 40 mL de etanol/agua (1:1 v/v). El volumen de la mezcla se redujo luego a ~ 30 mL por evaporador rotativo. La mezcla se congeló luego sobre hielo seco y se seca al vacío sobre un Speed Vac.

3. Desprotección-II (Eliminación del grupo 2’-TBDMS)

El residuo seco se resuspendió en 26 mL de trietilamina, trihidrofluoruro de trietilamina (TEA•3HF) o piridina-HF y DMSO (3:4:6) y se calentó a 60°C durante 90 minutos para quitar los grupos de *terc*-butildimetilsililo (TBDMS) en la posición 2'. Luego se aplacó la reacción con

50 ml de acetato de sodio 2mM y pH ajustado a 6.5, y se almacenó en congelador hasta su purificación.

4. Análisis

Los oligonucleótidos se analizaron por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) antes de la purificación y la selección de tampón y columna depende de la naturaleza de la secuencia y/o ligando conjugado.

5. Purificación por HPLC

Los oligonucleótidos conjugados con ligandos se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa. Los oligonucleótidos no conjugados se purificaron por HPLC de intercambio de aniones sobre una columna de gel de TSK cargada en el lugar. Los tampones fueron fosfato de sodio 20 mM (pH 8.5) en 10% de CH_3CN (tampón A) y fosfato de sodio 20 mM (pH 8.5) en 10% de CH_3CN, NaBr 1M (tampón B). Las fracciones que contienen los oligonucleótidos de longitud completa se agruparon, desalinizaron y liofilizaron. Aproximadamente 0.15 OD de oligonucleótidos desalinizados se diluyeron en agua hasta 150 µL y luego se colocaron en pipetas en viales especiales para CGE y análisis de LC/MS. Los compuestos se analizaron finalmente mediante LC-ESMS y CGE.

6. Preparación del agente de iARN

Para la preparación de una iARN, cantidades equimolares de hebras sentido y antisentido se calentaron en 1xPBS a 95°C durante 5 minutos y se enfriaron lentamente

hasta temperatura ambiente. La integridad del dúplex se confirmó mediante análisis por HPLC. La Tabla 1 a continuación refleja los agentes de iARN que se dirigen a ARNm de la TTR de humano o roedor.

Tabla 1: Agentes de iARN y resultados de detección sistemática in vitro

ID Dúplex	ID S	SEQ ID NO:	Hebra sentido (S)	ID AS	SEQ ID NO:	Hebra antisentido (AS)	% de ARNm remanente conc. de ARNip			CI50 (nM)
							1 nM	0.1 nM	0.01 nM	
D1000	S1000	18	AfuGfuAfaCfcAfAfGf aGfuAfuUfcCfasu	AS1000	1110	AfUfgGfaAfuAfcUfcu uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.03	0.1	0.47	0.006
D1001	S1001	19	AfsuGfuAfaCfcAfAfG faGfuAfuucCfasUf	AS1001	1111	aUfsgGfAfAfuAfcUfc uuGfgUfuAfcAfusGfs a	0.03	0.10	0.49	0.0065
D1002	S1002	20	AfuGfuAfaCfcAfAfGf aGfuAfuucCfasUf	AS1002	1112	aUfgGfAfAfuAfcUfcu uGfgsUfuAfcAfusGfs a	0.04	0.10	0.46	0.0068
D1003	S1003	21	AfuGfuAfaCfcAfAfGf	AS1003	1113	aUfgGfAfAfuAfcUfcu	0.05	0.12	0.56	0.0073

			aGfuAfuucCfasUf			uGfgUfsuAfcAfusGfsa				
D1004	S1004	22	aUGuaACccAGagUAuuCCasu	AS1004	1114	AUggAAuaCUcuUGguUAcaUsGsa	0.07	0.13	0.44	0.008
D1005	S1005	23	AfuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuAfuucCfasUf	AS1005	1115	aUfgGfAfAfuAfcUfcuuGfgsUfsuAfcAfusGfsa	0.06	0.11	0.53	0.0093
D1006	S1006	24	AfuGfuAfAfccAfAfGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1006	1116	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfGfuuAfcAfusGfsa	0.05	0.16	0.55	0.0095
D1007	S1007	25	AfuGfuAfAfCfcAfAfGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1007	1117	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfguuAfcAfusGfsa	0.05	0.14	0.48	0.0098
D1008	S1008	26	auguaaccaadGadGudAudAcdGasu	AS1008	1118	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.07	0.11	0.33	0.010
D1009	S1009	27	UfgGfGfAfuUfuCfAfU	AS1009	1119	uCfuugGfuUfaCfaugA	0.03	0.14	0.56	0.0101

			fgUfaAfcCfAfAfgsAf			faAfuccCfasUfsc				
D1010	S1010	28	UfgGfgauUfuCfAfUfg UfaAfcCfaAfgsAf	AS1010	1120	uCfuUfgGfuUfaCfaug AfaAfUfCfcCfasUfsc	0.03	0.14	0.65	0.0101
D1011	S1011	29	aUfGfuAfAfccAfAfGf aGfuAfuUfcCfasUf	AS1011	1121	aUfgGfaAfuAfcUfcuu GfGfuuAfcaUfsgsa	0.06	0.10	0.55	0.011
D1012	S1012	30	UfgGfgAfuUfuCfAfUf gUfaacCfaAfgsAf	AS1012	1122	uCfuUfgGfUfUfaCfau gAfaAfuCfcCfasUfsc	0.04	0.13	0.54	0.0114
D1013	S1013	31	auguaaccaadGadGudA udAcdGasu	AS1013	1123	aUfgGfaAfuAfcUfcUf ugdGudTadCadTsgsa	0.11	0.19	0.49	0.011
D1014	S1014	32	AfuGfuaaCfcAfAfGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1014	1124	aUfgGfaAfuAfcUfcuu GfgUfUfAfcAfusGfsa	0.04	0.16	0.59	0.013
D1015	S1015	33	AfuguAfaccAfaGfdAG fdTAdTudCcdAsu	AS1015	1125	dAUdGgdAadTAfdCUfc UfuGfgUfuAfcAfusGf sa	0.07	0.15	0.51	0.013

D1016	S1016	34	auGfuAfaCfcAfAfGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1016	1126	aUfgGfaAfuAfcUfcuu GfgUfuAfcAfUfsGfsa	0.05	0.14	0.64	0.013
D1017	S1017	35	UfGfggAfuUfuCfAfUf gUfAfAfcCfaAfgsAf	AS1017	1127	uCfuUfgGfuuaCfaugA faAfuCfCfcasUfsc	0.09	0.41	0.74	0.0133
D1018	S1018	36	AfuguAfaCfcAfAfGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1018	1128	aUfgGfaAfuAfcUfcuu GfgUfuAfCfAfusGfsa	0.03	0.14	0.61	0.014
D1019	S1019	37	AfuGfuAfaccAfAfGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1019	1129	aUfgGfaAfuAfcUfcuu GfGfUfuAfcAfusGfsa	0.02	0.2	0.7	0.014
D1020	S1020	38	AfsuGfuAfaCfcAfAfG faGfuAfuucCfasUf	AS1020	1130	asUfsgGfAfAfuAfcUf cuuGfgUfuAfcAfusGf sa	0.04	0.16	0.67	0.0156
D1021	S1021	39	aUfguAfAfccAfAfgag UfaUfuCfcasUf	AS1021	1131	aUfGfgAfaUfaCfUfCf uuGfGfuuAfCfaUfsgs a	0.11	0.24	0.64	0.016

D1022	S1022	40	dTdGggdAdTuudCdAug dTdAacdCdAagsdA	AS1022	1132	udCdTugdGdTuadCdAu gdAdAaudCdCcasdTsc	0.08	0.27	0.64	0.0161
D1023	S1023	41	AfsuGfuAfaCfcAfAfG faGfuAfuucCfasUf	AS1023	1133	aUfgsGfAfAfuAfcUfc uuGfgUfuAfcAfusGfs a	0.03	0.19	0.63	0.0163
D1024	S1024	42	UfgGfgAfuUfuCfAfUf guaAfcCfaAfgsAf	AS1024	1134	uCfuUfgGfuUfAfCfau gAfaAfuCfcCfasUfsc	0.05	0.25	0.69	0.0164
D1025	S1025	43	UfgGfgAfuUfuCfAfUf gUfAfAfcCfaAfgsAf	AS1025	1135	uCfuUfgGfuuaCfaugA faAfuCfcCfasUfsc	0.04	0.18	0.75	0.0166
D1026	S1026	44	UfgGfgAfuUfuCfAfUf gUfaAfcCfaAfgsAf	AS1026	1136	uCfuUfgGfuUfaCfaug AfaAfuCfcCfasUfsc	0.04	0.19	0.66	0.0178
D1027	S1027	45	UfgGfgAfuUfuCfAfUf gUfaAfccaAfgsAf	AS1027	1137	uCfuUfGfGfuUfaCfau gAfaAfuCfcCfasUfsc	0.04	0.19	0.69	0.018
D1028	S1028	46	dAdTgudAdAccdAdAga	AS1028	1138	adTdGgadAdTacdTdCu	0.15	0.29	0.72	0.018

			dGdTaudTdCcasdT			udGdGuudAdCausdGsa				
D1029	S1029	47	AdTGdTAdACdCAdAGdAGdTAdTUdCCdAsU	AS1029	1139	dAUdGGdAAdTAdCUdCUdTGdGUdTAdCAdTsGsdA	0.1	0.27	0.61	0.018
D1030	S1030	48	UfgGfGfAfuuuCfAfUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1030	1140	uCfuUfgGfuUfaCfaugAfAfAfuccCfasUfsc	0.04	0.21	0.64	0.0187
D1031	S1031	49	AfuGfuAfAfccAfAfGfAfGfuAfuuccAfsu	AS1031	1141	AfUfGfGfAfAfuAfCfUfCfUfuGfGfuuAfcAfusGfsa	0.06	0.15	0.62	0.019
D1032	S1032	50	AfsuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuAfuucCfasUf	AS1032	1142	asUfgGfAfAfuAfcUfcuuGfgUfsuAfcAfusGfsa	0.09	0.34	0.78	0.021
D1033	S1033	51	UfgGfgAfuUfuCfaUfGfUfaacCfaAfgsAf	AS1033	1143	uCfuUfgGfUfUfacaUfgAfaAfuCfcCfasUfsc	0.06	0.26	0.57	0.0212

D1034	S1034	52	AfuGfuAfAfccAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1034	1144	aUfgGfaAfuAfcUfcUf uGfGfuuAfcAfusGfsa	0.11	0.39	0.82	0.0216
D1035	S1035	53	UfgGfgAfuuuCfAfUfg UfaAfcCfaAfgsAf	AS1035	1145	uCfuUfgGfuUfaCfaug AfAfAfuCfcCfasUfsc	0.04	0.16	0.56	0.0222
D1036	S1036	54	UfgGfGfAfuUfuCfaUf gUfaAfcCfAfAfgsAf	AS1036	1146	uCfuugGfuUfaCfaUfg AfaAfuccCfasUfsc	0.06	0.31	0.78	0.0234
D1037	S1037	55	UfgGfGfAfuUfuCfAfU fgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1037	1147	uCfuUfgGfuUfaCfaug AfaAfuccCfasUfsc	0.03	0.14	0.62	0.0235
D1038	S1038	56	UfGfggAfUfuuCfAfug UfAfacCfAfagsAf	AS1038	1148	uCfUfugGfUfuaCfAfu gAfAfauCfCfcasUfsc	0.09	0.39	0.78	0.0239
D1039	S1039	57	AfuGfuAfaCfcAfAfGf aGfuAfuucCfasUf	AS1039	1149	aUfgGfAfAfuAfcUfcu uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.03	0.14	0.59	0.025
D1040	S1040	58	AfuGfuAfaCfcAfAfGf aGfuAfuUfccasUf	AS1040	1150	aUfGfGfaAfuAfcUfcu uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.03	0.13	0.56	0.025

D1041	S1041	59	AfsuGfuAfaCfcAfAfG faGfuAfuucCfasUf	AS1041	1151	asUfgGfAfAfuAfcUfc uuGfgUfuAfcAfusGfs a	0.06	0.27	0.79	0.0252
D1042	S1042	60	UfgGfgAfuuuCfAfUfg UfAfAfcCfaAfgsAf	AS1042	1152	uCfuUfgGfuuaCfaugA fAfAfuCfcCfasUfsc	0.05	0.27	0.67	0.0259
D1043	S1043	61	AfuGfuAfaCfcAfAfGf aGfuauUfcCfasUf	AS1043	1153	aUfgGfaAfUfAfcUfcu uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.02	0.16	0.63	0.027
D1044	S1044	62	AfsuGfuAfaCfcAfAfG faGfuAfuucCfasUf	AS1044	1154	asUfgGfAfAfuAfcUfc uuGfgsUfsuAfcAfusG fsa	0.06	0.30	0.81	0.0271
D1045	S1045	63	aUfguAfAfccAfAfgaG fGfauUfCfcasUf	AS1045	1155	aUfGfgaAfUfacUfCfu uGfGfuuAfCfaUfsgsa	0.12	0.29	0.8	0.028
D1046	S1046	64	AfuGfuAfaCfcAfAfGf aguAfuUfcCfasUf	AS1046	1156	aUfgGfaAfuAfCfUfcu uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.03	0.15	0.59	0.030

D1047	S1047	65	UfgGfGfAfuUfuCfaUfgUfAfAfcCfaAfgsAf	AS1047	1157	uCfuUfgGfuuaCfaUfgAfaAfuccCfasUfsc	0.08	0.44	0.83	0.0324
D1048	S1048	66	AfuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1048	1158	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.07	0.23	0.67	0.036
D1049	S1049	67	AfuGfuAfAfccAfAfGfAfGfuAfuuccAfsu	AS1049	1159	AfUfGfGfAfAfuAfCfUfCfUfUfGfGfUfuAfCfAfusGfsa	0.08	0.23	0.73	0.037
D1050	S1050	68	UfgGfgAfuuuCfaUfgUfaAfcCfAfAfgsAf	AS1050	1160	uCfuugGfuUfaCfaUfgAfAfAfuCfcCfasUfsc	0.06	0.29	0.78	0.0372
D1051	S1051	69	AfuGfuAfaccaagaguAfuUfcCfasUf	AS1051	1161	aUfgGfaAfudAcdTcdTudGgdTuAfcAfusgsa	0.12	0.41	0.86	0.040
D1052	S1052	70	AfuguAfaccAfaGfdAGfdTAdTUdCcdAsu	AS1052	1162	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.1	0.22	0.72	0.042
D1053	S1053	71	AfuguAfaccAfaGfdAG	AS1053	1163	dAUdGGdAAfuAfcUfcU	0.09	0.31	0.69	0.044

			fdTAdTUdCcdAsu			fuGfGfUfuAfCfAfusGfsa				
D1054	S1054	72	AfuGfuAfaCfcAfaGfadGdTAfuUfcdCdAsUf	AS1054	1164	adTdGGfaAfudAdCUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.1	0.45	0.75	0.047
D1055	S1055	73	AfuguAfaccAfaGfaGfdTAdTUdCcdAsu	AS1055	1165	dAUdGGdAadTAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.12	0.26	0.7	0.049
D1056	S1056	74	AuGuAaCcAaGaGuAuUcCasU	AS1056	1166	aUgGaAuAcUcUuGgUuAcAusGsa	0.08	0.24	0.65	0.050
D1057	S1057	75	AfuguAfaccAfagaGfuauUfccasUf	AS1057	1167	aUfGfGfaAfUfAfcUfCfUfuGfGfUfuAfCfAfusGfsa	0.14	0.42	0.62	0.051
D1058	S1058	76	AfuGfuAfaccaagaguA	AS1058	1168	aUfgGfaAfudAcdTcdT	0.12	0.36	0.86	0.053

			fuUfcCfasUf			udGgdTuAfcAfusGfsa				
D1059	S1059	77	AfuguAfaccAfaGfdAG fdTAdTUdCcdAsu	AS1059	1169	dAUdGGdAadTAfdCUfc UfuGfgUfuAfcAfusGf sa	0.09	0.27	0.7	0.054
D1060	S1060	78	adTgudAdAccdAdAgag dTadTudCcasdT	AS1060	1170	adTdGgdAadTadCdTdC uudGdGuudAdCadTsgs a	0.11	0.37	0.66	0.056
D1061	S1061	79	AfuGfuAfaCfcAfaGfd AdGuAfuUfcdCdAsUf	AS1061	1171	adTdGGfaAfuAfdCdTc UfuGfgUfuAfcAfusGf sa	0.1	0.31	0.77	0.059
D1062	S1062	80	AfuguAfaccAfaGfdAG fdTAdTudCcdAsu	AS1062	1172	aUfgGfaAfuAfcUfcUf uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.1	0.27	0.65	0.059
D1063	S1063	81	adTdGuadAdCccdAdGa gdTdAuudCdCasu	AS1063	1173	dAdTggdAdAuadCdTcu dTdGgudTdAcadTsdGs	0.12	0.44	0.82	0.064

						a				
D1064	S1064	82	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfdTdAuUfcdCdAsUf	AS1064	1174	adTdGGfaAfdTdAcUfc UfuGfgUfuAfcAfusGf sa	0.12	0.32	0.83	0.064
D1065	S1065	83	AfuguAfaccAfaGfaGf dTAdTudCcdAsu	AS1065	1175	dAUdGgdAadTAfcUfcU fuGfgUfuAfcAfusGfs a	0.13	0.34	0.72	0.066
D1066	S1066	84	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfudAdTUfcdCdAsUf	AS1066	1176	adTdGGfadAdTAfcUfc UfuGfgUfuAfcAfusGf sa	0.11	0.33	0.72	0.067
D1067	S1067	85	AfuguAfaccAfaGfaGf dTAdTUdCcdAsu	AS1067	1177	aUfgGfaAfuAfcUfcUf uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.11	0.37	0.62	0.070
D1068	S1068	86	AfuguAfaccAfaGfaGf dTAdTUdCcdAsu	AS1068	1178	dAUdGGdAAuAfcUfcUf uGfGfUfuAfCfAfusGf	0.16	0.33	0.64	0.072

						sa				
D1069	S1069	87	aUfGfuaAfCfccAfGfa gUfAfuuCfCfasu	AS1069	1179	AfUfggAfAfuaCfUfcu UfGfguUfAfcaUfsGfs a	0.14	0.43	0.73	0.074
D1070	S1070	88	AfuGfuAfaCfCfAfaGf aguAfuUfcCfasUf	AS1070	1180	aUfgGfaAfuAfCfUfcU fuggUfuAfcAfusGfsa	0.08	0.42	0.94	0.075
D1071	S1071	89	UfgGfgAfuuuCfaUfgU faAfcCfaAfgsAf	AS1071	1181	uCfuUfgGfuUfaCfaUf gAfAfAfuCfcCfasUfs c	0.14	0.28	0.83	0.0797
D1072	S1072	90	AfuGfuAfaCfcAfaGfA fGfuauUfcCfasUf	AS1072	1182	aUfgGfaAfUfAfcucUf uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.05	0.26	0.8	0.082
D1073	S1073	91	AfuGfuAfaCfcAfaGfa dGdTdAdTUfcCfasUf	AS1073	1183	aUfgGfadAdTdAdCUfc UfuGfgUfuAfcAfusGf sa	0.12	0.41	0.73	0.083

D1074	S1074	92	AfUfguAfAfccAfAfga GfUfauUfCfcasUf	AS1074	1184	aUfGfgaAfUfacUfCfu uGfGfuuAfCfausGfsa	0.14	0.44	0.75	0.086
D1075	S1075	93	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1075	1185	aUfgGfdAdAdTdAcUfc UfuGfgUfuAfcAfusGf sa	0.1	0.41	0.72	0.088
D1076	S1076	94	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfudAdTdTdCCfasUf	AS1076	1186	aUfgdGdAdAdTAfcUfc UfuGfgUfuAfcAfusGf sa	0.15	0.45	0.86	0.088
D1077	S1077	95	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasu	AS1077	1187	AfUfgGfaAfuAfcUfcU fuGfgUfuAfcAfusGfs a	0.08	0.46	0.95	0.092
D1078	S1078	96	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1078	1188	dAUdGGdAadTAfcUfcU fuGfgUfuAfcAfusGfs a	0.09	0.32	0.76	0.093

D1079	S1079	97	AfuguAfaccAfaGfaGfdTadTudCcdAsu	AS1079	1189	dAudGgdAadTAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.14	0.38	0.76	0.095
D1080	S1080	98	AfuGfuAfaCfcAfaGfAfGfuAfuucCfasUf	AS1080	1190	aUfgGfAfAfuAfcucUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.05	0.42	0.86	0.099
D1081	S1081	99	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfdCdCdAsdT	AS1081	1191	dAdTdGdGaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.17	0.47	0.9	0.105
D1082	S1082	100	AfuGfuAfaccaagaguAfuUfcCfasUf	AS1082	1192	aUfgGfaAfudACfudCUfudGGfudTAfcAfusgsa	0.12	0.44	0.83	0.106
D1083	S1083	101	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1083	1193	adTdGGfaAfdTdAcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.11	0.34	0.74	0.109

D1084	S1084	102	AfuGfuAfAfCfcAfaGf aGfuauUfcCfasUf	AS1084	1194	aUfgGfaAfUfAfcUfcU fuGfguuAfcAfusGfsa	0.1	0.45	0.93	0.117
D1085	S1085	103	AfuGfUfAfaCfcAfaGf aGfuauUfcCfasUf	AS1085	1195	aUfgGfaAfUfAfcUfcU fuGfgUfuacAfusGfsa	0.07	0.42	0.78	0.120
D1086	S1086	104	aUfguAfAfccAfAfgaG fuAfuUfcCfasUf	AS1086	1196	aUfgGfaAfuAfcUfCfu uGfGfuuAfCfaUfsgsa	0.17	0.45	0.83	0.1197
D1087	S1087	105	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfUfAfuUfcCfasu	AS1087	1197	AfUfgGfaAfuacUfcUf uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.05	0.3	0.7	0.120
D1088	S1088	106	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1088	1198	aUfgGfaAfuAfcUfcUf uGfgUfuAfcAfusgsa	0.11	0.46	0.8	0.120
D1089	S1089	107	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfUfAfuUfcCfasUf	AS1089	1199	aUfgGfaAfuacUfcUfu GfgUfuAfcAfusGfsa	0.14	0.49	0.85	0.122
D1090	S1090	108	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuauUfcCfasUf	AS1090	1200	aUfgGfaAfUfAfcUfcU fuGfgUfuAfcAfusGfs	0.1	0.41	0.85	0.125

						a				
D1091	S1091	109	AfuguAfaccAfaGfaGfdTAdTudCcdAsu	AS1091	1201	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.16	0.38	0.77	0.125
D1092	S1092	110	AfuGfuAfaCfcAfaGfAfGfuAfuUfcCfasu	AS1092	1202	AfUfgGfaAfuAfcucUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.05	0.31	0.93	0.126
D1093	S1093	111	auGfuAfaCfcAfaGfAfGfuAfuUfcCfasUf	AS1093	1203	aUfgGfaAfuAfcucUfuGfgUfuAfcAfUfsGfsa	0.06	0.33	0.9	0.135
D1094	S1094	112	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfUfAfuUfccasUf	AS1094	1204	aUfGfGfaAfuacUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.07	0.39	0.85	0.142
D1095	S1095	113	AfuGfuAfaCfcAfaGfAfGfuAfuUfcCfasUf	AS1095	1205	aUfgGfaAfuAfcucUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.09	0.39	0.76	0.146
D1096	S1096	114	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfUfAfuucCfasUf	AS1096	1206	aUfgGfAfAfuacUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.06	0.38	0.85	0.147
D1097	S1097	115	AfuGfUfAfaCfcAfaGf	AS1097	1207	aUfgGfAfAfuAfcUfcU	0.12	0.47	0.87	0.147

			aGfuAfuucCfasUf			fuGfgUfuacAfusGfsa				
D1098	S1098	116	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfUfUfccasUf	AS1098	1208	aUfGfGfaauAfcUfcUf uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.06	0.42	0.85	0.151
D1099	S1099	117	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1099	1209	dAUdGGdAadTAfdCUfc UfuGfgUfuAfcAfusGf sa	0.16	0.41	0.85	0.152
D1100	S1100	118	AfuguAfaccAfaGfaGf uAfuUfcCfasUf	AS1100	1210	aUfgGfaAfuAfcUfcUf uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.15	0.48	0.72	0.152
D1101	S1101	119	AfuGfuAfaCfcAfaGfA fGfuAfuUfccasUf	AS1101	1211	aUfGfGfaAfuAfcucUf uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.06	0.38	0.94	0.158
D1102	S1102	120	AfuGfuAfaccaagaguA fuUfcCfasUf	AS1102	1212	aUfgGfaAfuAfdCuCfd TuGfdGuUfacAfusGfs a	0.21	0.45	0.89	0.162
D1103	S1103	121	AfuGfuaaCfCfAfaGfa	AS1103	1213	aUfgGfaAfuAfcUfcUf	0.14	0.49	0.95	0.163

			GfuAfuUfcCfasUf			uggUfUfAfcAfusGfsa				
D1104	S1104	122	AfuGfuAfaccAfaGfaGfUfAfuUfcCfasUf	AS1104	1214	aUfgGfaAfuacUfcUfuGfGfUfuAfcAfusGfsa	0.06	0.36	0.92	0.163
D1105	S1105	123	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuucCfasUf	AS1105	1215	aUfgGfAfAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.1	0.45	0.84	0.167
D1106	S1106	124	AfuGfuaaCfcAfaGfAfGfuAfuUfcCfasUf	AS1106	1216	aUfgGfaAfuAfcucUfuGfgUfUfAfcAfusGfsa	0.09	0.43	0.91	0.170
D1107	S1107	125	AfuGfuAfaccAfaGfAfGfuAfuUfcCfasUf	AS1107	1217	aUfgGfaAfuAfcucUfuGfGfUfuAfcAfusGfsa	0.09	0.46	1	0.171
D1108	S1108	126	AfuguAfaccAfaGfaGfdTadTudCcdAsu	AS1108	1218	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.11	0.39	0.71	0.176
D1109	S1109	127	AfuGfUfAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfccasUf	AS1109	1219	aUfGfGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuacAfusGfsa	0.1	0.43	0.9	0.180

D1110	S1110	128	AfuGfuAfaCfcAfaGfaguAfUfUfcCfasUf	AS1110	1220	aUfgGfaauAfCfUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.06	0.42	0.88	0.182
D1111	S1111	129	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1111	1221	dAUdGGdAAuAfcUfcUfuGfGfUfuAfCfAfusGfsa	0.18	0.49	0.79	0.183
D1112	S1112	130	AfuGfUfAfaccAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1112	1222	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfGfUfuacAfusGfsa	0.14	0.48	0.85	0.195
D1113	S1113	131	AfuGfuAfaCfcAfaGfaguAfuUfcCfasUf	AS1113	1223	aUfgGfaAfuAfCfUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.09	0.41	0.85	0.201
D1114	S1114	132	auGfuAfaCfcAfaGfaGfUfAfuUfcCfasUf	AS1114	1224	aUfgGfaAfuacUfcUfuGfgUfuAfcAfUfsGfsa	0.05	0.44	0.94	0.201
D1115	S1115	133	AfuguAfaCfcAfaGfaGfUfAfuUfcCfasUf	AS1115	1225	aUfgGfaAfuacUfcUfuGfgUfuAfCfAfusGfsa	0.08	0.41	0.96	0.204

D1116	S1116	134	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1116	1226	adTdGGfadAdTAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.15	0.47	0.79	0.208
D1117	S1117	135	AfuGfuaaCfcAfaGfaGfUfAfuUfcCfasUf	AS1117	1227	aUfgGfaAfuacUfcUfuGfgUfUfAfcAfusGfsa	0.08	0.42	0.92	0.224
D1118	S1118	136	auguaaccaagaguauuccasu	AS1118	1228	AfUfGfGfAfAfUfAfCfUfCfUfUfGfGfUfUfAfCfAfUfsgsa	0.19	0.5	0.87	0.303
D1119	S1119	137	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1119	1229	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.14	0.55	0.89	
D1120	S1120	138	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1120	1230	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.19	0.63	0.72	
D1121	S1121	139	AfuGfuAfaccAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1121	1231	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfGfUfuAfcAfusGfs	0.14	0.61	0.91	

						a				
D1122	S1122	140	AfUfGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfccasUf	AS1122	1232	aUfGfGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcausGfsa	0.14	0.54	0.95	
D1123	S1123	141	auGfuAfAfCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1123	1233	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfguuAfcAfUfsGfsa	0.13	0.61	0.97	
D1124	S1124	142	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfUfUfcCfasUf	AS1124	1234	aUfgGfaauAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.14	0.56	0.94	
D1125	S1125	143	AfuGfuAfaCfcaaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1125	1235	aUfgGfaAfuAfcUfcUfUfGfgUfuAfcAfusGfsa	0.21	0.74	0.95	
D1126	S1126	144	AfUfGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuucCfasUf	AS1126	1236	aUfgGfAfAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcausGfsa	0.2	0.69	0.91	
D1127	S1127	145	AfuguAfAfCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1127	1237	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfguuAfCfAfusGfsa	0.17	0.7	0.96	

D1128	S1128	146	AfUfGfuAfaCfcAfaGf aGfuAfuUfcCfasUf	AS1128	1238	aUfgGfaAfuAfcUfcUf uGfgUfuAfcausGfsa	0.19	0.62	0.85	
D1129	S1129	147	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfCfCfasUf	AS1129	1239	aUfggaAfuAfcUfcUfu GfgUfuAfcAfusGfsa	0.23	0.76	0.98	
D1130	S1130	148	AfuGfuAfaCfcAfagaG fuAfuUfcCfasUf	AS1130	1240	aUfgGfaAfuAfcUfCfU fuGfgUfuAfcAfusGfs a	0.21	0.64	0.9	
D1131	S1131	149	AfuGfuAfAfCfcaaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1131	1241	aUfgGfaAfuAfcUfcUf UfGfguuAfcAfusGfsa	0.17	0.7	1.01	
D1132	S1132	150	AfuGfUfAfaCfcAfaGf aGfuAfuUfcCfasUf	AS1132	1242	aUfgGfaAfuAfcUfcUf uGfgUfuacAfusGfsa	0.17	0.58	0.87	
D1133	S1133	151	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfAfsUf	AS1133	1243	augGfaAfuAfcUfcUfu GfgUfuAfcAfusGfsa	0.33	0.89	1.05	
D1134	S1134	152	AfUfGfuAfaCfcAfaGf	AS1134	1244	aUfgGfaAfuAfCfUfcU	0.16	0.64	0.96	

			aguAfuUfcCfasUf			fuGfgUfuAfcausGfsa				
D1135	S1135	153	AfuGfUfAfaCfcAfaGf aguAfuUfcCfasUf	AS1135	1245	aUfgGfaAfuAfCfUfcU fuGfgUfuacAfusGfsa	0.12	0.53	0.96	
D1136	S1136	154	AfuGfuAfAfCfcAfaga GfuAfuUfcCfasUf	AS1136	1246	aUfgGfaAfuAfcUfCfU fuGfguuAfcAfusGfsa	0.16	0.58	0.98	
D1137	S1137	155	AfuGfuAfAfCfcAfaGf aGfuAfuUfcCfasUf	AS1137	1247	aUfgGfaAfuAfcUfcUf uGfguuAfcAfusGfsa	0.16	0.6	0.91	
D1138	S1138	156	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1138	1248	aUfgGfaAfuAfcUfcUf uGfgUfuAfcAfusGfsA f	0.1	0.54	0.91	
D1139	S1139	157	AfUfGfuAfaCfcAfaga GfuAfuUfcCfasUf	AS1139	1249	aUfgGfaAfuAfcUfCfU fuGfgUfuAfcausGfsa	0.24	0.68	0.98	
D1140	S1140	158	AfuGfUfAfaCfcAfaga GfuAfuUfcCfasUf	AS1140	1250	aUfgGfaAfuAfcUfCfU fuGfgUfuacAfusGfsa	0.13	0.75	0.9	

D1141	S1141	159	AfuGfuAfAfCfcAfaGfaguAfuUfcCfasUf	AS1141	1251	aUfgGfaAfuAfCfUfcUfuGfguuAfcAfusGfsa	0.15	0.52	1.05	
D1142	S1142	160	AfuGfuAfaCfCfAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1142	1252	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuggUfuAfcAfusGfsa	0.16	0.66	0.89	
D1143	S1143	161	auGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1143	1253	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfUfsGfsa	0.12	0.51	0.89	
D1144	S1144	162	AfUfGfuAfaCfcaaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1144	1254	aUfgGfaAfuAfcUfcUfUfGfgUfuAfcausGfsa	0.25	0.71	0.95	
D1145	S1145	163	AfuGfUfAfaCfcaaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1145	1255	aUfgGfaAfuAfcUfcUfUfGfgUfuacAfusGfsa	0.17	0.74	0.98	
D1146	S1146	164	AfuguAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1146	1256	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfCfAfusGfsa	0.11	0.51	0.86	

D1147	S1147	165	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfccasUf	AS1147	1257	aUfGfGfaAfuAfcUfcU fuGfgUfuAfcAfusGfs a	0.1	0.52	0.83	
D1148	S1148	166	AfUfGfuAfaccAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1148	1258	aUfgGfaAfuAfcUfcUf uGfGfUfuAfcausGfsa	0.14	0.63	0.98	
D1149	S1149	167	AfuGfuAfAfCfcAfaGf aGfuAfuucCfasUf	AS1149	1259	aUfgGfAfAfuAfcUfcU fuGfguuAfcAfusGfsa	0.13	0.58	0.88	
D1150	S1150	168	AfuGfuaaCfcAfaGfaG fuAfuUfcCfasUf	AS1150	1260	aUfgGfaAfuAfcUfcUf uGfgUfUfAfcAfusGfs a	0.15	0.62	0.94	
D1151	S1151	169	AfUfGfuaaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1151	1261	aUfgGfaAfuAfcUfcUf uGfgUfUfAfcausGfsa	0.18	0.73	0.94	
D1152	S1152	170	auGfUfAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1152	1262	aUfgGfaAfuAfcUfcUf uGfgUfuacAfUfsGfsa	0.13	0.53	0.97	

D1153	S1153	171	AfuGfuAfAfCfcAfaGfaGfuAfuUfccasUf	AS1153	1263	aUfGfGfaAfuAfcUfcUfuGfguuAfcAfusGfsa	0.13	0.53	0.98	
D1154	S1154	172	UfgGfgAfuUfuCfaUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1154	1264	uCfuUfgGfuUfaCfaUfgAfaAfuCfcCfasUfsc	0.09	0.5	0.78	
D1155	S1155	173	UfgGfGfAfuuuCfaUfgUfAfAfcCfaAfgsAf	AS1155	1265	uCfuUfgGfuuaCfaUfgAfAfAfuccCfasUfsc	0.13	0.62	0.89	
D1156	S1156	174	UfgGfgAfuuuCfaUfGfUfaAfcCfaAfgsAf	AS1156	1266	uCfuUfgGfuUfacaUfgAfAfAfuCfcCfasUfsc	0.12	0.65	0.85	
D1157	S1157	175	UfgGfgAfuUfuCfaUfgUfAfAfcCfaAfgsAf	AS1157	1267	uCfuUfgGfuuaCfaUfgAfaAfuCfcCfasUfsc	0.11	0.54	0.85	
D1158	S1158	176	UfgGfgAfuuuCfaUfgUfAfAfcCfaAfgsAf	AS1158	1268	uCfuUfgGfuuaCfaUfgAfAfAfuCfcCfasUfsc	0.13	0.53	0.8	
D1159	S1159	177	UfGfggAfUfuUfcAfuGfuAfAfccAfAfgsAf	AS1159	1269	uCfuuGfGfuuAfcAfuGaAfauCfCfcasUfsc	0.59	0.89	0.81	

D1160	S1160	178	UfGfggAfUfuuCfaUfg UfAfAfcCfaAfgsAf	AS1160	1270	uCfuUfgGfuuaCfaUfg AfAfauCfCfcasUfsc	0.16	0.72	0.9	
D1161	S1161	179	UfgGfgAfuUfucaUfGf UfaAfcCfaAfgsAf	AS1161	1271	uCfuUfgGfuUfacaUfG fAfaAfuCfcCfasUfsc	0.27	0.69	0.86	
D1162	S1162	180	AfuGfuAfaCfcaaGfaG fUfAfuUfcCfasUf	AS1162	1272	aUfgGfaAfuacUfcUfU fGfgUfuAfcAfusGfsa	0.12	0.6	0.95	
D1163	S1163	181	AfuGfuAfaccAfaGfaG fuAfUfUfcCfasUf	AS1163	1273	aUfgGfaauAfcUfcUfu GfGfUfuAfcAfusGfsa	0.05	0.56	1.02	
D1164	S1164	182	AfuGfuAfaCfcAfagaG fUfAfuUfcCfasUf	AS1164	1274	aUfgGfaAfuacUfCfUf uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.13	0.55	1	
D1165	S1165	183	AfuGfuAfaCfcaaGfaG fuAfUfUfcCfasUf	AS1165	1275	aUfgGfaauAfcUfcUfU fGfgUfuAfcAfusGfsa	0.09	0.6	0.97	
D1166	S1166	184	AfuguAfaCfCfAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1166	1276	aUfgGfaAfuAfcUfcUf uggUfuAfCfAfusGfsa	0.15	0.59	0.91	

D1167	S1167	185	AfuGfuAfaCfcAfagaGfuAfUfUfcCfasUf	AS1167	1277	aUfgGfaauAfcUfCfUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.11	0.59	1	
D1168	S1168	186	AfuGfuAfaCfCfAfagaGfuAfuUfcCfasUf	AS1168	1278	aUfgGfaAfuAfcUfCfUfuggUfuAfcAfusGfsa	0.13	0.57	0.94	
D1169	S1169	187	auGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfUfUfcCfasUf	AS1169	1279	aUfgGfaauAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfUfsGfsa	0.08	0.5	0.9	
D1170	S1170	188	AfuguAfaCfcAfaGfaGfuAfUfUfcCfasUf	AS1170	1280	aUfgGfaauAfcUfcUfuGfgUfuAfCfAfusGfsa	0.06	0.53	0.91	
D1171	S1171	189	auGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfCfCfasUf	AS1171	1281	aUfggaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfUfsGfsa	0.07	0.56	0.89	
D1172	S1172	190	AfuGfuAfaCfCfAfaGfaGfuAfuucCfasUf	AS1172	1282	aUfgGfAfAfuAfcUfcUfuggUfuAfcAfusGfsa	0.13	0.59	0.98	
D1173	S1173	191	AfuGfuAfaCfcaaGfAfGfuAfuUfcCfasUf	AS1173	1283	aUfgGfaAfuAfcucUfUfGfgUfuAfcAfusGfsa	0.2	0.65	1.03	

D1174	S1174	192	AfuGfuaaCfcAfaGfaGfuAfUfUfcCfasUf	AS1174	1284	aUfgGfaauAfcUfcUfuGfgUfUfAfcAfusGfsa	0.07	0.51	0.95	
D1175	S1175	193	AfuguAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfCfCfasUf	AS1175	1285	aUfggaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfCfAfusGfsa	0.2	0.53	0.76	
D1176	S1176	194	auGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfAfsUf	AS1176	1286	augGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.74	0.98	0.81	
D1177	S1177	195	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuucCfAfsUf	AS1177	1287	augGfAfAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.43	0.64	0.88	
D1178	S1178	196	auguaaccAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1178	1288	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.17	0.49	0.81	
D1179	S1179	197	AfuGfuaaCfcAfaGfaGfuAfuUfCfCfasUf	AS1179	1289	aUfggaAfuAfcUfcUfuGfgUfUfAfcAfusGfsa	0.22	0.65	0.73	
D1180	S1180	198	AfuguAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfAfsUf	AS1180	1290	augGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfUfsGfsa	0.6	1.09	0.8	

D1181	S1181	199	auGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfccasu	AS1181	1291	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.3	0.78	0.78	
D1182	S1182	200	auguaaccaaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1182	1292	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.35	0.73	0.84	
D1183	S1183	201	AfuGfuAfaccAfaGfaGfuAfuUfCfCfasUf	AS1183	1293	aUfggaAfuAfcUfcUfuGfGfUfuAfcAfusGfsa	0.19	0.6	0.94	
D1184	S1184	202	AfuGfuaaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfAfsUf	AS1184	1294	augGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfCfAfusGfsa	0.61	1.08	0.8	
D1185	S1185	203	auGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuuccasu	AS1185	1295	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.16	0.52	0.72	
D1186	S1186	204	auguaaccaagaGfuAfuUfcCfasUf	AS1186	1296	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.2	0.53	0.74	
D1187	S1187	205	AfuGfuAfaCfcaaGfaGfuAfuUfCfCfasUf	AS1187	1297	aUfggaAfuAfcUfcUfUfGfgUfuAfcAfusGfsa	0.34	0.66	0.85	

D1188	S1188	206	AfuGfuAfaccAfaGfaGfuAfuUfcCfAfsUf	AS1188	1298	augGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfUfAfcAfusGfsa	0.61	0.98	1.02	
D1189	S1189	207	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuuccasu	AS1189	1299	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.3	0.73	0.85	
D1190	S1190	208	auguaaccaagaguauuccasu	AS1190	1300	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.28	0.69	0.78	
D1191	S1191	209	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1191	1301	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugdGudTadCadTsgsa	0.33	0.88	0.64	
D1192	S1192	210	AfuGfuAfaCfcAfagaGfuAfuUfCfCfasUf	AS1192	1302	aUfggaAfuAfcUfCfUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.31	0.64	0.83	
D1193	S1193	211	AfuGfuAfaCfcaaGfaGfuAfuUfcCfAfsUf	AS1193	1303	augGfaAfuAfcUfcUfuGfGfUfuAfcAfusGfsa	0.64	0.82	0.92	
D1194	S1194	212	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuauuccasu	AS1194	1304	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.21	0.62	0.77	

D1195	S1195	213	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1195	1305	aUfgGfaAfuAfcUfcUf uGfGfUfuAfCfAfusGf sa	0.17	0.7	0.95	
D1196	S1196	214	AfuGfuAfaCfcAfaGfa guAfuUfCfCfasUf	AS1196	1306	aUfggaAfuAfCfUfcUf uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.19	0.71	0.65	
D1197	S1197	215	AfuGfuAfaCfcAfagaG fuAfuUfcCfAfsUf	AS1197	1307	augGfaAfuAfcUfcUfU fGfgUfuAfcAfusGfsa	0.64	0.82	0.93	
D1198	S1198	216	auguAfaCfcAfaGfaGf uAfuUfccasu	AS1198	1308	aUfgGfaAfuAfcUfcUf uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.19	0.65	0.72	
D1199	S1199	217	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuauUfCfCfasUf	AS1199	1309	aUfggaAfUfAfcUfcUf uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.15	0.52	0.64	
D1200	S1200	218	AfuGfuAfaCfcAfaGfa guAfuUfcCfAfsUf	AS1200	1310	augGfaAfuAfcUfCfUf uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.48	0.74	0.92	
D1201	S1201	219	auguAfaCfcAfaGfaGf	AS1201	1311	aUfgGfaAfuAfcUfcUf	0.17	0.71	0.77	

			uAfuUfcCfasu			uGfgUfuAfcAfusGfsa				
D1202	S1202	220	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuauUfcCfAfsUf	AS1202	1312	augGfaAfuAfCfUfcUf uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.43	0.69	0.85	
D1203	S1203	221	auguaaCfcAfaGfaGfu AfuUfcCfasUf	AS1203	1313	aUfgGfaAfuAfcUfcUf uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.14	0.61	0.76	
D1204	S1204	222	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1204	1314	adTdGGfaAfudAdCUfc UfuGfgUfuAfcAfusGf sa	0.16	0.56	0.89	
D1205	S1205	223	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfdTdAdTdTcCfasUf	AS1205	1315	aUfgGfdAdAdTdAcUfc UfuGfgUfuAfcAfusGf sa	0.13	0.57	0.9	
D1206	S1206	224	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1206	1316	adTdGdGdAAfuAfcUfc UfuGfgUfuAfcAfusGf sa	0.29	0.73	0.89	

D1207	S1207	225	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1207	1317	adTdGGfaAfuAfdCdTc UfuGfgUfuAfcAfusGf sa	0.16	0.56	0.78	
D1208	S1208	226	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1208	1318	aUfdGdGdAdAuAfcUfc UfuGfgUfuAfcAfusGf sa	0.22	0.67	0.89	
D1209	S1209	227	AfuguAfaccAfaGfaGf uAfuUfcCfasUf	AS1209	1319	aUfgGfaAfuAfcUfcUf uGfGfUfuAfCfAfusGf sa	0.14	0.55	0.78	
D1210	S1210	228	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1210	1320	aUfgdGdAdAdTAfcUfc UfuGfgUfuAfcAfusGf sa	0.14	0.5	0.84	
D1211	S1211	229	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1211	1321	aUfgGfadAdTdAdCUfc UfuGfgUfuAfcAfusGf	0.14	0.59	0.72	

						sa				
D1212	S1212	230	auguaaccaaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1212	1322	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugdGudTadCadTsgsa	0.21	0.74	0.77	
D1213	S1213	231	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfudTdCdCdAsUf	AS1213	1323	adTdGdGdAAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.15	0.53	0.91	
D1214	S1214	232	aUfgUfaAfcCfaAfgAfgUfaUfuCfcAfsu	AS1214	1324	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.12	0.71	0.87	
D1215	S1215	233	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfdTdTdCdCasUf	AS1215	1325	aUfdGdGdAdAuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.18	0.67	0.97	
D1216	S1216	234	AfuGfuAfaccaagaguAfuUfcCfasUf	AS1216	1326	aUfgGfaAfuacucuuggUfuAfcAfusgsa	0.36	0.87	1.07	
D1217	S1217	235	AfuGfuAfaccaagaguA	AS1217	1327	aUfgGfaAfuAfCfUfCf	0.37	0.73	1.03	

			fuUfcCfasUf			UfuGfGfuuAfcAfusgsa				
D1218	S1218	236	AfUfguAfAfccAfAfgaGfUfauUfCfcasUf	AS1218	1328	aUfGfgaAfUfacUfCfuuGfGfuuAfCfausGfsa	0.23	0.42	0.84	
D1219	S1219	237	AfuGfuAfaccaagaguAfuUfcCfasUf	AS1219	1329	aUfgGfaAfuaCfUfcUfUfgGfuuAfcAfusgsa	0.43	0.71	1.03	
D1220	S1220	238	AfuGfuAfaccaagaguAfuUfcCfasUf	AS1220	1330	aUfgGfaAfuAfcUfCfUfuGfGfuuAfcAfusgsa	0.37	0.63	0.99	
D1221	S1221	239	AfuGfuAfaccaagaguAfuUfcCfasUf	AS1221	1331	aUfgGfaAfuAfcUfCfUfuGfGfuUfacAfusgsa	0.29	0.84	0.88	
D1222	S1222	240	AfuGfuAfaccaagaguAfuUfcCfasUf	AS1222	1332	aUfgGfaAfuaCfuCfuUfgGfuuAfcAfusgsa	0.31	0.8	0.99	
D1223	S1223	241	auGfuAfAfccAfaGfagUfaUfUfcCfasUf	AS1223	1333	aUfgGfaaUfaCfUfcUfuGfGfuuAfcAfAfsgsa	0.09	0.52	0.82	

D1224	S1224	242	AfuGfuAfaccaagaguAfuUfcCfasUf	AS1224	1334	aUfgGfaAfuadCudCudTgdGuuAfcAfusgsa	0.22	0.79	1	
D1225	S1225	243	auGfuaAfccAfagAfguAfuuCfcasUf	AS1225	1335	aUfGfgAfAfuAfCfuCfUfuGfGfuUfAfcAfUfsGfsa	0.31	0.76	0.84	
D1226	S1226	244	AfuGfuAfaccaagaguAfuUfcCfasUf	AS1226	1336	aUfgGfaAfuadCUfcdTUfgdGuuAfcAfusgsa	0.26	0.64	0.87	
D1227	S1227	245	augUfaacCfaagAfguaUfuccAfsu	AS1227	1337	aUfgGfAfaUfAfCfuCfUfUfgGfUfUfaCfAfUfsGfsa	0.33	0.79	0.81	
D1228	S1228	246	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1228	1338	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.464	0.932	0.978	
D1229	S1229	247	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1229	1339	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.453	1.047	1.178	

D1230	S1230	248	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1230	1340	aUfgGfaAfuAfcUfcUf uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.831	0.967	1.151	
D1231	S1231	249	auGfuAfAfCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasu	AS1231	1341	AfUfgGfaAfuAfcUfcU fuGfguuAfcAfUfsGfs a	0.09	0.5	1.07	
D1232	S1232	250	AfuGfuAfaCfCfAfaGf aGfuAfuUfcCfasu	AS1232	1342	AfUfgGfaAfuAfcUfcU fuggUfuAfcAfusGfsa	0.11	0.54	1.1	
D1233	S1233	251	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfCfCfasu	AS1233	1343	AfUfggaAfuAfcUfcUf uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.19	0.61	0.74	
D1234	S1234	252	aUfgUfaAfcCfaAfgAf gUfaUfuCfcAfsu	AS1234	1344	AfuGfgAfaUfaCfuCfu UfgGfuUfaCfaUfsgsA f	0.22	0.61	0.98	
D1235	S1235	253	aUfgUfaAfcCfaAfgAf gUfaUfuCfcAfsu	AS1235	1345	AfuGfgAfaUfaCfuCfu UfgGfuUfaCfaUfsgsA	0.27	0.69	0.92	

						f				
D1236	S1236	254	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1236	1346	AfuGfgAfaUfaCfuCfuUfgGfuUfaCfaUfsgsAf	0.54	1.08	0.8	
D1237	S1237	255	augUfaAfccaAfgAfguaUfuCfcasu	AS1237	1347	AfUfGfgAfaUfAfCfuCfuUfGfGfuUfaCfAfUfsgsa	0.29	0.61	0.79	
D1238	S1238	256	AfugUfaAfccaAfgAfguaUfuCfcasu	AS1238	1348	AfUfGfgAfaUfAfCfuCfuUfGfGfuUfaCfAfusgsa	0.31	0.6	0.88	
D1239	S1239	257	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1239	1349	dAUdGGdAauAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.2	0.67	0.85	
D1240	S1240	258	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1240	1350	dAUdGgdAauAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.23	0.58	0.68	

D1241	S1241	259	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1241	1351	dAudGgdAauAfcUfcUf uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.25	0.65	0.78	
D1242	S1242	260	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1242	1352	dAUdGgdAadTAfcUfcU fuGfgUfuAfcAfusGfs a	0.18	0.64	0.84	
D1243	S1243	261	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1243	1353	dAUdGGdAAfuAfcUfcU fuGfGfUfuAfCfAfusG fsa	0.19	0.72	0.87	
D1244	S1244	262	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1244	1354	dAUdGgdAadTAfdCUfc UfuGfgUfuAfcAfusGf sa	0.16	0.55	0.8	
D1245	S1245	263	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1245	1355	dAUdGGdAAuAfcUfcUf uGfgUfuAfcAfusGfsa	0.22	0.51	0.9	
D1246	S1246	264	AfuGfuAfaCfcAfaGfa	AS1246	1356	dAudGgdAadTAfcUfcU	0.27	0.78	0.66	

			GfuAfuUfcCfasUf			fuGfgUfuAfcAfusGfsa				
D1247	S1247	265	AfuGfuAfaCfcAfaGfa GfuAfuUfcCfasUf	AS1247	1357	dAdTdGdGaAfuAfcUfc UfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.16	0.57	0.97	
D1248	S1248	266	AfacaAfuguUfcUfuGf dCUdCudAudAsa	AS1248	1358	dTUdAudAgdAGfcAfaG faAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.09	0.36	0.0047
D1249	S1249	267	AfaCfaGfuGfuUfcUfu GfCfUfcUfaUfasa	AS1249	1359	UfUfaUfaGfagcAfaGf aAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.10	0.47	0.005
D1250	S1250	268	AfaCfaGfuGfuUfcUfu gcUfcUfAfUfasAf	AS1250	1360	uUfauaGfaGfCfAfaGf aAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.14	0.55	0.005
D1251	S1251	269	AfaCfaGfuGfuUfcUfu GfcucUfAfUfasAf	AS1251	1361	uUfauaGfAfGfcAfaGf aAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.14	0.49	0.006

D1252	S1252	270	cAGuGuucuuGcucuAuAAdTdT	AS1252	1362	UuAuAGAGcAAGAAcACUGdTdT				0.006
D1253	S1253	271	AfaCfaGfuGfuUfcUfugcUfCfUfaUfasAf	AS1253	1363	uUfaUfagaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.05	0.12	0.43	0.006
D1254	S1254	272	AfaCfaGfuGfuUfCfUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1254	1364	UfUfaUfaGfaGfcAfagaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.13	0.39	0.006
D1255	S1255	273	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfCfUfaUfasa	AS1255	1365	UfUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.17	0.48	0.007
D1256	S1256	274	AfaCfaGfuGfuUfcUfUfGfcUfcUfaUfasa	AS1256	1366	UfUfaUfaGfaGfcaaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.14	0.40	0.007
D1257	S1257	275	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfCfUfaUfasAf	AS1257	1367	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsUf	0.07	0.12	0.40	0.007
D1258	S1258	276	AfaCfaguGfuUfCfUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1258	1368	uUfaUfaGfaGfcAfagaAfcAfCfUfgUfusUfsu	0.08	0.13	0.41	0.007

D1259	S1259	277	AfaCfAfGfuGfuUfcUfuGfcucUfaUfasAf	AS1259	1369	uUfaUfaGfAfGfcAfaGfaAfcAfcugUfusUfsu	0.05	0.11	0.35	0.008
D1260	S1260	278	AfacaGfuGfuUfCfUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1260	1370	uUfaUfaGfaGfcAfagaAfcAfcUfGfUfusUfsu	0.06	0.12	0.40	0.008
D1261	S1261	279	AfacaGfuGfuUfcUfuGfcUfCfUfaUfasAf	AS1261	1371	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfGfUfusUfsu	0.06	0.13	0.42	0.008
D1262	S1262	280	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcucUfaUfasAf	AS1262	1372	uUfaUfaGfAfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.13	0.37	0.008
D1263	S1263	281	cAGuGuucuuGcucuAuAAdTdT	AS1263	1373	UuAuAGAGcAAGAAcACUGdTdT				0.008
D1264	S1264	282	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfauasAf	AS1264	1374	uUfAfUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.12	0.50	0.008
D1265	S1265	283	AfaCfaGfuguUfCfUfu	AS1265	1375	uUfaUfaGfaGfcAfaga	0.12	0.13	0.48	0.009

			GfcUfcUfaUfasAf			AfCfAfcUfgUfusUfsu				
D1266	S1266	284	AfacaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfAfUfasAf	AS1266	1376	uUfauaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfGfUfusUfsu	0.07	0.15	0.51	0.009
D1267	S1267	285	AfacaAfuguUfcUfuGfdCudCudAudAsa	AS1267	1377	dTudAudAgdAGfcAfaGfaAfcAfcAfgUfusUfsu	0.06	0.14	0.48	0.0088
D1268	S1268	286	AfaCfaGfuGfuUfCfUfuGfcucUfaUfasAf	AS1268	1378	uUfaUfaGfAfGfcAfagaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.05	0.09	0.35	0.009
D1269	S1269	287	cAGuGuucuuGcucuAuAAdTdT	AS1269	1379	UuAuAGAGcAAGAAcACUGdTdT				0.009
D1270	S1270	288	aaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfCfUfaUfasAf	AS1270	1380	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.07	0.14	0.49	0.009
D1271	S1271	289	AfaCfaGfUfGfuUfcUfuGfcucUfaUfasAf	AS1271	1381	uUfaUfaGfAfGfcAfaGfaAfcacUfgUfusUfsu	0.06	0.10	0.36	0.009

D1272	S1272	290	cAGuGuucuuGcucuAuA AdTdT	AS1272	1382	UuAuAGAGcAAGAAcACU GdTdT				0.009
D1273	S1273	291	AfaCfaGfUfGfuUfcUf uGfcUfcUfaUfasAf	AS1273	1383	uUfaUfaGfaGfcAfaGf aAfcacUfgUfusUfsUf	0.06	0.13	0.51	0.009
D1274	S1274	292	AfaCfaGfuGfuUfCfUf uGfcUfcuaUfasAf	AS1274	1384	uUfaUfAfGfaGfcAfag aAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.12	0.46	0.010
D1275	S1275	293	cAGuGuucuuGcucuAuA AdTdT	AS1275	1385	UuAuAGAGcAAGAAcACU GdTdT				0.010
D1276	S1276	294	AfaCfaGfuGfuUfCfUf uGfcUfcUfauasAf	AS1276	1386	uUfAfUfaGfaGfcAfag aAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.14	0.47	0.010
D1277	S1277	295	AfaCfaguGfuUfcUfuG fcUfCfUfaUfasAf	AS1277	1387	uUfaUfagaGfcAfaGfa AfcAfCfUfgUfusUfsu	0.07	0.15	0.50	0.010
D1278	S1278	296	AfaCfaGfuGfuUfCfUf ugcUfcUfaUfasAf	AS1278	1388	uUfaUfaGfaGfCfAfag aAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.13	0.43	0.010

D1279	S1279	297	cAGuGuucuuGcucuAuAAdTdT	AS1279	1389	UuAuAGAGcAAGAAcACUGdTdT				0.010
D1280	S1280	298	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1280	1390	UfUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfususu	0.06	0.14	0.45	0.010
D1281	S1281	299	AfaCfAfGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1281	1391	UfUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcugUfusUfsu	0.07	0.18	0.46	0.011
D1282	S1282	300	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1282	1392	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.15	0.55	0.011
D1283	S1283	301	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcucUfaUfasAf	AS1283	1393	uUfaUfaGfAfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfususu	0.07	0.12	0.45	0.011
D1284	S1284	302	AfacaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1284	1394	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfGfUfusUfsu	0.06	0.13	0.48	0.011
D1285	S1285	303	AfAfCfaGfuGfuUfcUf	AS1285	1395	uUfaUfaGfAfGfcAfaG	0.06	0.11	0.40	0.011

			uGfcucUfaUfasAf			faAfcAfcUfguusUfsu				
D1286	S1286	304	AfaCfAfGfuGfuUfcUf uGfcUfcUfauasAf	AS1286	1396	uUfAfUfaGfaGfcAfaG faAfcAfcugUfusUfsu	0.06	0.16	0.47	0.011
D1287	S1287	305	AfaCfaGfuGfuUfcUfu gcUfcUfaUfasAf	AS1287	1397	uUfaUfaGfaGfCfAfaG faAfcAfcUfgUfususu	0.07	0.19	0.46	0.012
D1288	S1288	306	AfaCfaGfuGfuUfcUfu gcUfcUfaUfasAf	AS1288	1398	uUfaUfaGfaGfCfAfaG faAfcAfcUfgUfusUfs u	0.06	0.17	0.46	0.012
D1289	S1289	307	AfaCfaGfuGfuUfcUfU fGfcucUfaUfasAf	AS1289	1399	uUfaUfaGfAfGfcaaGf aAfcAfcUfgUfusUfsu	0.05	0.09	0.31	**0.012**
D1290	S1290	308	AfAfCfaGfuGfuUfcUf uGfcUfcUfaUfasa	AS1290	1400	UfUfaUfaGfaGfcAfaG faAfcAfcUfguusUfsu	0.06	0.16	0.49	0.013
D1291	S1291	309	AfaCfaGfuGfuUfCfUf uGfcUfcUfaUfasAf	AS1291	1401	uUfaUfaGfaGfcAfaga AfcAfcUfgUfusUfsUf	0.06	0.11	0.32	0.013

D1292	S1292	310	AfaCfAfGfuGfuUfcUfugcUfcUfaUfasAf	AS1292	1402	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcugUfusUfsu	0.06	0.14	0.44	0.013
D1293	S1293	311	AfaCfaGfUfGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1293	1403	UfUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcacUfgUfusUfsu	0.07	0.16	0.39	0.013
D1294	S1294	312	AfaCfAfGfuGfuUfcUfuGfcUfcuaUfasAf	AS1294	1404	uUfaUfAfGfaGfcAfaGfaAfcAfcugUfusUfsu	0.07	0.18	0.41	0.014
D1295	S1295	313	AfaCfaGfUfGfuUfcUfuGfcUfcuaUfasAf	AS1295	1405	uUfaUfAfGfaGfcAfaGfaAfcacUfgUfusUfsu	0.07	0.18	0.47	0.014
D1296	S1296	314	adAdCagdTdGuudCdTugdCdTcudAdTasa	AS1296	1406	dTdTaudAdGagdCdAagdAdAcadCdTgudTsdTsu	0.12	0.21	0.68	0.0146
D1297	S1297	315	AfacaGfUfGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1297	1407	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcacUfGfUfusUfsu	0.06	0.15	0.50	0.016
D1298	S1298	316	AfaCfaGfUfGfuUfcUf	AS1298	1408	uUfAfUfaGfaGfcAfaG	0.08	0.17	0.50	0.016

			uGfcUfcUfauasAf			faAfcacUfgUfusUfsu				
D1299	S1299	317	AfaCfaguGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1299	1409	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfCfUfgUfususu	0.07	0.16	0.50	0.018
D1300	S1300	318	AfaCfaGfuGfuUfcUfUfGfcUfcUfauasAf	AS1300	1410	uUfAfUfaGfaGfcaaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.12	0.43	0.020
D1301	S1301	319	AfaCfaGfUfGfuUfcUfugcUfcUfaUfasAf	AS1301	1411	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcacUfgUfusUfsu	0.07	0.17	0.45	0.021
D1302	S1302	320	AfaCfaGfuguUfcUfUfGfcUfcUfaUfasAf	AS1302	1412	uUfaUfaGfaGfcaaGfaAfCfAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.14	0.49	0.021
D1303	S1303	321	AfAfCfaguGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1303	1413	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfCfUfguusUfsu	0.07	0.24	0.51	0.022
D1304	S1304	322	AfaCfaGfuGfuucUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1304	1414	uUfaUfaGfaGfcAfaGfAfAfcAfcUfgUfususu	0.09	0.27	0.47	0.033
D1305	S1305	323	aadCdAgudGdTucdTdT	AS1305	1415	udTadTdAgadGdCaadG	0.19	0.36	0.86	0.045

			gcdTdCuadTdAsa			dAacdAdCugdTdTsusu				
D1306	S1306	324	AfacaGfuguUfcUfuGfdCUdCUdAudAsa	AS1306	1416	dTUdAUdAGfaGfcAfaGfaAfCfAfcUfGfUfusUfsu	0.08	0.22	0.61	
D1307	S1307	325	AfacaGfuguUfcUfdTGfdCUdCUdAudAsa	AS1307	1417	dTUdAUdAGfaGfcAfaGfaAfCfAfcUfGfUfusUfsu	0.13	0.39	0.84	
D1308	S1308	326	AfacaGfuguUfcUfuGfdCUdCUdAudAsa	AS1308	1418	dTUdAUdAgdAGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.09	0.13	0.48	
D1309	S1309	327	AfacaGfuguUfcUfdTGfdCUdCUdAudAsa	AS1309	1419	dTUdAUdAgdAGfdCAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.13	0.58	
D1310	S1310	328	AfacaAfuguUfcUfdTG	AS1310	1420	dTUdAudAgdAGfdCAfa	0.07	0.14	0.55	

			fdCUdCudAudAsa			GfaAfcAfcAfgUfusUfsu				
D1311	S1311	329	AfaCfaAfuGfuUfcUfuGfcUfcUfdAdTdAsdA	AS1311	1421	dTdTdAdTaGfaGfcAfaGfaAfcAfcAfgUfusUfsu	0.10	0.30	0.66	
D1312	S1312	330	AfacaGfuguUfcUfuGfdCUdCUdAudAsa	AS1312	1422	dTUdAUdAgdAGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.09	0.13	0.48	
D1313	S1313	331	AfAfCfaGfuGfuucUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1313	1423	uUfaUfaGfaGfcAfaGfAfAfcAfcUfguusUfsu	0.14	0.38	0.74	
D1314	S1314	332	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1314	1424	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.19	0.54	
D1315	S1315	333	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1315	1425	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.15	0.55	

D1316	S1316	334	AfaCfaGfuGfuUfcUfu GfcUfcUfauasAf	AS1316	1426	uUfAfUfaGfaGfcAfaG faAfcAfcUfgUfususu	0.07	0.16	0.53	
D1317	S1317	335	AfacaGfuGfuUfcUfuG fcUfcUfaUfasAf	AS1317	1427	uUfaUfaGfaGfcAfaGf aAfcAfcUfGfUfususu	0.07	0.16	0.55	
D1318	S1318	336	AfAfCfaGfuguUfcUfu GfcUfcUfaUfasAf	AS1318	1428	uUfaUfaGfaGfcAfaGf aAfCfAfcUfguusUfsu	0.10	0.32	0.61	
D1319	S1319	337	AfaCfaGfuGfuUfcUfu GfcUfcUfaUfasAf	AS1319	1429	uUfaUfaGfaGfcAfaGf aAfcAfcUfgUfususu	0.08	0.16	0.53	
D1320	S1320	338	AfaCfaGfuGfuUfcUfu GfcUfcUfaUfasAf	AS1320	1430	uUfaUfaGfaGfcAfaGf aAfcAfcUfgUfususu	0.08	0.16	0.61	
D1321	S1321	339	AfaCfaGfuGfuUfcUfu GfcUfCfUfaUfasAf	AS1321	1431	uUfaUfagaGfcAfaGfa AfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.14	0.58	
D1322	S1322	340	AfaCfaGfuGfuUfcuuG fcUfcUfaUfasAf	AS1322	1432	uUfaUfaGfaGfcAfAfG faAfcAfcUfgUfusUfs	0.15	0.49	0.84	

						u				
D1323	S1323	341	AfaCfaGfuGfuUfcUfu GfcUfcuaUfasAf	AS1323	1433	uUfaUfAfGfaGfcAfaG faAfcAfcUfgUfususu	0.07	0.20	0.62	
D1324	S1324	342	AfAfCfaGfuGfuUfcUf uGfcUfcUfaUfasAf	AS1324	1434	uUfaUfaGfaGfcAfaGf aAfcAfcUfguusUfsu	0.08	0.25	0.78	
D1325	S1325	343	AfAfCfaGfuGfuUfcUf uGfcUfcUfaUfasAf	AS1325	1435	uUfaUfaGfaGfcAfaGf aAfcAfcUfguusUfsu	0.08	0.18	0.80	
D1326	S1326	344	AfaCfaGfuGfuUfcUfu GfcUfcUfAfUfasAf	AS1326	1436	uUfauaGfaGfcAfaGfa AfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.21	0.66	
D1327	S1327	345	AfaCfaGfuGfuucUfuG fcUfcUfaUfasAf	AS1327	1437	uUfaUfaGfaGfcAfaGf AfAfcAfcUfgUfusUfs u	0.10	0.31	0.70	
D1328	S1328	346	AfAfCfaGfuGfuUfcUf uGfcUfcUfauasAf	AS1328	1438	uUfAfUfaGfaGfcAfaG faAfcAfcUfguusUfsu	0.07	0.15	0.55	

D1329	S1329	347	AfaCfAfGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1329	1439	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcugUfusUfsu	0.08	0.19	0.71	
D1330	S1330	348	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfAfsAf	AS1330	1440	uuaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.09	0.27	0.76	
D1331	S1331	349	AfaCfaGfuguUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1331	1441	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfCfAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.21	0.65	
D1332	S1332	350	AfAfCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcuaUfasAf	AS1332	1442	uUfaUfAfGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfguusUfsu	0.07	0.17	0.53	
D1333	S1333	351	AfaCfaGfUfGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1333	1443	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcacUfgUfusUfsu	0.08	0.25	0.73	
D1334	S1334	352	AfaCfaguGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1334	1444	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfCfUfgUfusUfsu	0.07	0.18	0.54	

D1335	S1335	353	AfaCfaGfuGfuUfcuuGfcUfcUfaUfasAf	AS1335	1445	uUfaUfaGfaGfcAfAfGfaAfcAfcUfgUfususu	0.14	0.38	0.57	
D1336	S1336	354	AfaCfaGfuGfUfUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1336	1446	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaacAfcUfgUfusUfsu	0.16	0.50	0.96	
D1337	S1337	355	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfauasAf	AS1337	1447	uUfAfUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.19	0.54	
D1338	S1338	356	AfAfCfaGfuGfuUfcUfugcUfcUfaUfasAf	AS1338	1448	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfguusUfsu	0.08	0.20	0.69	
D1339	S1339	357	AfaCfaGfuGfuUfCfUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1339	1449	uUfaUfaGfaGfcAfagaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.16	0.55	
D1340	S1340	358	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcuaUfasAf	AS1340	1450	uUfaUfAfGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.17	0.57	

D1341	S1341	359	AfaCfaGfuguUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1341	1451	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfCfAfcUfgUfususu	0.08	0.22	0.63	
D1342	S1342	360	AfAfCfaGfuGfuUfcuuGfcUfcUfaUfasAf	AS1342	1452	uUfaUfaGfaGfcAfAfGfaAfcAfcUfguusUfsu	0.21	0.56	0.86	
D1343	S1343	361	AfacaGfuGfUfUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1343	1453	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaacAfcUfGfUfusUfsu	0.14	0.37	0.73	
D1344	S1344	362	AfaCfaGfuGfuucUfUfGfcUfcUfaUfasAf	AS1344	1454	uUfaUfaGfaGfcaaGfAfAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.20	0.66	
D1345	S1345	363	AfaCfAfGfuGfuUfcuuGfcUfcUfaUfasAf	AS1345	1455	uUfaUfaGfaGfcAfAfGfaAfcAfcugUfusUfsu	0.12	0.34	0.73	
D1346	S1346	364	AfaCfaGfuGfUfUfcUfuGfcUfcUfauasAf	AS1346	1456	uUfAfUfaGfaGfcAfaGfaacAfcUfgUfusUfsu	0.16	0.42	0.90	
D1347	S1347	365	AfaCfaGfuGfUfUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1347	1457	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaacAfcUfgUfusUfsUf	0.17	0.43	0.85	

D1348	S1348	366	AfaCfAfGfuGfuucUfu GfcUfcUfaUfasAf	AS1348	1458	uUfaUfaGfaGfcAfaGf AfAfcAfcugUfusUfsu	0.08	0.21	0.58	
D1349	S1349	367	AfaCfaGfuGfUfUfcUf uGfcUfcuaUfasAf	AS1349	1459	uUfaUfAfGfaGfcAfaG faacAfcUfgUfusUfsu	0.21	0.39	0.88	
D1350	S1350	368	AfaCfaguGfuUfcUfUf GfcUfcUfaUfasAf	AS1350	1460	uUfaUfaGfaGfcaaGfa AfcAfCfUfgUfusUfsu	0.06	0.13	0.52	
D1351	S1351	369	AfaCfAfGfuguUfcUfu GfcUfcUfaUfasAf	AS1351	1461	uUfaUfaGfaGfcAfaGf aAfCfAfcugUfusUfsu	0.08	0.21	0.58	
D1352	S1352	370	AfaCfaGfUfGfuUfcuu GfcUfcUfaUfasAf	AS1352	1462	uUfaUfaGfaGfcAfAfG faAfcacUfgUfusUfsu	0.18	0.49	0.84	
D1353	S1353	371	AfaCfaGfuGfUfUfcUf uGfcucUfaUfasAf	AS1353	1463	uUfaUfaGfAfGfcAfaG faacAfcUfgUfusUfsu	0.11	0.25	0.68	
D1354	S1354	372	AfacaGfuGfuUfcUfUf GfcUfcUfaUfasAf	AS1354	1464	uUfaUfaGfaGfcaaGfa AfcAfcUfGfUfusUfsu	0.07	0.15	0.52	

D1355	S1355	373	AfaCfaGfUfGfuucUfu GfcUfcUfaUfasAf	AS1355	1465	uUfaUfaGfaGfcAfaGf AfAfcacUfgUfusUfsu	0.10	0.26	0.63	
D1356	S1356	374	AfaCfaGfuGfUfUfcUf ugcUfcUfaUfasAf	AS1356	1466	uUfaUfaGfaGfCfAfaG faacAfcUfgUfusUfsu	0.16	0.33	0.79	
D1357	S1357	375	AfaCfAfGfuGfuUfcUf uGfcUfcUfaUfasAf	AS1357	1467	uUfaUfaGfaGfcAfaGf aAfcAfcugUfusUfsUf	0.09	0.19	0.51	
D1358	S1358	376	AfaCfaGfuGfUfUfcuu GfcUfcUfaUfasAf	AS1358	1468	uUfaUfaGfaGfcAfAfG faacAfcUfgUfusUfsu	0.22	0.48	0.71	
D1359	S1359	377	AfaCfaGfuGfuUfcUfU fGfcUfcUfaUfasAf	AS1359	1469	uUfaUfaGfaGfcaaGfa AfcAfcUfgUfusUfsUf	0.10	0.17	0.61	
D1360	S1360	378	AfaCfaguGfUfUfcUfu GfcUfcUfaUfasAf	AS1360	1470	uUfaUfaGfaGfcAfaGf aacAfCfUfgUfusUfsu	0.14	0.40	0.87	
D1361	S1361	379	AfaCfaGfuGfuUfcUfU fGfcUfcuaUfasAf	AS1361	1471	uUfaUfAfGfaGfcaaGf aAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.14	0.52	

D1362	S1362	380	aaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1362	1472	uUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.10	0.28	0.81	
D1363	S1363	381	AfaCfaGfuGfuucUfuGfcUfcUfAfUfasAf	AS1363	1473	uUfauaGfaGfcAfaGfAfAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.16	0.68	
D1364	S1364	382	AfaCfaGfuGfuUfcUfugcUfcUfaUfAfsAf	AS1364	1474	uuaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.09	0.26	0.67	
D1365	S1365	383	aacaguguucuugcucuauasa	AS1365	1475	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.20	0.59	0.95	
D1366	S1366	384	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfauasAf	AS1366	1476	uUfAfUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.13	0.53	
D1367	S1367	385	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1367	1477	uUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsUf	0.08	0.16	0.53	
D1368	S1368	386	AfaCfaGfuguUfcUfuGfcUfcUfAfUfasAf	AS1368	1478	uUfauaGfaGfcAfaGfaAfCfAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.15	0.54	

D1369	S1369	387	AfaCfaGfuGfuUfcuuGfcUfcUfaUfAfsAf	AS1369	1479	uuaUfaGfaGfcAfAfGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.23	0.56	0.89	
D1370	S1370	388	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcuaUfasAf	AS1370	1480	uUfaUfAfGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.12	0.55	
D1371	S1371	389	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcuaUfasAf	AS1371	1481	uUfaUfAfGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.18	0.58	
D1372	S1372	390	AfaCfaguGfuUfcUfuGfcUfcUfAfUfasAf	AS1372	1482	uUfauaGfaGfcAfaGfaAfcAfCfUfgUfusUfsu	0.06	0.15	0.56	
D1373	S1373	391	AfaCfaGfuGfuucUfuGfcUfcUfaUfAfsAf	AS1373	1483	uuaUfaGfaGfcAfaGfAfAfcAfcUfgUfusUfsu	0.21	0.51	0.89	
D1374	S1374	392	AfacaGfuguUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1374	1484	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfCfAfcUfGfUfusUfsu	0.08	0.21	0.64	
D1375	S1375	393	AfaCfaGfuGfuUfcuuG	AS1375	1485	uUfaUfaGfagcAfAfGf	0.15	0.40	0.94	

			fCfUfcUfaUfasAf			aAfcAfcUfgUfusUfsu				
D1376	S1376	394	AfaCfaGfuGfuUfcuuG fCfUfcUfaUfasAf	AS1376	1486	uUfaUfaGfagcAfAfGf aAfcAfcUfgUfusUfsu	0.13	0.40	0.96	
D1377	S1377	395	AfaCfaGfuGfuUfcUfu GfcUfCfUfauasAf	AS1377	1487	uUfAfUfagaGfcAfaGf aAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.17	0.64	
D1378	S1378	396	AfaCfaGfuguUfcUfuG fcUfcUfaUfAfsAf	AS1378	1488	uuaUfaGfaGfcAfaGfa AfCfAfcUfgUfusUfsu	0.18	0.50	0.97	
D1379	S1379	397	AfaCfaGfuGfuucUfuG fCfUfcUfaUfasAf	AS1379	1489	uUfaUfaGfagcAfaGfA fAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.24	0.79	
D1380	S1380	398	aaCfaGfuGfuUfcUfuG fcUfcUfAfUfasAf	AS1380	1490	uUfauaGfaGfcAfaGfa AfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.07	0.14	0.58	
D1381	S1381	399	AfaCfaguGfuUfcUfuG fcUfcUfaUfAfsAf	AS1381	1491	uuaUfaGfaGfcAfaGfa AfcAfCfUfgUfusUfsu	0.11	0.34	0.96	
D1382	S1382	400	AfaCfaGfuguUfcUfuG	AS1382	1492	uUfaUfaGfagcAfaGfa	0.08	0.18	0.69	

			fCfUfcUfaUfasAf			AfCfAfcUfgUfusUfsu				
D1383	S1383	401	AfaCfaGfuGfuUfcuuGfcUfCfUfaUfasAf	AS1383	1493	uUfaUfagaGfcAfAfGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.14	0.38	0.85	
D1384	S1384	402	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfAfUfasAf	AS1384	1494	uUfauaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsUf	0.07	0.16	0.54	
D1385	S1385	403	AfacaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfAfsAf	AS1385	1495	uuaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfGfUfusUfsu	0.08	0.20	0.75	
D1386	S1386	404	aacaguguucUfuGfcUcUaudAsa	AS1386	1496	uUfdAUdAGfaGfcAfaGfaadCadCudGdTdTsusu	0.25	0.56	0.90	
D1387	S1387	405	AfaCfaguGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1387	1497	uUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfCfUfgUfusUfsu	0.08	0.19	0.70	
D1388	S1388	406	AfaCfaGfuGfuucUfuGfcUfCfUfaUfasAf	AS1388	1498	uUfaUfagaGfcAfaGfAfAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.14	0.60	

D1389	S1389	407	AfaCfaGfuGfuUfcUfu GfcUfcuaUfAfsAf	AS1389	1499	uuaUfAfGfaGfcAfaGf aAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.19	0.62	
D1390	S1390	408	aaCfaGfuGfuUfcUfuG fcUfcUfaUfAfsAf	AS1390	1500	uuaUfaGfaGfcAfaGfa AfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.08	0.27	0.76	
D1391	S1391	409	aacaguguucdTudGcdT cdTadTasa	AS1391	1501	uUfdAUdAGfaGfcAfaG faadCadCudGudTsusu	0.18	0.36	0.81	
D1392	S1392	410	AfacaGfuGfuUfcUfuG fCfUfcUfaUfasAf	AS1392	1502	uUfaUfaGfagcAfaGfa AfcAfcUfGfUfusUfsu	0.07	0.17	0.55	
D1393	S1393	411	AfaCfaGfuguUfcUfuG fcUfCfUfaUfasAf	AS1393	1503	uUfaUfagaGfcAfaGfa AfCfAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.15	0.57	
D1394	S1394	412	AfaCfaGfuGfuUfcuuG fcUfcUfAfUfasAf	AS1394	1504	uUfauaGfaGfcAfAfGf aAfcAfcUfgUfusUfsu	0.26	0.68	1.06	
D1395	S1395	413	AfaCfaGfuGfuUfcUfu GfcucUfaUfAfsAf	AS1395	1505	uuaUfaGfAfGfcAfaGf aAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.18	0.58	

D1396	S1396	414	AfaCfaGfuGfuUfcUfu GfcUfcUfaUfAfsAf	AS1396	1506	uuaUfaGfaGfcAfaGfa AfcAfcUfgUfusUfsUf	0.09	0.27	0.73	
D1397	S1397	415	AfaCfaAfuGfuUfcUfu GfcdAdCdTdAUfasAf	AS1397	1507	uUfadTdAdGdAGfcAfa GfaGfcAfcAfgUfusUf su	0.20	0.51	0.73	
D1398	S1398	416	AfacaGfuguUfcuuGfc ucUfauasAf	AS1398	1508	uUfAfUfaGfAfGfcAfA fGfaAfCfAfcUfGfUfu sUfsu	0.13	0.34	0.86	
D1399	S1399	417	dAacadGugudTcuudGc ucdTauasdA	AS1399	1509	udTdAdTadGdAdGcdAd AdGadAdCdAcdTdGdTu sdTsu	0.24	0.42	0.82	
D1400	S1400	418	AfaCfaAfuGfuUfcUfu GfdCdAdCdTaUfasAf	AS1400	1510	uUfaUfdAdGdAdGcAfa GfaGfcAfcAfgUfusUf su	0.49	0.85	0.78	

D1401	S1401	419	AfaCfaAfuGfuUfcUfudGdCdAdCUfaUfasAf	AS1401	1511	uUfaUfadGdAdGdCAfaGfaGfcAfcAfgUfusUfsu	0.67	0.83	0.85	
D1402	S1402	420	aaCfAfguGfUfucUfUfgcUfCfuaUfAfsa	AS1402	1512	uUfaUfAfgaGfCfaaGfAfacAfCfugUfUfsusu	0.18	0.47	0.80	
D1403	S1403	421	AfaCfaAfuGfuUfcUfuGfcdAdCUfadTdAsAf	AS1403	1513	udTdAUfadGdAGfcAfaGfaGfcAfcAfgUfusUfsu	0.73	0.89	0.77	
D1404	S1404	422	aacAgugUucuUgcuCuauAsa	AS1404	1514	uUaUAgAGCaAGAaCACuGUUsusu	0.12	0.39	0.79	
D1405	S1405	423	AacaGuguUcuuGcucUauasA	AS1405	1515	uUAUaGAGcAAGaACAcUGUusUsu	0.12	0.37	0.77	
D1406	S1406	424	AfaCfaAfuGfuUfcUfudGdCAfcUfadTdAsAf	AS1406	1516	udTdAUfaGfadGdCAfaGfaGfcAfcAfgUfusUf	0.59	0.93	0.89	

						su				
D1407	S1407	425	aACagUGuuCUugCUcuAUasa	AS1407	1517	UUauAGagCAagAAcaCUguUsUsu	0.09	0.16	0.55	
D1408	S1408	426	AfaCfaAfuGfuUfcUfuGfcAfcdTdAdTdAsAf	AS1408	1518	udTdAdTdAGfaGfcAfaGfaAfcAfcAfgUfusUfsu	0.22	0.64	0.86	
D1409	S1409	427	aaCAguGUucUUgcUCuaUAsa	AS1409	1519	uUaUAgaGCaaGAacACugUUsusu	0.13	0.31	0.76	
D1410	S1410	428	AfaCfaAfuGfuUfcUfuGfcAfdCdTdAdTdAsAf	AS1410	1520	udTdAdTdAdGaGfcAfaGfaGfcAfcAfgUfusUfsu	0.77	0.94	0.93	
D1411	S1411	429	aacAfgugUfucuUfgcuCfuauAfsa	AS1411	1521	uUfaUfAfgAfGfCfaAfGfAfaCfAfCfuGfUfUfsusu	0.23	0.53	1.04	

D1412	S1412	430	aacdAgugdTucudTgcudCuaudAsa	AS1412	1522	udTadTdAgdAdGdCadAdGdAadCdAdCudGdTdTsusu	0.30	0.64	0.90	
D1413	S1413	431	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1413	1523	UfUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.09	0.19	0.63	
D1414	S1414	432	AfaCfaGfuGfUfUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1414	1524	UfUfaUfaGfaGfcAfaGfaacAfcUfgUfusUfsu	0.11	0.28	0.66	
D1415	S1415	433	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasa	AS1415	1525	UfUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.13	0.53	
D1416	S1416	434	aacaguguucuugcucuauasa	AS1416	1526	UfUfAfUfAfGfAfGfCfAfAfGfAfAfCfAfCfUfGfUfUfsusu	0.20	0.53	0.99	
D1417	S1417	435	AfaCfaGfuGfuUfcUfu	AS1417	1527	UfUfauaGfaGfcAfaGf	0.07	0.17	0.53	

			GfcUfcUfAfUfasa			aAfcAfcUfgUfusUfsu				
D1418	S1418	436	aAfCfagUfGfuuCfUfugCfUfcuAfUfasa	AS1418	1528	UfUfauAfGfagCfAfagAfAfcaCfUfguUfsUfsu	0.08	0.20	0.70	
D1419	S1419	437	AfaCfAfGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1419	1529	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcugUfusUfsUf	0.08	0.20	0.70	
D1420	S1420	438	GfaCfuUfcUfcCfUfCfcAfgugGfaCfcUfL96	AS1420	1530	aGfgUfcCfAfCfuGfgagGfaGfaAfgUfcsCfsc				
D1421	S1421	439	GfaCfuUfcUfcCfUfCfcAfgUfGfGfaCfcUfL96	AS1421	1531	aGfgUfccaCfuGfgagGfaGfaAfgUfcsCfsc				
D1422	S1422	440	AfcUfuCfuCfcUfCfCfaGfuggAfcCfuGfL96	AS1422	1532	cAfgGfuCfCfAfcUfggaGfgAfgAfaGfusCfsc				
D1423	S1423	441	AfcUfuCfuCfcUfCfCf	AS1423	1533	cAfgGfuccAfcUfggaG				

			aGfuGfGfAfcCfuGfL96			fgAfgAfaGfusCfsc				
D1424	S1424	442	CfuUfcUfcCfuCfCfAfgUfggaCfcUfgAfL96	AS1424	1534	uCfaGfgUfCfCfaCfuggAfgGfaGfaAfgsUfsc				
D1425	S1425	443	CfuUfcUfcCfuCfCfAfgUfgGfAfCfcUfgAfL96	AS1425	1535	uCfaGfgucCfaCfuggAfgGfaGfaAfgsUfsc				
D1426	S1426	444	UfuCfuCfcUfcCfAfGfuGfgacCfuGfaAfL96	AS1426	1536	uUfcAfgGfUfCfcAfcugGfaGfgAfgAfasGfsu				
D1427	S1427	445	UfuCfuCfcUfcCfAfGfuGfgAfCfCfuGfaAfL96	AS1427	1537	uUfcAfgguCfcAfcugGfaGfgAfgAfasGfsu				
D1428	S1428	446	UfcUfcCfuCfcAfGfUfgGfaccUfgAfaGfL96	AS1428	1538	cUfuCfaGfGfUfcCfacuGfgAfgGfaGfasAfsg				

D1429	S1429	447	UfcUfcCfuCfcAfGfUfgGfaCfCfUfgAfaGfL96	AS1429	1539	cUfuCfaggUfcCfacuGfgAfgGfaGfasAfsg				
D1430	S1430	448	CfuCfcUfcCfaGfUfGfgAfccuGfaAfgGfL96	AS1430	1540	cCfuUfcAfGfGfuCfcacUfgGfaGfgAfgsAfsa				
D1431	S1431	449	CfuCfcUfcCfaGfUfGfgAfcCfUfGfaAfgGfL96	AS1431	1541	cCfuUfcagGfuCfcacUfgGfaGfgAfgsAfsa				
D1432	S1432	450	UfcCfuCfcAfgUfGfGfaCfcugAfaGfgAfL96	AS1432	1542	uCfcUfuCfAfGfgUfccaCfuGfgAfgGfasGfsa				
D1433	S1433	451	UfcCfuCfcAfgUfGfGfaCfcUfGfAfaGfgAfL96	AS1433	1543	uCfcUfucaGfgUfccaCfuGfgAfgGfasGfsa				
D1434	S1434	452	CfcUfcCfaGfuGfGfAf	AS1434	1544	gUfcCfuUfCfAfgGfuc				

			cCfugaAfgGfaCfL96			cAfcUfgGfaGfgsAfsg				
D1435	S1435	453	CfcUfcCfaGfuGfGfAfcCfuGfAfAfgGfaCfL96	AS1435	1545	gUfcCfuucAfgGfuccAfcUfgGfaGfgsAfsg				
D1436	S1436	454	CfuCfcAfgUfgGfAfCfcUfgaaGfgAfcGfL96	AS1436	1546	cGfuCfcUfUfCfaGfgucCfaCfuGfgAfgsGfsa				
D1437	S1437	455	CfuCfcAfgUfgGfAfCfcUfgAfAfGfgAfcGfL96	AS1437	1547	cGfuCfcuuCfaGfgucCfaCfuGfgAfgsGfsa				
D1438	S1438	456	UfcCfaGfuGfgAfCfCfuGfaagGfaCfgAfL96	AS1438	1548	uCfgUfcCfUfUfcAfgguCfcAfcUfgGfasGfsg				
D1439	S1439	457	UfcCfaGfuGfgAfCfCfuGfaAfGfGfaCfgAfL96	AS1439	1549	uCfgUfccuUfcAfgguCfcAfcUfgGfasGfsg				

D1440	S1440	458	CfcAfgUfgGfaCfCfUfgAfaggAfcGfaGfL96	AS1440	1550	cUfcGfuCfCfUfuCfaggUfcCfaCfuGfgsAfsg				
D1441	S1441	459	CfcAfgUfgGfaCfCfUfgAfaGfGfAfcGfaGfL96	AS1441	1551	cUfcGfuccUfuCfaggUfcCfaCfuGfgsAfsg				
D1442	S1442	460	CfaGfuGfgAfcCfUfGfaAfggaCfgAfgGfL96	AS1442	1552	cCfuCfgUfCfCfuUfcagGfuCfcAfcUfgsGfsa				
D1443	S1443	461	CfaGfuGfgAfcCfUfGfaAfgGfAfCfgAfgGfL96	AS1443	1553	cCfuCfgucCfuUfcagGfuCfcAfcUfgsGfsa				
D1444	S1444	462	AfgUfgGfaCfcUfGfAfaGfgacGfaGfgGfL96	AS1444	1554	cCfcUfcGfUfCfcUfucaGfgUfcCfaCfusGfsg				
D1445	S1445	463	AfgUfgGfaCfcUfGfAfaGfgAfCfGfaGfgGfL9	AS1445	1555	cCfcUfcguCfcUfucaGfgUfcCfaCfusGfsg				

			6							
D1446	S1446	464	GfuGfgAfcCfuGfAfAfgGfacgAfgGfgAfL96	AS1446	1556	uCfcCfuCfGfUfcCfuucAfgGfuCfcAfcsUfsg				
D1447	S1447	465	GfuGfgAfcCfuGfAfAfgGfaCfGfAfgGfgAfL96	AS1447	1557	uCfcCfucgUfcCfuucAfgGfuCfcAfcsUfsg				
D1448	S1448	466	UfgGfaCfcUfgAfAfGfgAfcgaGfgGfaUfL96	AS1448	1558	aUfcCfcUfCfGfuCfcuuCfaGfgUfcCfasCfsu				
D1449	S1449	467	UfgGfaCfcUfgAfAfGfgAfcGfAfGfgGfaUfL96	AS1449	1559	aUfcCfcucGfuCfcuuCfaGfgUfcCfasCfsu				
D1450	S1450	468	GfgAfcCfuGfaAfGfGfaCfgagGfgAfuGfL96	AS1450	1560	cAfuCfcCfUfCfgUfccuUfcAfgGfuCfcsAfsc				
D1451	S1451	469	GfgAfcCfuGfaAfGfGf	AS1451	1561	cAfuCfccuCfgUfccuU				

			aCfgAfGfGfgAfuGfL96			fcAfgGfuCfcsAfsc				
D1452	S1452	470	GfaCfcUfgAfaGfGfAfcGfaggGfaUfgGfL96	AS1452	1562	cCfaUfcCfCfUfcGfucUfuCfaGfgUfcsCfsa				
D1453	S1453	471	GfaCfcUfgAfaGfGfAfcGfaGfGfGfaUfgGfL96	AS1453	1563	cCfaUfcccUfcGfuccUfuCfaGfgUfcsCfsa				
D1454	S1454	472	AfcCfuGfaAfgGfAfCfgAfgggAfuGfgGfL96	AS1454	1564	cCfcAfuCfCfCfuCfgucCfuUfcAfgGfusCfsc				
D1455	S1455	473	AfcCfuGfaAfgGfAfCfgAfgGfGfAfuGfgGfL96	AS1455	1565	cCfcAfuccCfuCfgucCfuUfcAfgGfusCfsc				
D1456	S1456	474	CfcUfgAfaGfgAfCfGfaGfggaUfgGfgAfL96	AS1456	1566	uCfcCfaUfCfCfcUfcguCfcUfuCfaGfgsUfsc				

D1457	S1457	475	CfcUfgAfaGfgAfCfGfaGfgGfAfUfgGfgAfL96	AS1457	1567	uCfcCfaucCfcUfcguCfcUfuCfaGfgsUfsc				
D1458	S1458	476	CfuGfaAfgGfaCfGfAfgGfgauGfgGfaUfL96	AS1458	1568	aUfcCfcAfUfCfcCfucgUfcCfuUfcAfgsGfsu				
D1459	S1459	477	CfuGfaAfgGfaCfGfAfgGfgAfUfGfgGfaUfL96	AS1459	1569	aUfcCfcauCfcCfucgUfcCfuUfcAfgsGfsu				
D1460	S1460	478	UfgAfaGfgAfcGfAfGfgGfaugGfgAfuUfL96	AS1460	1570	aAfuCfcCfAfUfcCfcucGfuCfcUfuCfasGfsg				
D1461	S1461	479	UfgAfaGfgAfcGfAfGfgGfaUfGfGfgAfuUfL96	AS1461	1571	aAfuCfccaUfcCfcucGfuCfcUfuCfasGfsg				
D1462	S1462	480	GfaAfgGfaCfgAfGfGf	AS1462	1572	aAfaUfcCfCfAfuCfcc				

			gAfuggGfaUfuUfL96			uCfgUfcCfuUfcsAfsg				
D1463	S1463	481	GfaAfgGfaCfgAfGfGfgAfuGfGfGfaUfuUfL96	AS1463	1573	aAfaUfcccAfuCfccuCfgUfcCfuUfcsAfsg				
D1464	S1464	482	AfaGfgAfcGfaGfGfGfaUfgggAfuUfuCfL96	AS1464	1574	gAfaAfuCfCfCfaUfcccUfcGfuCfcUfusCfsa				
D1465	S1465	483	AfaGfgAfcGfaGfGfGfaUfgGfGfAfuUfuCfL96	AS1465	1575	gAfaAfuccCfaUfcccUfcGfuCfcUfusCfsa				
D1466	S1466	484	AfgGfaCfgAfgGfGfAfuGfggaUfuUfcAfL96	AS1466	1576	uGfaAfaUfCfCfcAfuccCfuCfgUfcCfusUfsc				
D1467	S1467	485	AfgGfaCfgAfgGfGfAfuGfgGfAfUfuUfcAfL96	AS1467	1577	uGfaAfaucCfcAfuccCfuCfgUfcCfusUfsc				

D1468	S1468	486	GfgAfcGfaGfgGfAfUfgGfgauUfuCfaUfL96	AS1468	1578	aUfgAfaAfUfCfcCfaucCfcUfcGfuCfcsUfsu				
D1469	S1469	487	GfgAfcGfaGfgGfAfUfgGfgAfUfUfuCfaUfL96	AS1469	1579	aUfgAfaauCfcCfaucCfcUfcGfuCfcsUfsu				
D1470	S1470	488	GfaCfgAfgGfgAfUfGfgGfauuUfcAfuGfL96	AS1470	1580	cAfuGfaAfAfUfcCfcauCfcCfuCfgUfcsCfsu				
D1471	S1471	489	GfaCfgAfgGfgAfUfGfgGfaUfUfUfcAfuGfL96	AS1471	1581	cAfuGfaaaUfcCfcauCfcCfuCfgUfcsCfsu				
D1472	S1472	490	AfcGfaGfgGfaUfGfGfgAfuuuCfaUfgUfL96	AS1472	1582	aCfaUfgAfAfAfuCfccaUfcCfcUfcGfusCfsc				
D1473	S1473	491	AfcGfaGfgGfaUfGfGfgAfuUfUfCfaUfgUfL96	AS1473	1583	aCfaUfgaaAfuCfccaUfcCfcUfcGfusCfsc				

			6							
D1474	S1474	492	CfgAfgGfgAfuGfGfGf aUfuucAfuGfuAfL96	AS1474	1584	uAfcAfuGfAfAfaUfcc cAfuCfcCfuCfgsUfsc				
D1475	S1475	493	CfgAfgGfgAfuGfGfGf aUfuUfCfAfuGfuAfL9 6	AS1475	1585	uAfcAfugaAfaUfcccA fuCfcCfuCfgsUfsc				
D1476	S1476	494	GfaGfgGfaUfgGfGfAf uUfucaUfgUfaAfL96	AS1476	1586	uUfaCfaUfGfAfaAfuc cCfaUfcCfcUfcsGfsu				
D1477	S1477	495	GfaGfgGfaUfgGfGfAf uUfuCfAfUfgUfaAfL9 6	AS1477	1587	uUfaCfaugAfaAfuccC faUfcCfcUfcsGfsu				
D1478	S1478	496	AfgGfgAfuGfgGfAfUf uUfcauGfuAfaCfL96	AS1478	1588	gUfuAfcAfUfGfaAfau cCfcAfuCfcCfusCfsg				
D1479	S1479	497	AfgGfgAfuGfgGfAfUf	AS1479	1589	gUfuAfcauGfaAfaucC				

			uUfcAfUfGfuAfaCfL96			fcAfuCfcCfusCfsg				
D1480	S1480	498	GfgGfaUfgGfgAfUfUfuCfaugUfaAfcCfL96	AS1480	1590	gGfuUfaCfAfUfgAfaauCfcCfaUfcCfcsUfsc				
D1481	S1481	499	GfgGfaUfgGfgAfUfUfuCfaUfGfUfaAfcCfL96	AS1481	1591	gGfuUfacaUfgAfaauCfcCfaUfcCfcsUfsc				
D1482	S1482	500	GfgAfuGfgGfaUfUfUfcAfuguAfaCfcAfL96	AS1482	1592	uGfgUfuAfCfAfuGfaaaUfcCfcAfuCfcsCfsu				
D1483	S1483	501	GfgAfuGfgGfaUfUfUfcAfuGfUfAfaCfcAfL96	AS1483	1593	uGfgUfuacAfuGfaaaUfcCfcAfuCfcsCfsu				
D1484	S1484	502	GfaUfgGfgAfuUfUfCfaUfguaAfcCfaAfL96	AS1484	1594	uUfgGfuUfAfCfaUfgaaAfuCfcCfaUfcsCfsc				

D1485	S1485	503	GfaUfgGfgAfuUfUfCfaUfgUfAfAfcCfaAfL96	AS1485	1595	uUfgGfuuaCfaUfgaaAfuCfcCfaUfcsCfsc				
D1486	S1486	504	AfuGfgGfaUfuUfCfAfuGfuaaCfcAfaGfL96	AS1486	1596	cUfuGfgUfUfAfcAfugaAfaUfcCfcAfusCfsc				
D1487	S1487	505	AfuGfgGfaUfuUfCfAfuGfuAfAfCfcAfaGfL96	AS1487	1597	cUfuGfguuAfcAfugaAfaUfcCfcAfusCfsc				
D1488	S1488	506	UfgGfgAfuUfuCfAfUfgUfaacCfaAfgAfL96	AS1488	1598	uCfuUfgGfUfUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc				
D1489	S1489	507	UfgGfgAfuUfuCfAfUfgUfaAfCfCfaAfgAfL96	AS1489	1599	uCfuUfgguUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc				
D1490	S1490	508	GfgGfaUfuUfcAfUfGf	AS1490	1600	cUfcUfuGfGfUfuAfca				

			uAfaccAfaGfaGfL96			uGfaAfaUfcCfcsAfsu				
D1491	S1491	509	GfgGfaUfuUfcAfUfGfuAfaCfCfAfaGfaGfL96	AS1491	1601	cUfcUfuggUfuAfcauGfaAfaUfcCfcsAfsu				
D1492	S1492	510	GfgAfuUfuCfaUfGfUfaAfccaAfgAfgUfL96	AS1492	1602	aCfuCfuUfGfGfuUfacaUfgAfaAfuCfcsCfsa				
D1493	S1493	511	GfgAfuUfuCfaUfGfUfaAfcCfAfAfgAfgUfL96	AS1493	1603	aCfuCfuugGfuUfacaUfgAfaAfuCfcsCfsa				
D1494	S1494	512	GfaUfuUfcAfuGfUfAfaCfcaaGfaGfuAfL96	AS1494	1604	uAfcUfcUfUfGfgUfuacAfuGfaAfaUfcsCfsc				
D1495	S1495	513	GfaUfuUfcAfuGfUfAfaCfcAfAfGfaGfuAfL96	AS1495	1605	uAfcUfcuuGfgUfuacAfuGfaAfaUfcsCfsc				

D1496	S1496	514	AfuUfuCfaUfgUfAfAfcCfaagAfgUfaUfL96	AS1496	1606	aUfaCfuCfUfUfgGfuuaCfaUfgAfaAfusCfsc				
D1497	S1497	515	AfuUfuCfaUfgUfAfAfcCfaAfGfAfgUfaUfL96	AS1497	1607	aUfaCfucuUfgGfuuaCfaUfgAfaAfusCfsc				
D1498	S1498	516	UfuUfcAfuGfuAfAfCfcAfagaGfuAfuUfL96	AS1498	1608	aAfuAfcUfCfUfuGfguuAfcAfuGfaAfasUfsc				
D1499	S1499	517	UfuUfcAfuGfuAfAfCfcAfaGfAfGfuAfuUfL96	AS1499	1609	aAfuAfcucUfuGfguuAfcAfuGfaAfasUfsc				
D1500	S1500	518	UfuCfaUfgUfaAfCfCfcAfgagUfaUfuCfL96	AS1500	1610	gAfaUfaCfUfCfuUfgguUfaCfaUfgAfasAfsu				
D1501	S1501	519	UfuCfaUfgUfaAfCfCfcAfgAfGfUfaUfuCfL96	AS1501	1611	gAfaUfacuCfuUfgguUfaCfaUfgAfasAfsu				

			6							
D1502	S1502	520	UfcAfuGfuAfaCfCfAfaGfaguAfuUfcCfL96	AS1502	1612	gGfaAfuAfCfUfcUfuggUfuAfcAfuGfasAfsa				
D1503	S1503	521	UfcAfuGfuAfaCfCfAfaGfaGfUfAfuUfcCfL96	AS1503	1613	gGfaAfuacUfcUfuggUfuAfcAfuGfasAfsa				
D1504	S1504	522	CfaUfgUfaAfcCfAfAfgAfguaUfuCfcAfL96	AS1504	1614	uGfgAfaUfAfCfuCfuugGfuUfaCfaUfgsAfsa				
D1505	S1505	523	CfaUfgUfaAfcCfAfAfgAfgUfAfUfuCfcAfL96	AS1505	1615	uGfgAfauaCfuCfuugGfuUfaCfaUfgsAfsa				
D1506	S1506	524	AfuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuauUfcCfaUfL96	AS1506	1616	aUfgGfaAfUfAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa				
D1507	S1507	525	AfuGfuAfaCfcAfAfGf	AS1507	1617	aUfgGfaauAfcUfcuuG				

			aGfuAfUfUfcCfaUfL96			fgUfuAfcAfusGfsa				
D1508	S1508	526	UfgUfaAfcCfaAfGfAfgUfauuCfcAfuUfL96	AS1508	1618	aAfuGfgAfAfUfaCfucuUfgGfuUfaCfasUfsg				
D1509	S1509	527	UfgUfaAfcCfaAfGfAfgUfaUfUfCfcAfuUfL96	AS1509	1619	aAfuGfgaaUfaCfucuUfgGfuUfaCfasUfsg				
D1510	S1510	528	GfuAfaCfcAfaGfAfGfuAfuucCfaUfuUfL96	AS1510	1620	aAfaUfgGfAfAfuAfcucUfuGfgUfuAfcsAfsu				
D1511	S1511	529	GfuAfaCfcAfaGfAfGfuAfuUfCfCfaUfuUfL96	AS1511	1621	aAfaUfggaAfuAfcucUfuGfgUfuAfcsAfsu				
D1512	S1512	530	UfaAfcCfaAfgAfGfUfaUfuccAfuUfuUfL96	AS1512	1622	aAfaAfuGfGfAfaUfacuCfuUfgGfuUfasCfsa				

D1513	S1513	531	UfaAfcCfaAfgAfGfUfaUfuCfCfAfuUfuUfL96	AS1513	1623	aAfaAfuggAfaUfacuCfuUfgGfuUfasCfsa				
D1514	S1514	532	AfaCfcAfaGfaGfUfAfuUfccaUfuUfuUfL96	AS1514	1624	aAfaAfaUfGfGfaAfuacUfcUfuGfgUfusAfsc				
D1515	S1515	533	AfaCfcAfaGfaGfUfAfuUfcCfAfUfuUfuUfL96	AS1515	1625	aAfaAfaugGfaAfuacUfcUfuGfgUfusAfsc				
D1516	S1516	534	AfcCfaAfgAfgUfAfUfuCfcauUfuUfuAfL96	AS1516	1626	uAfaAfaAfUfGfgAfauaCfuCfuUfgGfusUfsa				
D1517	S1517	535	AfcCfaAfgAfgUfAfUfuCfcAfUfUfuUfuAfL96	AS1517	1627	uAfaAfaauGfgAfauaCfuCfuUfgGfusUfsa				
D1518	S1518	536	CfcAfaGfaGfuAfUfUf	AS1518	1628	gUfaAfaAfAfUfgGfaa				

			cCfauuUfuUfaCfL96			uAfcUfcUfuGfgsUfsu				
D1519	S1519	537	CfcAfaGfaGfuAfUfUfcCfaUfUfUfuUfaCfL96	AS1519	1629	gUfaAfaaaUfgGfaauAfcUfcUfuGfgsUfsu				
D1520	S1520	538	CfaAfgAfgUfaUfUfCfcAfuuuUfuAfcUfL96	AS1520	1630	aGfuAfaAfAfAfuGfgaaUfaCfuCfuUfgsGfsu				
D1521	S1521	539	CfaAfgAfgUfaUfUfCfcAfuUfUfUfuAfcUfL96	AS1521	1631	aGfuAfaaaAfuGfgaaUfaCfuCfuUfgsGfsu				
D1522	S1522	540	AfaGfaGfuAfuUfCfCfaUfuuuUfaCfuAfL96	AS1522	1632	uAfgUfaAfAfAfaUfggaAfuAfcUfcUfusGfsg				
D1523	S1523	541	AfaGfaGfuAfuUfCfCfaUfuUfUfUfaCfuAfL96	AS1523	1633	uAfgUfaaaAfaUfggaAfuAfcUfcUfusGfsg				

D1524	S1524	542	AfgAfgUfaUfuCfCfAfuUfuuuAfcUfaAfL96	AS1524	1634	uUfaGfuAfAfAfaAfuggAfaUfaCfuCfusUfsg				
D1525	S1525	543	AfgAfgUfaUfuCfCfAfuUfuUfUfAfcUfaAfL96	AS1525	1635	uUfaGfuaaAfaAfuggAfaUfaCfuCfusUfsg				
D1526	S1526	544	GfaGfuAfuUfcCfAfUfuUfuuaCfuAfaAfL96	AS1526	1636	uUfuAfgUfAfAfaAfaugGfaAfuAfcUfcsUfsu				
D1527	S1527	545	GfaGfuAfuUfcCfAfUfuUfuUfAfCfuAfaAfL96	AS1527	1637	uUfuAfguaAfaAfaugGfaAfuAfcUfcsUfsu				
D1528	S1528	546	AfgUfaUfuCfcAfUfUfuUfuacUfaAfaGfL96	AS1528	1638	cUfuUfaGfUfAfaAfaauGfgAfaUfaCfusCfsu				
D1529	S1529	547	AfgUfaUfuCfcAfUfUfuUfuAfCfUfaAfaGfL96	AS1529	1639	cUfuUfaguAfaAfaauGfgAfaUfaCfusCfsu				

			6							
D1530	S1530	548	GfuAfuUfcCfaUfUfUf uUfacuAfaAfgCfL96	AS1530	1640	gCfuUfuAfGfUfaAfaa aUfgGfaAfuAfcsUfsc				
D1531	S1531	549	GfuAfuUfcCfaUfUfUf uUfaCfUfAfaAfgCfL9 6	AS1531	1641	gCfuUfuagUfaAfaaaU fgGfaAfuAfcsUfsc				
D1532	S1532	550	UfaUfuCfcAfuUfUfUf uAfcuaAfaGfcAfL96	AS1532	1642	uGfcUfuUfAfGfuAfaa aAfuGfgAfaUfasCfsu				
D1533	S1533	551	UfaUfuCfcAfuUfUfUf uAfcUfAfAfaGfcAfL9 6	AS1533	1643	uGfcUfuuaGfuAfaaaA fuGfgAfaUfasCfsu				
D1534	S1534	552	AfuUfcCfaUfuUfUfUf aCfuaaAfgCfaGfL96	AS1534	1644	cUfgCfuUfUfAfgUfaa aAfaUfgGfaAfusAfsc				
D1535	S1535	553	AfuUfcCfaUfuUfUfUf	AS1535	1645	cUfgCfuuuAfgUfaaaA				

			aCfuAfAfAfgCfaGfL96			faUfgGfaAfusAfsc				
D1536	S1536	554	UfuCfcAfuUfuUfUfAfcUfaaaGfcAfgUfL96	AS1536	1646	aCfuGfcUfUfUfaGfuaaAfaAfuGfgAfasUfsa				
D1537	S1537	555	UfuCfcAfuUfuUfUfAfcUfaAfAfGfcAfgUfL96	AS1537	1647	aCfuGfcuuUfaGfuaaAfaAfuGfgAfasUfsa				
D1538	S1538	556	UfcCfaUfuUfuUfAfCfuAfaagCfaGfuGfL96	AS1538	1648	cAfcUfgCfUfUfuAfguaAfaAfaUfgGfasAfsu				
D1539	S1539	557	UfcCfaUfuUfuUfAfCfuAfaAfGfCfaGfuGfL96	AS1539	1649	cAfcUfgcuUfuAfguaAfaAfaUfgGfasAfsu				
D1540	S1540	558	CfcAfuUfuUfuAfCfUfaAfagcAfgUfgUfL96	AS1540	1650	aCfaCfuGfCfUfuUfaguAfaAfaAfuGfgsAfsa				

D1541	S1541	559	CfcAfuUfuUfuAfCfUfaAfaGfCfAfgUfgUfL96	AS1541	1651	aCfaCfugcUfuUfaguAfaAfaAfuGfgsAfsa				
D1542	S1542	560	CfaUfuUfuUfaCfUfAfaAfgcaGfuGfuUfL96	AS1542	1652	aAfcAfcUfGfCfuUfuagUfaAfaAfaUfgsGfsa				
D1543	S1543	561	CfaUfuUfuUfaCfUfAfaAfgCfAfGfuGfuUfL96	AS1543	1653	aAfcAfcugCfuUfuagUfaAfaAfaUfgsGfsa				
D1544	S1544	562	AfuUfuUfuAfcUfAfAfaGfcagUfgUfuUfL96	AS1544	1654	aAfaCfaCfUfGfcUfuuaGfuAfaAfaAfusGfsg				
D1545	S1545	563	AfuUfuUfuAfcUfAfAfaGfcAfGfUfgUfuUfL96	AS1545	1655	aAfaCfacuGfcUfuuaGfuAfaAfaAfusGfsg				
D1546	S1546	564	UfuUfuUfaCfuAfAfAf	AS1546	1656	aAfaAfcAfCfUfgCfuu				

			gCfaguGfuUfuUfL96			uAfgUfaAfaAfasUfsg				
D1547	S1547	565	UfuUfuUfaCfuAfAfAf gCfaGfUfGfuUfuUfL9 6	AS1547	1657	aAfaAfcacUfgCfuuuA fgUfaAfaAfasUfsg				
D1548	S1548	566	UfuUfuAfcUfaAfAfGf cAfgugUfuUfuCfL96	AS1548	1658	gAfaAfaCfAfCfuGfcu uUfaGfuAfaAfasAfsu				
D1549	S1549	567	UfuUfuAfcUfaAfAfGf cAfgUfGfUfuUfuCfL9 6	AS1549	1659	gAfaAfacaCfuGfcuuU faGfuAfaAfasAfsu				
D1550	S1550	568	UfuUfaCfuAfaAfGfCf aGfuguUfuUfcAfL96	AS1550	1660	uGfaAfaAfCfAfcUfgc uUfuAfgUfaAfasAfsa				
D1551	S1551	569	UfuUfaCfuAfaAfGfCf aGfuGfUfUfuUfcAfL9 6	AS1551	1661	uGfaAfaacAfcUfgcuU fuAfgUfaAfasAfsa				

D1552	S1552	570	UfuAfcUfaAfaGfCfAfgUfguuUfuCfaCfL96	AS1552	1662	gUfgAfaAfAfCfaCfugcUfuUfaGfuAfasAfsa				
D1553	S1553	571	UfuAfcUfaAfaGfCfAfgUfgUfUfUfuCfaCfL96	AS1553	1663	gUfgAfaaaCfaCfugcUfuUfaGfuAfasAfsa				
D1554	S1554	572	UfaCfuAfaAfgCfAfGfuGfuuuUfcAfcCfL96	AS1554	1664	gGfuGfaAfAfAfcAfcugCfuUfuAfgUfasAfsa				
D1555	S1555	573	UfaCfuAfaAfgCfAfGfuGfuUfUfUfcAfcCfL96	AS1555	1665	gGfuGfaaaAfcAfcugCfuUfuAfgUfasAfsa				
D1556	S1556	574	AfcUfaAfaGfcAfGfUfgUfuuuCfaCfcUfL96	AS1556	1666	aGfgUfgAfAfAfaCfacuGfcUfuUfaGfusAfsa				
D1557	S1557	575	AfcUfaAfaGfcAfGfUfgUfuUfUfCfaCfcUfL9	AS1557	1667	aGfgUfgaaAfaCfacuGfcUfuUfaGfusAfsa				

			6							
D1558	S1558	576	CfuAfaAfgCfaGfUfGfuUfuucAfcCfuCfL96	AS1558	1668	gAfgGfuGfAfAfaAfcacUfgCfuUfuAfgsUfsa				
D1559	S1559	577	CfuAfaAfgCfaGfUfGfuUfuUfCfAfcCfuCfL96	AS1559	1669	gAfgGfugaAfaAfcacUfgCfuUfuAfgsUfsa				
D1560	S1560	578	UfaAfaGfcAfgUfGfUfuUfucaCfcUfcAfL96	AS1560	1670	uGfaGfgUfGfAfaAfacaCfuGfcUfuUfasGfsu				
D1561	S1561	579	UfaAfaGfcAfgUfGfUfuUfuCfAfCfcUfcAfL96	AS1561	1671	uGfaGfgugAfaAfacaCfuGfcUfuUfasGfsu				
D1562	S1562	580	AfaAfgCfaGfuGfUfUfuUfcacCfuCfaUfL96	AS1562	1672	aUfgAfgGfUfGfaAfaacAfcUfgCfuUfusAfsg				
D1563	S1563	581	AfaAfgCfaGfuGfUfUf	AS1563	1673	aUfgAfgguGfaAfaacA				

			uUfcAfCfCfuCfaUfL96			fcUfgCfuUfusAfsg				
D1564	S1564	582	AfaGfcAfgUfgUfUfUfuCfaccUfcAfuAfL96	AS1564	1674	uAfuGfaGfGfUfgAfaaaCfaCfuGfcUfusUfsa				
D1565	S1565	583	AfaGfcAfgUfgUfUfUfuCfaCfCfUfcAfuAfL96	AS1565	1675	uAfuGfaggUfgAfaaaCfaCfuGfcUfusUfsa				
D1566	S1566	584	AfgCfaGfuGfuUfUfUfcAfccuCfaUfaUfL96	AS1566	1676	aUfaUfgAfGfGfuGfaaaAfcAfcUfgCfusUfsu				
D1567	S1567	585	AfgCfaGfuGfuUfUfUfcAfcCfUfCfaUfaUfL96	AS1567	1677	aUfaUfgagGfuGfaaaAfcAfcUfgCfusUfsu				
D1568	S1568	586	GfcAfgUfgUfuUfUfCfaCfcucAfuAfuGfL96	AS1568	1678	cAfuAfuGfAfGfgUfgaaAfaCfaCfuGfcsUfsu				

D1569	S1569	587	GfcAfgUfgUfuUfUfCfaCfcUfCfAfuAfuGfL96	AS1569	1679	cAfuAfugaGfgUfgaaAfaCfaCfuGfcsUfsu				
D1570	S1570	588	CfaGfuGfuUfuUfCfAfcCfucaUfaUfgCfL96	AS1570	1680	gCfaUfaUfGfAfgGfugaAfaAfcAfcUfgsCfsu				
D1571	S1571	589	CfaGfuGfuUfuUfCfAfcCfuCfAfUfaUfgCfL96	AS1571	1681	gCfaUfaugAfgGfugaAfaAfcAfcUfgsCfsu				
D1572	S1572	590	AfgUfgUfuUfuCfAfCfcUfcauAfuGfcUfL96	AS1572	1682	aGfcAfuAfUfGfaGfgugAfaAfaCfaCfusGfsc				
D1573	S1573	591	AfgUfgUfuUfuCfAfCfcUfcAfUfAfuGfcUfL96	AS1573	1683	aGfcAfuauGfaGfgugAfaAfaCfaCfusGfsc				
D1574	S1574	592	GfuGfuUfuUfcAfCfCf	AS1574	1684	uAfgCfaUfAfUfgAfgg				

			uCfauaUfgCfuAfL96			uGfaAfaAfcAfcsUfsg				
D1575	S1575	593	GfuGfuUfuUfcAfCfCfuCfaUfAfUfgCfuAfL96	AS1575	1685	uAfgCfauaUfgAfgguGfaAfaAfcAfcsUfsg				
D1576	S1576	594	UfgUfuUfuCfaCfCfUfcAfuauGfcUfaUfL96	AS1576	1686	aUfaGfcAfUfAfuGfaggUfgAfaAfaCfasCfsu				
D1577	S1577	595	UfgUfuUfuCfaCfCfUfcAfuAfUfGfcUfaUfL96	AS1577	1687	aUfaGfcauAfuGfaggUfgAfaAfaCfasCfsu				
D1578	S1578	596	GfuUfuUfcAfcCfUfCfaUfaugCfuAfuGfL96	AS1578	1688	cAfuAfgCfAfUfaUfgagGfuGfaAfaAfcsAfsc				
D1579	S1579	597	GfuUfuUfcAfcCfUfCfaUfaUfGfCfuAfuGfL96	AS1579	1689	cAfuAfgcaUfaUfgagGfuGfaAfaAfcsAfsc				

D1580	S1580	598	UfuUfuCfaCfcUfCfAfuAfugcUfaUfgUfL96	AS1580	1690	aCfaUfaGfCfAfuAfugaGfgUfgAfaAfasCfsa				
D1581	S1581	599	UfuUfuCfaCfcUfCfAfuAfuGfCfUfaUfgUfL96	AS1581	1691	aCfaUfagcAfuAfugaGfgUfgAfaAfasCfsa				
D1582	S1582	600	UfuUfcAfcCfuCfAfUfaUfgcuAfuGfuUfL96	AS1582	1692	aAfcAfuAfGfCfaUfaugAfgGfuGfaAfasAfsc				
D1583	S1583	601	UfuUfcAfcCfuCfAfUfaUfgCfUfAfuGfuUfL96	AS1583	1693	aAfcAfuagCfaUfaugAfgGfuGfaAfasAfsc				
D1584	S1584	602	UfuCfaCfcUfcAfUfAfuGfcuaUfgUfuAfL96	AS1584	1694	uAfaCfaUfAfGfcAfuauGfaGfgUfgAfasAfsa				
D1585	S1585	603	UfuCfaCfcUfcAfUfAfuGfcUfAfUfgUfuAfL96	AS1585	1695	uAfaCfauaGfcAfuauGfaGfgUfgAfasAfsa				

			6							
D1586	S1586	604	UfcAfcCfuCfaUfAfUfgCfuauGfuUfaGfL96	AS1586	1696	cUfaAfcAfUfAfgCfauaUfgAfgGfuGfasAfsa				
D1587	S1587	605	UfcAfcCfuCfaUfAfUfgCfuAfUfGfuUfaGfL96	AS1587	1697	cUfaAfcauAfgCfauaUfgAfgGfuGfasAfsa				
D1588	S1588	606	CfaCfcUfcAfuAfUfGfcUfaugUfuAfgAfL96	AS1588	1698	uCfuAfaCfAfUfaGfcauAfuGfaGfgUfgsAfsa				
D1589	S1589	607	CfaCfcUfcAfuAfUfGfcUfaUfGfUfuAfgAfL96	AS1589	1699	uCfuAfacaUfaGfcauAfuGfaGfgUfgsAfsa				
D1590	S1590	608	AfcCfuCfaUfaUfGfCfuAfuguUfaGfaAfL96	AS1590	1700	uUfcUfaAfCfAfuAfgcaUfaUfgAfgGfusGfsa				
D1591	S1591	609	AfcCfuCfaUfaUfGfCf	AS1591	1701	uUfcUfaacAfuAfgcaU				

			uAfuGfUfUfaGfaAfL96			faUfgAfgGfusGfsa				
D1592	S1592	610	CfcUfcAfuAfuGfCfUfaUfguuAfgAfaGfL96	AS1592	1702	cUfuCfuAfAfCfaUfagcAfuAfuGfaGfgsUfsg				
D1593	S1593	611	CfcUfcAfuAfuGfCfUfaUfgUfUfAfgAfaGfL96	AS1593	1703	cUfuCfuaaCfaUfagcAfuAfuGfaGfgsUfsg				
D1594	S1594	612	CfuCfaUfaUfgCfUfAfuGfuuaGfaAfgUfL96	AS1594	1704	aCfuUfcUfAfAfcAfuagCfaUfaUfgAfgsGfsu				
D1595	S1595	613	CfuCfaUfaUfgCfUfAfuGfuUfAfGfaAfgUfL96	AS1595	1705	aCfuUfcuaAfcAfuagCfaUfaUfgAfgsGfsu				
D1596	S1596	614	UfcAfuAfuGfcUfAfUfgUfuagAfaGfuCfL96	AS1596	1706	gAfcUfuCfUfAfaCfauaGfcAfuAfuGfasGfsg				

D1597	S1597	615	UfcAfuAfuGfcUfAfUfgUfuAfGfAfaGfuCfL96	AS1597	1707	gAfcUfucuAfaCfauaGfcAfuAfuGfasGfsg				
D1598	S1598	616	CfaUfaUfgCfuAfUfGfuUfagaAfgUfcCfL96	AS1598	1708	gGfaCfuUfCfUfaAfcauAfgCfaUfaUfgsAfsg				
D1599	S1599	617	CfaUfaUfgCfuAfUfGfuUfaGfAfAfgUfcCfL96	AS1599	1709	gGfaCfuucUfaAfcauAfgCfaUfaUfgsAfsg				
D1600	S1600	618	AfuAfuGfcUfaUfGfUfuAfgaaGfuCfcAfL96	AS1600	1710	uGfgAfcUfUfCfuAfacaUfaGfcAfuAfusGfsa				
D1601	S1601	619	AfuAfuGfcUfaUfGfUfuAfgAfAfGfuCfcAfL96	AS1601	1711	uGfgAfcuuCfuAfacaUfaGfcAfuAfusGfsa				
D1602	S1602	620	UfaUfgCfuAfuGfUfUf	AS1602	1712	cUfgGfaCfUfUfcUfaa				

			aGfaagUfcCfaGfL96			cAfuAfgCfaUfasUfsg				
D1603	S1603	621	UfaUfgCfuAfuGfUfUfaGfaAfGfUfcCfaGfL96	AS1603	1713	cUfgGfacuUfcUfaacAfuAfgCfaUfasUfsg				
D1604	S1604	622	AfuGfcUfaUfgUfUfAfgAfaguCfcAfgGfL96	AS1604	1714	cCfuGfgAfCfUfuCfuaaCfaUfaGfcAfusAfsu				
D1605	S1605	623	AfuGfcUfaUfgUfUfAfgAfaGfUfCfcAfgGfL96	AS1605	1715	cCfuGfgacUfuCfuaaCfaUfaGfcAfusAfsu				
D1606	S1606	624	UfgCfuAfuGfuUfAfGfaAfgucCfaGfgCfL96	AS1606	1716	gCfcUfgGfAfCfuUfcuaAfcAfuAfgCfasUfsa				
D1607	S1607	625	UfgCfuAfuGfuUfAfGfaAfgUfCfCfaGfgCfL96	AS1607	1717	gCfcUfggaCfuUfcuaAfcAfuAfgCfasUfsa				

D1608	S1608	626	GfcUfaUfgUfuAfGfAfaGfuccAfgGfcAfL96	AS1608	1718	uGfcCfuGfGfAfcUfucuAfaCfaUfaGfcsAfsu				
D1609	S1609	627	GfcUfaUfgUfuAfGfAfaGfuCfCfAfgGfcAfL96	AS1609	1719	uGfcCfuggAfcUfucuAfaCfaUfaGfcsAfsu				
D1610	S1610	628	CfuAfuGfuUfaGfAfAfgUfccaGfgCfaGfL96	AS1610	1720	cUfgCfcUfGfGfaCfuucUfaAfcAfuAfgsCfsa				
D1611	S1611	629	CfuAfuGfuUfaGfAfAfgUfcCfAfGfgCfaGfL96	AS1611	1721	cUfgCfcugGfaCfuucUfaAfcAfuAfgsCfsa				
D1612	S1612	630	UfaUfgUfuAfgAfAfGfuCfcagGfcAfgAfL96	AS1612	1722	uCfuGfcCfUfGfgAfcuuCfuAfaCfaUfasGfsc				
D1613	S1613	631	UfaUfgUfuAfgAfAfGfuCfcAfGfGfcAfgAfL9	AS1613	1723	uCfuGfccuGfgAfcuuCfuAfaCfaUfasGfsc				

			6							
D1614	S1614	632	AfuGfuUfaGfaAfGfUfcCfaggCfaGfaGfL96	AS1614	1724	cUfcUfgCfCfUfgGfacuUfcUfaAfcAfusAfsg				
D1615	S1615	633	AfuGfuUfaGfaAfGfUfcCfaGfGfCfaGfaGfL96	AS1615	1725	cUfcUfgccUfgGfacuUfcUfaAfcAfusAfsg				
D1616	S1616	634	UfgUfuAfgAfaGfUfCfcAfggcAfgAfgAfL96	AS1616	1726	uCfuCfuGfCfCfuGfgacUfuCfuAfaCfasUfsa				
D1617	S1617	635	UfgUfuAfgAfaGfUfCfcAfgGfCfAfgAfgAfL96	AS1617	1727	uCfuCfugcCfuGfgacUfuCfuAfaCfasUfsa				
D1618	S1618	636	GfuUfaGfaAfgUfCfCfaGfgcaGfaGfaCfL96	AS1618	1728	gUfcUfcUfGfCfcUfggaCfuUfcUfaAfcsAfsu				
D1619	S1619	637	GfuUfaGfaAfgUfCfCf	AS1619	1729	gUfcUfcugCfcUfggaC				

			aGfgCfAfGfaGfaCfL96			fuUfcUfaAfcsAfsu				
D1620	S1620	638	UfuAfgAfaGfuCfCfAfgGfcagAfgAfcAfL96	AS1620	1730	uGfuCfuCfUfGfcCfuggAfcUfuCfuAfasCfsa				
D1621	S1621	639	UfuAfgAfaGfuCfCfAfgGfcAfGfAfgAfcAfL96	AS1621	1731	uGfuCfucuGfcCfuggAfcUfuCfuAfasCfsa				
D1622	S1622	640	UfaGfaAfgUfcCfAfGfgCfagaGfaCfaAfL96	AS1622	1732	uUfgUfcUfCfUfgCfcugGfaCfuUfcUfasAfsc				
D1623	S1623	641	UfaGfaAfgUfcCfAfGfgCfaGfAfGfaCfaAfL96	AS1623	1733	uUfgUfcucUfgCfcugGfaCfuUfcUfasAfsc				
D1624	S1624	642	AfgAfaGfuCfcAfGfGfcAfgagAfcAfaUfL96	AS1624	1734	aUfuGfuCfUfCfuGfccuGfgAfcUfuCfusAfsa				

D1625	S1625	643	AfgAfaGfuCfcAfGfGfcAfgAfGfAfcAfaUfL96	AS1625	1735	aUfuGfucuCfuGfccuGfgAfcUfuCfusAfsa				
D1626	S1626	644	GfaAfgUfcCfaGfGfCfaGfagaCfaAfuAfL96	AS1626	1736	uAfuUfgUfCfUfcUfgccUfgGfaCfuUfcsUfsa				
D1627	S1627	645	GfaAfgUfcCfaGfGfCfaGfaGfAfCfaAfuAfL96	AS1627	1737	uAfuUfgucUfcUfgccUfgGfaCfuUfcsUfsa				
D1628	S1628	646	AfaGfuCfcAfgGfCfAfgAfgacAfaUfaAfL96	AS1628	1738	uUfaUfuGfUfCfuCfugcCfuGfgAfcUfusCfsu				
D1629	S1629	647	AfaGfuCfcAfgGfCfAfgAfGfAfCfAfaUfaAfL96	AS1629	1739	uUfaUfuguCfuCfugcCfuGfgAfcUfusCfsu				
D1630	S1630	648	AfgUfcCfaGfgCfAfGf	AS1630	1740	uUfuAfuUfGfUfcUfcu				

			aGfacaAfuAfaAfL96			gCfcUfgGfaCfusUfsc				
D1631	S1631	649	AfgUfcCfaGfgCfAfGfaGfaCfAfAfuAfaAfL96	AS1631	1741	uUfuAfuugUfcUfcugCfcUfgGfaCfusUfsc				
D1632	S1632	650	GfuCfcAfgGfcAfGfAfgAfcaaUfaAfaAfL96	AS1632	1742	uUfuUfaUfUfGfuCfucuGfcCfuGfgAfcsUfsu				
D1633	S1633	651	GfuCfcAfgGfcAfGfAfgAfcAfAfUfaAfaAfL96	AS1633	1743	uUfuUfauuGfuCfucuGfcCfuGfgAfcsUfsu				
D1634	S1634	652	UfcCfaGfgCfaGfAfGfaCfaauAfaAfaCfL96	AS1634	1744	gUfuUfuAfUfUfgUfcucUfgCfcUfgGfasCfsu				
D1635	S1635	653	UfcCfaGfgCfaGfAfGfaCfaAfUfAfaAfaCfL96	AS1635	1745	gUfuUfuauUfgUfcucUfgCfcUfgGfasCfsu				

D1636	S1636	654	CfcAfgGfcAfgAfGfAfcAfauaAfaAfcAfL96	AS1636	1746	uGfuUfuUfAfUfuGfucuCfuGfcCfuGfgsAfsc				
D1637	S1637	655	CfcAfgGfcAfgAfGfAfcAfaUfAfAfaAfcAfL96	AS1637	1747	uGfuUfuuaUfuGfucuCfuGfcCfuGfgsAfsc				
D1638	S1638	656	CfaGfgCfaGfaGfAfCfaAfuaaAfaCfaUfL96	AS1638	1748	aUfgUfuUfUfAfuUfgucUfcUfgCfcUfgsGfsa				
D1639	S1639	657	CfaGfgCfaGfaGfAfCfaAfuAfAfAfaCfaUfL96	AS1639	1749	aUfgUfuuuAfuUfgucUfcUfgCfcUfgsGfsa				
D1640	S1640	658	AfgGfcAfgAfgAfCfAfaUfaaaAfcAfuUfL96	AS1640	1750	aAfuGfuUfUfUfaUfuguCfuCfuGfcCfusGfsg				
D1641	S1641	659	AfgGfcAfgAfgAfCfAfaUfaAfAfAfcAfuUfL96	AS1641	1751	aAfuGfuuuUfaUfuguCfuCfuGfcCfusGfsg				

			6							
D1642	S1642	660	GfgCfaGfaGfaCfAfAfuAfaaaCfaUfuCfL96	AS1642	1752	gAfaUfgUfUfUfuAfuugUfcUfcUfgCfcsUfsg				
D1643	S1643	661	GfgCfaGfaGfaCfAfAfuAfaAfAfCfaUfuCfL96	AS1643	1753	gAfaUfguuUfuAfuugUfcUfcUfgCfcsUfsg				
D1644	S1644	662	GfcAfgAfgAfcAfAfUfaAfaacAfuUfcCfL96	AS1644	1754	gGfaAfuGfUfUfuUfauuGfuCfuCfuGfcsCfsu				
D1645	S1645	663	GfcAfgAfgAfcAfAfUfaAfaAfCfAfuUfcCfL96	AS1645	1755	gGfaAfuguUfuUfauuGfuCfuCfuGfcsCfsu				
D1646	S1646	664	CfaGfaGfaCfaAfUfAfaAfacaUfuCfcUfL96	AS1646	1756	aGfgAfaUfGfUfuUfuauUfgUfcUfcUfgsCfsc				
D1647	S1647	665	CfaGfaGfaCfaAfUfAf	AS1647	1757	aGfgAfaugUfuUfuauU				

			aAfaCfAfUfuCfcUfL96			fgUfcUfcUfgsCfsc				
D1648	S1648	666	AfgAfgAfcAfaUfAfAfaAfcauUfcCfuGfL96	AS1648	1758	cAfgGfaAfUfGfuUfuuaUfuGfuCfuCfusGfsc				
D1649	S1649	667	AfgAfgAfcAfaUfAfAfaAfcAfUfUfcCfuGfL96	AS1649	1759	cAfgGfaauGfuUfuuaUfuGfuCfuCfusGfsc				
D1650	S1650	668	GfaGfaCfaAfuAfAfAfaCfauuCfcUfgUfL96	AS1650	1760	aCfaGfgAfAfUfgUfuuuAfuUfgUfcUfcsUfsg				
D1651	S1651	669	GfaGfaCfaAfuAfAfAfaCfaUfUfCfcUfgUfL96	AS1651	1761	aCfaGfgaaUfgUfuuuAfuUfgUfcUfcsUfsg				
D1652	S1652	670	AfgAfcAfaUfaAfAfAfcAfuucCfuGfuGfL96	AS1652	1762	cAfcAfgGfAfAfuGfuuuUfaUfuGfuCfusCfsu				

D1653	S1653	671	AfgAfcAfaUfaAfAfAf cAfuUfCfCfuGfuGfL9 6	AS1653	1763	cAfcAfggaAfuGfuuuU faUfuGfuCfusCfsu				
D1654	S1654	672	GfaCfaAfuAfaAfAfCf aUfuccUfgUfgAfL96	AS1654	1764	uCfaCfaGfGfAfaUfgu uUfuAfuUfgUfcsUfsc				
D1655	S1655	673	GfaCfaAfuAfaAfAfCf aUfuCfCfUfgUfgAfL9 6	AS1655	1765	uCfaCfaggAfaUfguuU fuAfuUfgUfcsUfsc				
D1656	S1656	674	AfcAfaUfaAfaAfCfAf uUfccuGfuGfaAfL96	AS1656	1766	uUfcAfcAfGfGfaAfug uUfuUfaUfuGfusCfsu				
D1657	S1657	675	AfcAfaUfaAfaAfCfAf uUfcCfUfGfuGfaAfL9 6	AS1657	1767	uUfcAfcagGfaAfuguU fuUfaUfuGfusCfsu				
D1658	S1658	676	CfaAfuAfaAfaCfAfUf	AS1658	1768	uUfuCfaCfAfGfgAfau				

			uCfcugUfgAfaAfL96			gUfuUfuAfuUfgsUfsc				
D1659	S1659	677	CfaAfuAfaAfaCfAfUf uCfcUfGfUfgAfaAfL9 6	AS1659	1769	uUfuCfacaGfgAfaugU fuUfuAfuUfgsUfsc				
D1660	S1660	678	AfaUfaAfaAfcAfUfUf cCfuguGfaAfaGfL96	AS1660	1770	cUfuUfcAfCfAfgGfaa uGfuUfuUfaUfusGfsu				
D1661	S1661	679	AfaUfaAfaAfcAfUfUf cCfuGfUfGfaAfaGfL9 6	AS1661	1771	cUfuUfcacAfgGfaauG fuUfuUfaUfusGfsu				
D1662	S1662	680	AfuAfaAfaCfaUfUfCf cUfgugAfaAfgGfL96	AS1662	1772	cCfuUfuCfAfCfaGfga aUfgUfuUfuAfusUfsg				
D1663	S1663	681	AfuAfaAfaCfaUfUfCf cUfgUfGfAfaAfgGfL9 6	AS1663	1773	cCfuUfucaCfaGfgaaU fgUfuUfuAfusUfsg				

D1664	S1664	682	UfaAfaAfcAfuUfCfCf uGfugaAfaGfgCfL96	AS1664	1774	gCfcUfuUfCfAfcAfgg aAfuGfuUfuUfasUfsu				
D1665	S1665	683	UfaAfaAfcAfuUfCfCf uGfuGfAfAfaGfgCfL9 6	AS1665	1775	gCfcUfuucAfcAfggaA fuGfuUfuUfasUfsu				
D1666	S1666	684	AfaAfaCfaUfuCfCfUf gUfgaaAfgGfcAfL96	AS1666	1776	uGfcCfuUfUfCfaCfag gAfaUfgUfuUfusAfsu				
D1667	S1667	685	AfaAfaCfaUfuCfCfUf gUfgAfAfAfgGfcAfL9 6	AS1667	1777	uGfcCfuuuCfaCfaggA faUfgUfuUfusAfsu				
D1668	S1668	686	AfaAfcAfuUfcCfUfGf uGfaaaGfgCfaCfL96	AS1668	1778	gUfgCfcUfUfUfcAfca gGfaAfuGfuUfusUfsa				
D1669	S1669	687	AfaAfcAfuUfcCfUfGf uGfaAfAfGfgCfaCfL9	AS1669	1779	gUfgCfcuuUfcAfcagG faAfuGfuUfusUfsa				

			6							
D1670	S1670	688	AfaCfaUfuCfcUfGfUfgAfaagGfcAfcUfL96	AS1670	1780	aGfuGfcCfUfUfuCfacaGfgAfaUfgUfusUfsu				
D1671	S1671	689	AfaCfaUfuCfcUfGfUfgAfaAfGfGfcAfcUfL96	AS1671	1781	aGfuGfccuUfuCfacaGfgAfaUfgUfusUfsu				
D1672	S1672	690	AfcAfuUfcCfuGfUfGfaAfaggCfaCfuUfL96	AS1672	1782	aAfgUfgCfCfUfuUfcacAfgGfaAfuGfusUfsu				
D1673	S1673	691	AfcAfuUfcCfuGfUfGfaAfaGfGfCfaCfuUfL96	AS1673	1783	aAfgUfgccUfuUfcacAfgGfaAfuGfusUfsu				
D1674	S1674	692	CfaUfuCfcUfgUfGfAfaAfggcAfcUfuUfL96	AS1674	1784	aAfaGfuGfCfCfuUfucaCfaGfgAfaUfgsUfsu				
D1675	S1675	693	CfaUfuCfcUfgUfGfAf	AS1675	1785	aAfaGfugcCfuUfucaC				

			aAfgGfCfAfcUfuUfL96			faGfgAfaUfgsUfsu				
D1676	S1676	694	AfuUfcCfuGfuGfAfAfaGfgcaCfuUfuUfL96	AS1676	1786	aAfaAfgUfGfCfcUfuucAfcAfgGfaAfusGfsu				
D1677	S1677	695	AfuUfcCfuGfuGfAfAfaGfgCfAfCfuUfuUfL96	AS1677	1787	aAfaAfgugCfcUfuucAfcAfgGfaAfusGfsu				
D1678	S1678	696	UfuCfcUfgUfgAfAfAfgGfcacUfuUfuCfL96	AS1678	1788	gAfaAfaGfUfGfcCfuuuCfaCfaGfgAfasUfsg				
D1679	S1679	697	UfuCfcUfgUfgAfAfAfgGfcAfCfUfuUfuCfL96	AS1679	1789	gAfaAfaguGfcCfuuuCfaCfaGfgAfasUfsg				
D1680	S1680	698	UfcCfuGfuGfaAfAfGfgCfacuUfuUfcAfL96	AS1680	1790	uGfaAfaAfGfUfgCfcuuUfcAfcAfgGfasAfsu				

D1681	S1681	699	UfcCfuGfuGfaAfAfGfgCfaCfUfUfuUfcAfL96	AS1681	1791	uGfaAfaagUfgCfcuuUfcAfcAfgGfasAfsu				
D1682	S1682	700	CfcUfgUfgAfaAfGfGfcAfcuuUfuCfaUfL96	AS1682	1792	aUfgAfaAfAfGfuGfccuUfuCfaCfaGfgsAfsa				
D1683	S1683	701	CfcUfgUfgAfaAfGfGfcAfcUfUfUfuCfaUfL96	AS1683	1793	aUfgAfaaaGfuGfccuUfuCfaCfaGfgsAfsa				
D1684	S1684	702	CfuGfuGfaAfaGfGfCfaCfuuuUfcAfuUfL96	AS1684	1794	aAfuGfaAfAfAfgUfgccUfuUfcAfcAfgsGfsa				
D1685	S1685	703	CfuGfuGfaAfaGfGfCfaCfuUfUfUfcAfuUfL96	AS1685	1795	aAfuGfaaaAfgUfgccUfuUfcAfcAfgsGfsa				
D1686	S1686	704	UfgUfgAfaAfgGfCfAf	AS1686	1796	gAfaUfgAfAfAfaGfug				

			cUfuuuCfaUfuCfL96			cCfuUfuCfaCfasGfsg				
D1687	S1687	705	UfgUfgAfaAfgGfCfAfcUfuUfUfCfaUfuCfL96	AS1687	1797	gAfaUfgaaAfaGfugcCfuUfuCfaCfasGfsg				
D1688	S1688	706	GfuGfaAfaGfgCfAfCfuUfuucAfuUfcCfL96	AS1688	1798	gGfaAfuGfAfAfaAfgugCfcUfuUfcAfcsAfsg				
D1689	S1689	707	GfuGfaAfaGfgCfAfCfuUfuUfCfAfuUfcCfL96	AS1689	1799	gGfaAfugaAfaAfgugCfcUfuUfcAfcsAfsg				
D1690	S1690	708	UfgAfaAfgGfcAfCfUfuUfucaUfuCfcAfL96	AS1690	1800	uGfgAfaUfGfAfaAfaguGfcCfuUfuCfasCfsa				
D1691	S1691	709	UfgAfaAfgGfcAfCfUfuUfuCfAfUfuCfcAfL96	AS1691	1801	uGfgAfaugAfaAfaguGfcCfuUfuCfasCfsa				

D1692	S1692	710	GfaAfaGfgCfaCfUfUfuUfcauUfcCfaCfL96	AS1692	1802	gUfgGfaAfUfGfaAfaagUfgCfcUfuUfcsAfsc				
D1693	S1693	711	GfaAfaGfgCfaCfUfUfuUfcAfUfUfcCfaCfL96	AS1693	1803	gUfgGfaauGfaAfaagUfgCfcUfuUfcsAfsc				
D1694	S1694	712	AfaAfgGfcAfcUfUfUfuCfauuCfcAfcUfL96	AS1694	1804	aGfuGfgAfAfUfgAfaaaGfuGfcCfuUfusCfsa				
D1695	S1695	713	AfaAfgGfcAfcUfUfUfuCfaUfUfCfcAfcUfL96	AS1695	1805	aGfuGfgaaUfgAfaaaGfuGfcCfuUfusCfsa				
D1696	S1696	714	AfaGfgCfaCfuUfUfUfcAfuucCfaCfuUfL96	AS1696	1806	aAfgUfgGfAfAfuGfaaaAfgUfgCfcUfusUfsc				
D1697	S1697	715	AfaGfgCfaCfuUfUfUfcAfuUfCfCfaCfuUfL9	AS1697	1807	aAfgUfggaAfuGfaaaAfgUfgCfcUfusUfsc				

			6							
D1698	S1698	716	AfgGfcAfcUfuUfUfCfaUfuccAfcUfuUfL96	AS1698	1808	aAfaGfuGfGfAfaUfgaaAfaGfuGfcCfusUfsu				
D1699	S1699	717	AfgGfcAfcUfuUfUfCfaUfuCfCfAfcUfuUfL96	AS1699	1809	aAfaGfuggAfaUfgaaAfaGfuGfcCfusUfsu				
D1700	S1700	718	GfgCfaCfuUfuUfCfAfuUfccaCfuUfuAfL96	AS1700	1810	uAfaAfgUfGfGfaAfugaAfaAfgUfgCfcsUfsu				
D1701	S1701	719	GfgCfaCfuUfuUfCfAfuUfcCfAfCfuUfuAfL96	AS1701	1811	uAfaAfgugGfaAfugaAfaAfgUfgCfcsUfsu				
D1702	S1702	720	GfcAfcUfuUfuCfAfUfuCfcacUfuUfaAfL96	AS1702	1812	uUfaAfaGfUfGfgAfaugAfaAfaGfuGfcsCfsu				
D1703	S1703	721	GfcAfcUfuUfuCfAfUf	AS1703	1813	uUfaAfaguGfgAfaugA				

			uCfcAfCfUfuUfaAfL96			faAfaGfuGfcsCfsu				
D1704	S1704	722	CfaCfuUfuUfcAfUfUfcCfacuUfuAfaCfL96	AS1704	1814	gUfuAfaAfGfUfgGfaauGfaAfaAfgUfgsCfsc				
D1705	S1705	723	CfaCfuUfuUfcAfUfUfcCfaCfUfUfuAfaCfL96	AS1705	1815	gUfuAfaagUfgGfaauGfaAfaAfgUfgsCfsc				
D1706	S1706	724	AfcUfuUfuCfaUfUfCfcAfcuuUfaAfcUfL96	AS1706	1816	aGfuUfaAfAfGfuGfgaaUfgAfaAfaGfusGfsc				
D1707	S1707	725	AfcUfuUfuCfaUfUfCfcAfcUfUfUfaAfcUfL96	AS1707	1817	aGfuUfaaaGfuGfgaaUfgAfaAfaGfusGfsc				
D1708	S1708	726	CfuUfuUfcAfuUfCfCfaCfuuuAfaCfuUfL96	AS1708	1818	aAfgUfuAfAfAfgUfggaAfuGfaAfaAfgsUfsg				

D1709	S1709	727	CfuUfuUfcAfuUfCfCfaCfuUfUfAfaCfuUfL96	AS1709	1819	aAfgUfuaaAfgUfggaAfuGfaAfaAfgsUfsg				
D1710	S1710	728	UfuUfuCfaUfuCfCfAfcUfuuaAfcUfuGfL96	AS1710	1820	cAfaGfuUfAfAfaGfuggAfaUfgAfaAfasGfsu				
D1711	S1711	729	UfuUfuCfaUfuCfCfAfcUfuUfAfAfcUfuGfL96	AS1711	1821	cAfaGfuuaAfaGfuggAfaUfgAfaAfasGfsu				
D1712	S1712	730	UfuUfcAfuUfcCfAfCfuUfuaaCfuUfgAfL96	AS1712	1822	uCfaAfgUfUfAfaAfgugGfaAfuGfaAfasAfsg				
D1713	S1713	731	UfuUfcAfuUfcCfAfCfuUfuAfAfCfuUfgAfL96	AS1713	1823	uCfaAfguuAfaAfgugGfaAfuGfaAfasAfsg				
D1714	S1714	732	UfuCfaUfuCfcAfCfUf	AS1714	1824	aUfcAfaGfUfUfaAfag				

			uUfaacUfuGfaUfL96			uGfgAfaUfgAfasAfsa				
D1715	S1715	733	UfuCfaUfuCfcAfCfUfuUfaAfCfUfuGfaUfL96	AS1715	1825	aUfcAfaguUfaAfaguGfgAfaUfgAfasAfsa				
D1716	S1716	734	UfcAfuUfcCfaCfUfUfuAfacuUfgAfuUfL96	AS1716	1826	aAfuCfaAfGfUfuAfaagUfgGfaAfuGfasAfsa				
D1717	S1717	735	UfcAfuUfcCfaCfUfUfuAfaCfUfUfgAfuUfL96	AS1717	1827	aAfuCfaagUfuAfaagUfgGfaAfuGfasAfsa				
D1718	S1718	736	CfaUfuCfcAfcUfUfUfaAfcuuGfaUfuUfL96	AS1718	1828	aAfaUfcAfAfGfuUfaaaGfuGfgAfaUfgsAfsa				
D1719	S1719	737	CfaUfuCfcAfcUfUfUfaAfcUfUfGfaUfuUfL96	AS1719	1829	aAfaUfcaaGfuUfaaaGfuGfgAfaUfgsAfsa				

D1720	S1720	738	AfuUfcCfaCfuUfUfAfaCfuugAfuUfuUfL96	AS1720	1830	aAfaAfuCfAfAfgUfuaaAfgUfgGfaAfusGfsa				
D1721	S1721	739	AfuUfcCfaCfuUfUfAfaCfuUfGfAfuUfuUfL96	AS1721	1831	aAfaAfucaAfgUfuaaAfgUfgGfaAfusGfsa				
D1722	S1722	740	UfuCfcAfcUfuUfAfAfcUfugaUfuUfuUfL96	AS1722	1832	aAfaAfaUfCfAfaGfuuaAfaGfuGfgAfasUfsg				
D1723	S1723	741	UfuCfcAfcUfuUfAfAfcUfuGfAfUfuUfuUfL96	AS1723	1833	aAfaAfaucAfaGfuuaAfaGfuGfgAfasUfsg				
D1724	S1724	742	UfcCfaCfuUfuAfAfCfuUfgauUfuUfuUfL96	AS1724	1834	aAfaAfaAfUfCfaAfguuAfaAfgUfgGfasAfsu				
D1725	S1725	743	UfcCfaCfuUfuAfAfCfuUfgAfUfUfuUfuUfL9	AS1725	1835	aAfaAfaauCfaAfguuAfaAfgUfgGfasAfsu				

			6							
D1726	S1726	744	CfcAfcUfuUfaAfCfUfuGfauuUfuUfuAfL96	AS1726	1836	uAfaAfaAfAfUfcAfaguUfaAfaGfuGfgsAfsa				
D1727	S1727	745	CfcAfcUfuUfaAfCfUfuGfaUfUfUfuUfuAfL96	AS1727	1837	uAfaAfaaaUfcAfaguUfaAfaGfuGfgsAfsa				
D1728	S1728	746	CfaCfuUfuAfaCfUfUfgAfuuuUfuUfaAfL96	AS1728	1838	uUfaAfaAfAfAfuCfaagUfuAfaAfgUfgsGfsa				
D1729	S1729	747	CfaCfuUfuAfaCfUfUfgAfuUfUfUfuUfaAfL96	AS1729	1839	uUfaAfaaaAfuCfaagUfuAfaAfgUfgsGfsa				
D1730	S1730	748	AfcUfuUfaAfcUfUfGfaUfuuuUfuAfaAfL96	AS1730	1840	uUfuAfaAfAfAfaUfcaaGfuUfaAfaGfusGfsg				
D1731	S1731	749	AfcUfuUfaAfcUfUfGf	AS1731	1841	uUfuAfaaaAfaUfcaaG				

			aUfuUfUfUfuAfaAfL96			fuUfaAfaGfusGfsg				
D1732	S1732	750	CfuUfuAfaCfuUfGfAfuUfuuuUfaAfaUfL96	AS1732	1842	aUfuUfaAfAfAfaAfucaAfgUfuAfaAfgsUfsg				
D1733	S1733	751	CfuUfuAfaCfuUfGfAfuUfuUfUfUfaAfaUfL96	AS1733	1843	aUfuUfaaaAfaAfucaAfgUfuAfaAfgsUfsg				
D1734	S1734	752	UfuUfaAfcUfuGfAfUfuUfuuuAfaAfuUfL96	AS1734	1844	aAfuUfuAfAfAfaAfaucAfaGfuUfaAfasGfsu				
D1735	S1735	753	UfuUfaAfcUfuGfAfUfuUfuUfUfAfaAfuUfL96	AS1735	1845	aAfuUfuaaAfaAfaucAfaGfuUfaAfasGfsu				
D1736	S1736	754	UfuAfaCfuUfgAfUfUfuUfuuaAfaUfuCfL96	AS1736	1846	gAfaUfuUfAfAfaAfaauCfaAfgUfuAfasAfsg				

D1737	S1737	755	UfuAfaCfuUfgAfUfUfuUfuUfAfAfaUfuCfL96	AS1737	1847	gAfaUfuuaAfaAfaauCfaAfgUfuAfasAfsg				
D1738	S1738	756	UfaAfcUfuGfaUfUfUfuUfuaaAfuUfcCfL96	AS1738	1848	gGfaAfuUfUfAfaAfaaaUfcAfaGfuUfasAfsa				
D1739	S1739	757	UfaAfcUfuGfaUfUfUfuUfuAfAfAfuUfcCfL96	AS1739	1849	gGfaAfuuuAfaAfaaaUfcAfaGfuUfasAfsa				
D1740	S1740	758	AfaCfuUfgAfuUfUfUfuUfaaaUfuCfcCfL96	AS1740	1850	gGfgAfaUfUfUfaAfaaaAfuCfaAfgUfusAfsa				
D1741	S1741	759	AfaCfuUfgAfuUfUfUfuUfaAfAfUfuCfcCfL96	AS1741	1851	gGfgAfauuUfaAfaaaAfuCfaAfgUfusAfsa				
D1742	S1742	760	AfcUfuGfaUfuUfUfUf	AS1742	1852	aGfgGfaAfUfUfuAfaa				

			uAfaauUfcCfcUfL96			aAfaUfcAfaGfusUfsa				
D1743	S1743	761	AfcUfuGfaUfuUfUfUf uAfaAfUfUfcCfcUfL9 6	AS1743	1853	aGfgGfaauUfuAfaaaA faUfcAfaGfusUfsa				
D1744	S1744	762	CfuUfgAfuUfuUfUfUf aAfauuCfcCfuUfL96	AS1744	1854	aAfgGfgAfAfUfuUfaa aAfaAfuCfaAfgsUfsu				
D1745	S1745	763	CfuUfgAfuUfuUfUfUf aAfaUfUfCfcCfuUfL9 6	AS1745	1855	aAfgGfgaaUfuUfaaaA faAfuCfaAfgsUfsu				
D1746	S1746	764	UfuGfaUfuUfuUfUfAf aAfuucCfcUfuAfL96	AS1746	1856	uAfaGfgGfAfAfuUfua aAfaAfaUfcAfasGfsu				
D1747	S1747	765	UfuGfaUfuUfuUfUfAf aAfuUfCfCfcUfuAfL9 6	AS1747	1857	uAfaGfggaAfuUfuaaA faAfaUfcAfasGfsu				

D1748	S1748	766	UfgAfuUfuUfuUfAfAfaUfuccCfuUfaUfL96	AS1748	1858	aUfaAfgGfGfAfaUfuuaAfaAfaAfuCfasAfsg				
D1749	S1749	767	UfgAfuUfuUfuUfAfAfaUfuCfCfCfuUfaUfL96	AS1749	1859	aUfaAfgggAfaUfuuaAfaAfaAfuCfasAfsg				
D1750	S1750	768	GfaUfuUfuUfuAfAfAfuUfcccUfuAfuUfL96	AS1750	1860	aAfuAfaGfGfGfaAfuuuAfaAfaAfaUfcsAfsa				
D1751	S1751	769	GfaUfuUfuUfuAfAfAfuUfcCfCfUfuAfuUfL96	AS1751	1861	aAfuAfaggGfaAfuuuAfaAfaAfaUfcsAfsa				
D1752	S1752	770	AfuUfuUfuUfaAfAfUfuCfccuUfaUfuGfL96	AS1752	1862	cAfaUfaAfGfGfgAfauuUfaAfaAfaAfusCfsa				
D1753	S1753	771	AfuUfuUfuUfaAfAfUfuCfcCfUfUfaUfuGfL9	AS1753	1863	cAfaUfaagGfgAfauuUfaAfaAfaAfusCfsa				

			6							
D1754	S1754	772	UfuUfuUfuAfaAfUfUfcCfcuuAfuUfgUfL96	AS1754	1864	aCfaAfuAfAfGfgGfaauUfuAfaAfaAfasUfsc				
D1755	S1755	773	UfuUfuUfuAfaAfUfUfcCfcUfUfAfuUfgUfL96	AS1755	1865	aCfaAfuaaGfgGfaauUfuAfaAfaAfasUfsc				
D1756	S1756	774	UfuUfuUfaAfaUfUfCfcCfuuaUfuGfuCfL96	AS1756	1866	gAfcAfaUfAfAfgGfgaaUfuUfaAfaAfasAfsu				
D1757	S1757	775	UfuUfuUfaAfaUfUfCfcCfuUfAfUfuGfuCfL96	AS1757	1867	gAfcAfauaAfgGfgaaUfuUfaAfaAfasAfsu				
D1758	S1758	776	UfuUfuAfaAfuUfCfCfcUfuauUfgUfcCfL96	AS1758	1868	gGfaCfaAfUfAfaGfggaAfuUfuAfaAfasAfsa				
D1759	S1759	777	UfuUfuAfaAfuUfCfCf	AS1759	1869	gGfaCfaauAfaGfggaA				

			cUfuAfUfUfgUfcCfL96			fuUfuAfaAfasAfsa				
D1760	S1760	778	UfuUfaAfaUfuCfCfCfuUfauuGfuCfcCfL96	AS1760	1870	gGfgAfcAfAfUfaAfgggAfaUfuUfaAfasAfsa				
D1761	S1761	779	UfuUfaAfaUfuCfCfCfuUfaUfUfGfuCfcCfL96	AS1761	1871	gGfgAfcaaUfaAfgggAfaUfuUfaAfasAfsa				
D1762	S1762	780	UfuAfaAfuUfcCfCfUfuAfuugUfcCfcUfL96	AS1762	1872	aGfgGfaCfAfAfuAfaggGfaAfuUfuAfasAfsa				
D1763	S1763	781	UfuAfaAfuUfcCfCfUfuAfuUfGfUfcCfcUfL96	AS1763	1873	aGfgGfacaAfuAfaggGfaAfuUfuAfasAfsa				
D1764	S1764	782	UfaAfaUfuCfcCfUfUfaUfuguCfcCfuUfL96	AS1764	1874	aAfgGfgAfCfAfaUfaagGfgAfaUfuUfasAfsa				

D1765	S1765	783	UfaAfaUfuCfcCfUfUfaUfuGfUfCfcCfuUfL96	AS1765	1875	aAfgGfgacAfaUfaagGfgAfaUfuUfasAfsa				
D1766	S1766	784	AfaAfuUfcCfcUfUfAfuUfgucCfcUfuCfL96	AS1766	1876	gAfaGfgGfAfCfaAfuaaGfgGfaAfuUfusAfsa				
D1767	S1767	785	AfaAfuUfcCfcUfUfAfuUfgUfCfCfcUfuCfL96	AS1767	1877	gAfaGfggaCfaAfuaaGfgGfaAfuUfusAfsa				
D1768	S1768	786	AfaUfuCfcCfuUfAfUfuGfuccCfuUfcCfL96	AS1768	1878	gGfaAfgGfGfAfcAfauaAfgGfgAfaUfusUfsa				
D1769	S1769	787	AfaUfuCfcCfuUfAfUfuGfuCfCfCfuUfcCfL96	AS1769	1879	gGfaAfgggAfcAfauaAfgGfgAfaUfusUfsa				
D1770	S1770	788	AfuUfcCfcUfuAfUfUf	AS1770	1880	uGfgAfaGfGfGfaCfaa				

			gUfcccUfuCfcAfL96			uAfaGfgGfaAfusUfsu				
D1771	S1771	789	AfuUfcCfcUfuAfUfUf gUfcCfCfUfuCfcAfL9 6	AS1771	1881	uGfgAfaggGfaCfaauA faGfgGfaAfusUfsu				
D1772	S1772	790	UfuCfcCfuUfaUfUfGf uCfccuUfcCfaAfL96	AS1772	1882	uUfgGfaAfGfGfgAfca aUfaAfgGfgAfasUfsu				
D1773	S1773	791	UfuCfcCfuUfaUfUfGf uCfcCfUfUfcCfaAfL9 6	AS1773	1883	uUfgGfaagGfgAfcaaU faAfgGfgAfasUfsu				
D1774	S1774	792	UfcCfcUfuAfuUfGfUf cCfcuuCfcAfaAfL96	AS1774	1884	uUfuGfgAfAfGfgGfac aAfuAfaGfgGfasAfsu				
D1775	S1775	793	UfcCfcUfuAfuUfGfUf cCfcUfUfCfcAfaAfL9 6	AS1775	1885	uUfuGfgaaGfgGfacaA fuAfaGfgGfasAfsu				

D1776	S1776	794	CfcCfuUfaUfuGfUfCfcCfuucCfaAfaAfL96	AS1776	1886	uUfuUfgGfAfAfgGfgacAfaUfaAfgGfgsAfsa				
D1777	S1777	795	CfcCfuUfaUfuGfUfCfcCfuUfCfCfaAfaAfL96	AS1777	1887	uUfuUfggaAfgGfgacAfaUfaAfgGfgsAfsa				
D1778	S1778	796	CfcUfuAfuUfgUfCfCfcUfuccAfaAfaAfL96	AS1778	1888	uUfuUfuGfGfAfaGfggaCfaAfuAfaGfgsGfsa				
D1779	S1779	797	CfcUfuAfuUfgUfCfCfcUfuCfCfAfaAfaAfL96	AS1779	1889	uUfuUfuggAfaGfggaCfaAfuAfaGfgsGfsa				
D1780	S1780	798	CfuUfaUfuGfuCfCfCfuUfccaAfaAfaAfL96	AS1780	1890	uUfuUfuUfGfGfaAfgggAfcAfaUfaAfgsGfsg				
D1781	S1781	799	CfuUfaUfuGfuCfCfCfuUfcCfAfAfaAfaAfL9	AS1781	1891	uUfuUfuugGfaAfgggAfcAfaUfaAfgsGfsg				

			6							
D1782	S1782	800	UfuAfuUfgUfcCfCfUfuCfcaaAfaAfaAfL96	AS1782	1892	uUfuUfuUfUfGfgAfaggGfaCfaAfuAfasGfsg				
D1783	S1783	801	UfuAfuUfgUfcCfCfUfuCfcAfAfAfaAfaAfL96	AS1783	1893	uUfuUfuuuGfgAfaggGfaCfaAfuAfasGfsg				
D1784	S1784	802	UfaUfuGfuCfcCfUfUfcCfaaaAfaAfaAfL96	AS1784	1894	uUfuUfuUfUfUfgGfaagGfgAfcAfaUfasAfsg				
D1785	S1785	803	UfaUfuGfuCfcCfUfUfcCfaAfAfAfaAfaAfL96	AS1785	1895	uUfuUfuuuUfgGfaagGfgAfcAfaUfasAfsg				
D1786	S1786	804	AfuUfgUfcCfcUfUfCfcAfaaaAfaAfaGfL96	AS1786	1896	cUfuUfuUfUfUfuGfgaaGfgGfaCfaAfusAfsa				
D1787	S1787	805	AfuUfgUfcCfcUfUfCf	AS1787	1897	cUfuUfuuuUfuGfgaaG				

			cAfaAfAfAfaAfaGfL96			fgGfaCfaAfusAfsa				
D1788	S1788	806	UfuGfuCfcCfuUfCfCfaAfaaaAfaAfgAfL96	AS1788	1898	uCfuUfuUfUfUfuUfggaAfgGfgAfcAfasUfsa				
D1789	S1789	807	UfuGfuCfcCfuUfCfCfaAfaAfAfAfaAfgAfL96	AS1789	1899	uCfuUfuuuUfuUfggaAfgGfgAfcAfasUfsa				
D1790	S1790	808	UfgUfcCfcUfuCfCfCfAfaAfaaaAfaGfaGfL96	AS1790	1900	cUfcUfuUfUfUfuUfuggAfaGfgGfaCfasAfsu				
D1791	S1791	809	UfgUfcCfcUfuCfCfCfAfaAfaAfAfAfaGfaGfL96	AS1791	1901	cUfcUfuuuUfuUfuggAfaGfgGfaCfasAfsu				
D1792	S1792	810	GfuCfcCfuUfcCfAfAfaAfaaaAfgAfgAfL96	AS1792	1902	uCfuCfuUfUfUfuUfuugGfaAfgGfgAfcsAfsa				

D1793	S1793	811	GfuCfcCfuUfcCfAfAfaAfaAfAfAfgAfgAfL96	AS1793	1903	uCfuCfuuuUfuUfuugGfaAfgGfgAfcsAfsa				
D1794	S1794	812	UfcCfcUfuCfcAfAfAfaAfaaaGfaGfaAfL96	AS1794	1904	uUfcUfcUfUfUfuUfuuuGfgAfaGfgGfasCfsa				
D1795	S1795	813	UfcCfcUfuCfcAfAfAfaAfaAfAfGfaGfaAfL96	AS1795	1905	uUfcUfcuuUfuUfuuuGfgAfaGfgGfasCfsa				
D1796	S1796	814	CfcCfuUfcCfaAfAfAfaAfaagAfgAfaUfL96	AS1796	1906	aUfuCfuCfUfUfuUfuuuUfgGfaAfgGfgsAfsc				
D1797	S1797	815	CfcCfuUfcCfaAfAfAfaAfaAfGfAfgAfaUfL96	AS1797	1907	aUfuCfucuUfuUfuuuUfgGfaAfgGfgsAfsc				
D1798	S1798	816	CfcUfuCfcAfaAfAfAf	AS1798	1908	gAfuUfcUfCfUfuUfuu				

			aAfagaGfaAfuCfL96			uUfuGfgAfaGfgsGfsa				
D1799	S1799	817	CfcUfuCfcAfaAfAfAf aAfaGfAfGfaAfuCfL9 6	AS1799	1909	gAfuUfcucUfuUfuuuU fuGfgAfaGfgsGfsa				
D1800	S1800	818	CfuUfcCfaAfaAfAfAf aAfgagAfaUfcAfL96	AS1800	1910	uGfaUfuCfUfCfuUfuu uUfuUfgGfaAfgsGfsg				
D1801	S1801	819	CfuUfcCfaAfaAfAfAf aAfgAfGfAfaUfcAfL9 6	AS1801	1911	uGfaUfucuCfuUfuuuU fuUfgGfaAfgsGfsg				
D1802	S1802	820	UfuCfcAfaAfaAfAfAf aGfagaAfuCfaAfL96	AS1802	1912	uUfgAfuUfCfUfcUfuu uUfuUfuGfgAfasGfsg				
D1803	S1803	821	UfuCfcAfaAfaAfAfAf aGfaGfAfAfuCfaAfL9 6	AS1803	1913	uUfgAfuucUfcUfuuuU fuUfuGfgAfasGfsg				

D1804	S1804	822	UfcCfaAfaAfaAfAfAf gAfgaaUfcAfaAfL96	AS1804	1914	uUfuGfaUfUfCfuCfuu uUfuUfuUfgGfasAfsg				
D1805	S1805	823	UfcCfaAfaAfaAfAfAf gAfgAfAfUfcAfaAfL9 6	AS1805	1915	uUfuGfauuCfuCfuuuU fuUfuUfgGfasAfsg				
D1806	S1806	824	CfcAfaAfaAfaAfAfGf aGfaauCfaAfaAfL96	AS1806	1916	uUfuUfgAfUfUfcUfcu uUfuUfuUfuGfgsAfsa				
D1807	S1807	825	CfcAfaAfaAfaAfAfGf aGfaAfUfCfaAfaAfL9 6	AS1807	1917	uUfuUfgauUfcUfcuuU fuUfuUfuGfgsAfsa				
D1808	S1808	826	CfaAfaAfaAfaAfGfAf gAfaucAfaAfaUfL96	AS1808	1918	aUfuUfuGfAfUfuCfuc uUfuUfuUfuUfgsGfsa				
D1809	S1809	827	CfaAfaAfaAfaAfGfAf gAfaUfCfAfaAfaUfL9	AS1809	1919	aUfuUfugaUfuCfucuU fuUfuUfuUfgsGfsa				

			6							
D1810	S1810	828	AfaAfaAfaAfaGfAfGfaAfucaAfaAfuUfL96	AS1810	1920	aAfuUfuUfGfAfuUfcucUfuUfuUfuUfusGfsg				
D1811	S1811	829	AfaAfaAfaAfaGfAfGfaAfuCfAfAfaAfuUfL96	AS1811	1921	aAfuUfuugAfuUfcucUfuUfuUfuUfusGfsg				
D1812	S1812	830	AfaAfaAfaAfgAfGfAfaUfcaaAfaUfuUfL96	AS1812	1922	aAfaUfuUfUfGfaUfucuCfuUfuUfuUfusUfsg				
D1813	S1813	831	AfaAfaAfaAfgAfGfAfaUfcAfAfAfaUfuUfL96	AS1813	1923	aAfaUfuuuGfaUfucuCfuUfuUfuUfusUfsg				
D1814	S1814	832	AfaAfaAfaGfaGfAfAfuCfaaaAfuUfuUfL96	AS1814	1924	aAfaAfuUfUfUfgAfuucUfcUfuUfuUfusUfsu				
D1815	S1815	833	AfaAfaAfaGfaGfAfAf	AS1815	1925	aAfaAfuuuUfgAfuucU				

			uCfaAfAfAfuUfuUfL96			fcUfuUfuUfusUfsu				
D1816	S1816	834	AfaAfaAfgAfgAfAfUfcAfaaaUfuUfuAfL96	AS1816	1926	uAfaAfaUfUfUfuGfauuCfuCfuUfuUfusUfsu				
D1817	S1817	835	AfaAfaAfgAfgAfAfUfcAfaAfAfUfuUfuAfL96	AS1817	1927	uAfaAfauuUfuGfauuCfuCfuUfuUfusUfsu				
D1818	S1818	836	AfaAfaGfaGfaAfUfCfaAfaauUfuUfaCfL96	AS1818	1928	gUfaAfaAfUfUfuUfgauUfcUfcUfuUfusUfsu				
D1819	S1819	837	AfaAfaGfaGfaAfUfCfaAfaAfUfUfuUfaCfL96	AS1819	1929	gUfaAfaauUfuUfgauUfcUfcUfuUfusUfsu				
D1820	S1820	838	AfaAfgAfgAfaUfCfAfaAfauuUfuAfcAfL96	AS1820	1930	uGfuAfaAfAfUfuUfugaUfuCfuCfuUfusUfsu				

D1821	S1821	839	AfaAfgAfgAfaUfCfAfaAfaUfUfUfuAfcAfL96	AS1821	1931	uGfuAfaaaUfuUfugaUfuCfuCfuUfusUfsu				
D1822	S1822	840	AfaGfaGfaAfuCfAfAfaAfuuuUfaCfaAfL96	AS1822	1932	uUfgUfaAfAfAfuUfuugAfuUfcUfcUfusUfsu				
D1823	S1823	841	AfaGfaGfaAfuCfAfAfaAfuUfUfUfaCfaAfL96	AS1823	1933	uUfgUfaaaAfuUfuugAfuUfcUfcUfusUfsu				
D1824	S1824	842	AfgAfgAfaUfcAfAfAfaUfuuuAfcAfaAfL96	AS1824	1934	uUfuGfuAfAfAfaUfuuuGfaUfuCfuCfusUfsu				
D1825	S1825	843	AfgAfgAfaUfcAfAfAfaUfuUfUfAfcAfaAfL96	AS1825	1935	uUfuGfuaaAfaUfuuuGfaUfuCfuCfusUfsu				
D1826	S1826	844	GfaGfaAfuCfaAfAfAf	AS1826	1936	cUfuUfgUfAfAfaAfuu				

			uUfuuaCfaAfaGfL96			uUfgAfuUfcUfcsUfsu				
D1827	S1827	845	GfaGfaAfuCfaAfAfAf uUfuUfAfCfaAfaGfL9 6	AS1827	1937	cUfuUfguaAfaAfuuuU fgAfuUfcUfcsUfsu				
D1828	S1828	846	AfgAfaUfcAfaAfAfUf uUfuacAfaAfgAfL96	AS1828	1938	uCfuUfuGfUfAfaAfau uUfuGfaUfuCfusCfsu				
D1829	S1829	847	AfgAfaUfcAfaAfAfUf uUfuAfCfAfaAfgAfL9 6	AS1829	1939	uCfuUfuguAfaAfauuU fuGfaUfuCfusCfsu				
D1830	S1830	848	GfaAfuCfaAfaAfUfUf uUfacaAfaGfaAfL96	AS1830	1940	uUfcUfuUfGfUfaAfaa uUfuUfgAfuUfcsUfsc				
D1831	S1831	849	GfaAfuCfaAfaAfUfUf uUfaCfAfAfaGfaAfL9 6	AS1831	1941	uUfcUfuugUfaAfaauU fuUfgAfuUfcsUfsc				

D1832	S1832	850	AfaUfcAfaAfaUfUfUfuAfcaaAfgAfaUfL96	AS1832	1942	aUfuCfuUfUfGfuAfaaaUfuUfuGfaUfusCfsu				
D1833	S1833	851	AfaUfcAfaAfaUfUfUfuAfcAfAfAfgAfaUfL96	AS1833	1943	aUfuCfuuuGfuAfaaaUfuUfuGfaUfusCfsu				
D1834	S1834	852	AfuCfaAfaAfuUfUfUfaCfaaaGfaAfuCfL96	AS1834	1944	gAfuUfcUfUfUfgUfaaaAfuUfuUfgAfusUfsc				
D1835	S1835	853	AfuCfaAfaAfuUfUfUfaCfaAfAfGfaAfuCfL96	AS1835	1945	gAfuUfcuuUfgUfaaaAfuUfuUfgAfusUfsc				
D1836	S1836	854	UfcAfaAfaUfuUfUfAfcAfaagAfaUfcAfL96	AS1836	1946	uGfaUfuCfUfUfuGfuaaAfaUfuUfuGfasUfsu				
D1837	S1837	855	UfcAfaAfaUfuUfUfAfcAfaAfGfAfaUfcAfL9	AS1837	1947	uGfaUfucuUfuGfuaaAfaUfuUfuGfasUfsu				

			6							
D1838	S1838	856	CfaAfaAfuUfuUfAfCfaAfagaAfuCfaAfL96	AS1838	1948	uUfgAfuUfCfUfuUfguaAfaAfuUfuUfgsAfsu				
D1839	S1839	857	CfaAfaAfuUfuUfAfCfaAfaGfAfAfuCfaAfL96	AS1839	1949	uUfgAfuucUfuUfguaAfaAfuUfuUfgsAfsu				
D1840	S1840	858	AfaAfaUfuUfuAfCfAfaAfgaaUfcAfaAfL96	AS1840	1950	uUfuGfaUfUfCfuUfguuAfaAfaUfuUfusGfsa				
D1841	S1841	859	AfaAfaUfuUfuAfCfAfaAfgAfAfUfcAfaAfL96	AS1841	1951	uUfuGfauuCfuUfuguAfaAfaUfuUfusGfsa				
D1842	S1842	860	AfaAfuUfuUfaCfAfAfaGfaauCfaAfaGfL96	AS1842	1952	cUfuUfgAfUfUfcUfuugUfaAfaAfuUfusUfsg				
D1843	S1843	861	AfaAfuUfuUfaCfAfAf	AS1843	1953	cUfuUfgauUfcUfuugU				

			aGfaAfUfCfaAfaGfL96			faAfaAfuUfusUfsg				
D1844	S1844	862	AfaUfuUfuAfcAfAfAfgAfaucAfaAfgGfL96	AS1844	1954	cCfuUfuGfAfUfuCfuuuGfuAfaAfaUfusUfsu				
D1845	S1845	863	AfaUfuUfuAfcAfAfAfgAfaUfCfAfaAfgGfL96	AS1845	1955	cCfuUfugaUfuCfuuuGfuAfaAfaUfusUfsu				
D1846	S1846	864	AfuUfuUfaCfaAfAfGfaAfucaAfaGfgAfL96	AS1846	1956	uCfcUfuUfGfAfuUfcuuUfgUfaAfaAfusUfsu				
D1847	S1847	865	AfuUfuUfaCfaAfAfGfaAfuCfAfAfaGfgAfL96	AS1847	1957	uCfcUfuugAfuUfcuuUfgUfaAfaAfusUfsu				
D1848	S1848	866	UfuUfuAfcAfaAfGfAfaUfcaaAfgGfaAfL96	AS1848	1958	uUfcCfuUfUfGfaUfcuuUfuGfuAfaAfasUfsu				

D1849	S1849	867	UfuUfuAfcAfaAfGfAfaUfcAfAfAfgGfaAfL96	AS1849	1959	uUfcCfuuuGfaUfucuUfuGfuAfaAfasUfsu				
D1850	S1850	868	UfuUfaCfaAfaGfAfAfuCfaaaGfgAfaUfL96	AS1850	1960	aUfuCfcUfUfUfgAfuucUfuUfgUfaAfasAfsu				
D1851	S1851	869	UfuUfaCfaAfaGfAfAfuCfaAfAfGfgAfaUfL96	AS1851	1961	aUfuCfcuuUfgAfuucUfuUfgUfaAfasAfsu				
D1852	S1852	870	UfuAfcAfaAfgAfAfUfcAfaagGfaAfuUfL96	AS1852	1962	aAfuUfcCfUfUfuGfauuCfuUfuGfuAfasAfsa				
D1853	S1853	871	UfuAfcAfaAfgAfAfUfcAfaAfGfGfaAfuUfL96	AS1853	1963	aAfuUfccuUfuGfauuCfuUfuGfuAfasAfsa				
D1854	S1854	872	UfaCfaAfaGfaAfUfCf	AS1854	1964	gAfaUfuCfCfUfuUfga				

			aAfaggAfaUfuCfL96			uUfcUfuUfgUfasAfsa				
D1855	S1855	873	UfaCfaAfaGfaAfUfCfaAfaGfGfAfaUfuCfL96	AS1855	1965	gAfaUfuccUfuUfgauUfcUfuUfgUfasAfsa				
D1856	S1856	874	AfcAfaAfgAfaUfCfAfaAfggaAfuUfcUfL96	AS1856	1966	aGfaAfuUfCfCfuUfugaUfuCfuUfuGfusAfsa				
D1857	S1857	875	AfcAfaAfgAfaUfCfAfaAfgGfAfAfuUfcUfL96	AS1857	1967	aGfaAfuucCfuUfugaUfuCfuUfuGfusAfsa				
D1858	S1858	876	CfaAfaGfaAfuCfAfAfaGfgaaUfuCfuAfL96	AS1858	1968	uAfgAfaUfUfCfcUfuugAfuUfcUfuUfgsUfsa				
D1859	S1859	877	CfaAfaGfaAfuCfAfAfaGfgAfAfUfuCfuAfL96	AS1859	1969	uAfgAfauuCfcUfuugAfuUfcUfuUfgsUfsa				

D1860	S1860	878	AfaAfgAfaUfcAfAfAfgGfaauUfcUfaGfL96	AS1860	1970	cUfaGfaAfUfUfcCfuuuGfaUfuCfuUfusGfsu				
D1861	S1861	879	AfaAfgAfaUfcAfAfAfgGfaAfUfUfcUfaGfL96	AS1861	1971	cUfaGfaauUfcCfuuuGfaUfuCfuUfusGfsu				
D1862	S1862	880	AfaGfaAfuCfaAfAfGfgAfauuCfuAfgAfL96	AS1862	1972	uCfuAfgAfAfUfuCfcuuUfgAfuUfcUfusUfsg				
D1863	S1863	881	AfaGfaAfuCfaAfAfGfgAfaUfUfCfuAfgAfL96	AS1863	1973	uCfuAfgaaUfuCfcuuUfgAfuUfcUfusUfsg				
D1864	S1864	882	AfgAfaUfcAfaAfGfGfaAfuucUfaGfaAfL96	AS1864	1974	uUfcUfaGfAfAfuUfccuUfuGfaUfuCfusUfsu				
D1865	S1865	883	AfgAfaUfcAfaAfGfGfaAfuUfCfUfaGfaAfL9	AS1865	1975	uUfcUfagaAfuUfccuUfuGfaUfuCfusUfsu				

			6							
D1866	S1866	884	GfaAfuCfaAfaGfGfAfaUfucuAfgAfaAfL96	AS1866	1976	uUfuCfuAfGfAfaUfucCUfuUfgAfuUfcsUfsu				
D1867	S1867	885	GfaAfuCfaAfaGfGfAfaUfuCfUfAfgAfaAfL96	AS1867	1977	uUfuCfuagAfaUfuccUfuUfgAfuUfcsUfsu				
D1868	S1868	886	AfaUfcAfaAfgGfAfAfuUfcuaGfaAfaGfL96	AS1868	1978	cUfuUfcUfAfGfaAfuucCfuUfuGfaUfusCfsu				
D1869	S1869	887	AfaUfcAfaAfgGfAfAfuUfcUfAfGfaAfaGfL96	AS1869	1979	cUfuUfcuaGfaAfuucCfuUfuGfaUfusCfsu				
D1870	S1870	888	AfuCfaAfaGfgAfAfUfuCfuagAfaAfgUfL96	AS1870	1980	aCfuUfuCfUfAfgAfauuCfcUfuUfgAfusUfsc				
D1871	S1871	889	AfuCfaAfaGfgAfAfUf	AS1871	1981	aCfuUfucuAfgAfauuC				

			uCfuAfGfAfaAfgUfL96			fcUfuUfgAfusUfsc				
D1872	S1872	890	UfcAfaAfgGfaAfUfUfcUfagaAfaGfuAfL96	AS1872	1982	uAfcUfuUfCfUfaGfaauUfcCfuUfuGfasUfsu				
D1873	S1873	891	UfcAfaAfgGfaAfUfUfcUfaGfAfAfaGfuAfL96	AS1873	1983	uAfcUfuucUfaGfaauUfcCfuUfuGfasUfsu				
D1874	S1874	892	CfaAfaGfgAfaUfUfCfuAfgaaAfgUfaUfL96	AS1874	1984	aUfaCfuUfUfCfuAfgaaUfuCfcUfuUfgsAfsu				
D1875	S1875	893	CfaAfaGfgAfaUfUfCfuAfgAfAfAfgUfaUfL96	AS1875	1985	aUfaCfuuuCfuAfgaaUfuCfcUfuUfgsAfsu				
D1876	S1876	894	AfaAfgGfaAfuUfCfUfaGfaaaGfuAfuCfL96	AS1876	1986	gAfuAfcUfUfUfcUfagaAfuUfcCfuUfusGfsa				

D1877	S1877	895	AfaAfgGfaAfuUfCfUfaGfaAfAfGfuAfuCfL96	AS1877	1987	gAfuAfcuuUfcUfagaAfuUfcCfuUfusGfsa				
D1878	S1878	896	AfaGfgAfaUfuCfUfAfgAfaagUfaUfcUfL96	AS1878	1988	aGfaUfaCfUfUfuCfuagAfaUfuCfcUfusUfsg				
D1879	S1879	897	AfaGfgAfaUfuCfUfAfgAfaAfGfUfaUfcUfL96	AS1879	1989	aGfaUfacuUfuCfuagAfaUfuCfcUfusUfsg				
D1880	S1880	898	AfgGfaAfuUfcUfAfGfaAfaguAfuCfuGfL96	AS1880	1990	cAfgAfuAfCfUfuUfcuaGfaAfuUfcCfusUfsu				
D1881	S1881	899	AfgGfaAfuUfcUfAfGfaAfaGfUfAfuCfuGfL96	AS1881	1991	cAfgAfuacUfuUfcuaGfaAfuUfcCfusUfsu				
D1882	S1882	900	GfgAfaUfuCfuAfGfAf	AS1882	1992	cCfaGfaUfAfCfuUfuc				

			aAfguaUfcUfgGfL96			uAfgAfaUfuCfcsUfsu				
D1883	S1883	901	GfgAfaUfuCfuAfGfAfaAfgUfAfUfcUfgGfL96	AS1883	1993	cCfaGfauaCfuUfucuAfgAfaUfuCfcsUfsu				
D1884	S1884	902	GfaAfuUfcUfaGfAfAfaGfuauCfuGfgGfL96	AS1884	1994	cCfcAfgAfUfAfcUfuucUfaGfaAfuUfcsCfsu				
D1885	S1885	903	GfaAfuUfcUfaGfAfAfaGfuAfUfCfuGfgGfL96	AS1885	1995	cCfcAfgauAfcUfuucUfaGfaAfuUfcsCfsu				
D1886	S1886	904	AfaUfuCfuAfgAfAfAfgUfaucUfgGfgCfL96	AS1886	1996	gCfcCfaGfAfUfaCfuuuCfuAfgAfaUfusCfsc				
D1887	S1887	905	AfaUfuCfuAfgAfAfAfgUfaUfCfUfgGfgCfL96	AS1887	1997	gCfcCfagaUfaCfuuuCfuAfgAfaUfusCfsc				

D1888	S1888	906	AfuUfcUfaGfaAfAfGfuAfucuGfgGfcAfL96	AS1888	1998	uGfcCfcAfGfAfuAfcuuUfcUfaGfaAfusUfsc				
D1889	S1889	907	AfuUfcUfaGfaAfAfGfuAfuCfUfGfgGfcAfL96	AS1889	1999	uGfcCfcagAfuAfcuuUfcUfaGfaAfusUfsc				
D1890	S1890	908	UfuCfuAfgAfaAfGfUfaUfcugGfgCfaGfL96	AS1890	2000	cUfgCfcCfAfGfaUfacuUfuCfuAfgAfasUfsu				
D1891	S1891	909	UfuCfuAfgAfaAfGfUfaUfcUfGfGfgCfaGfL96	AS1891	2001	cUfgCfccaGfaUfacuUfuCfuAfgAfasUfsu				
D1892	S1892	910	UfcUfaGfaAfaGfUfAfuCfuggGfcAfgAfL96	AS1892	2002	uCfuGfcCfCfAfgAfuacUfuUfcUfaGfasAfsu				
D1893	S1893	911	UfcUfaGfaAfaGfUfAfuCfuGfGfGfcAfgAfL9	AS1893	2003	uCfuGfcccAfgAfuacUfuUfcUfaGfasAfsu				

			6							
D1894	S1894	912	CfuAfgAfaAfgUfAfUfcUfgggCfaGfaAfL96	AS1894	2004	uUfcUfgCfCfCfaGfauaCfuUfuCfuAfgsAfsa				
D1895	S1895	913	CfuAfgAfaAfgUfAfUfcUfgGfGfCfaGfaAfL96	AS1895	2005	uUfcUfgccCfaGfauaCfuUfuCfuAfgsAfsa				
D1896	S1896	914	UfaGfaAfaGfuAfUfCfuGfggcAfgAfaCfL96	AS1896	2006	gUfuCfuGfCfCfcAfgauAfcUfuUfcUfasGfsa				
D1897	S1897	915	UfaGfaAfaGfuAfUfCfuGfgGfCfAfgAfaCfL96	AS1897	2007	gUfuCfugcCfcAfgauAfcUfuUfcUfasGfsa				
D1898	S1898	916	AfgAfaAfgUfaUfCfUfgGfgcaGfaAfcGfL96	AS1898	2008	cGfuUfcUfGfCfcCfagaUfaCfuUfuCfusAfsg				
D1899	S1899	917	AfgAfaAfgUfaUfCfUf	AS1899	2009	cGfuUfcugCfcCfagaU				

			gGfgCfAfGfaAfcGfL96			faCfuUfuCfusAfsg				
D1900	S1900	918	GfaAfaGfuAfuCfUfGfgGfcagAfaCfgCfL96	AS1900	2010	gCfgUfuCfUfGfcCfcagAfuAfcUfuUfcsUfsa				
D1901	S1901	919	GfaAfaGfuAfuCfUfGfgGfcAfGfAfaCfgCfL96	AS1901	2011	gCfgUfucuGfcCfcagAfuAfcUfuUfcsUfsa				
D1902	S1902	920	AfaAfgUfaUfcUfGfGfgCfagaAfcGfcUfL96	AS1902	2012	aGfcGfuUfCfUfgCfccaGfaUfaCfuUfusCfsu				
D1903	S1903	921	AfaAfgUfaUfcUfGfGfgCfaGfAfAfcGfcUfL96	AS1903	2013	aGfcGfuucUfgCfccaGfaUfaCfuUfusCfsu				
D1904	S1904	922	AfaGfuAfuCfuGfGfGfgcAfgaaCfgCfuAfL96	AS1904	2014	uAfgCfgUfUfCfuGfcccAfgAfuAfcUfusUfsc				

D1905	S1905	923	AfaGfuAfuCfuGfGfGf cAfgAfAfCfgCfuAfL9 6	AS1905	2015	uAfgCfguuCfuGfcccA fgAfuAfcUfusUfsc				
D1906	S1906	924	AfgUfaUfcUfgGfGfCf aGfaacGfcUfaGfL96	AS1906	2016	cUfaGfcGfUfUfcUfgc cCfaGfaUfaCfusUfsu				
D1907	S1907	925	AfgUfaUfcUfgGfGfCf aGfaAfCfGfcUfaGfL9 6	AS1907	2017	cUfaGfcguUfcUfgccC faGfaUfaCfusUfsu				
D1908	S1908	926	GfuAfuCfuGfgGfCfAf gAfacgCfuAfgGfL96	AS1908	2018	cCfuAfgCfGfUfuCfug cCfcAfgAfuAfcsUfsu				
D1909	S1909	927	GfuAfuCfuGfgGfCfAf gAfaCfGfCfuAfgGfL9 6	AS1909	2019	cCfuAfgcgUfuCfugcC fcAfgAfuAfcsUfsu				
D1910	S1910	928	UfaUfcUfgGfgCfAfGf	AS1910	2020	uCfcUfaGfCfGfuUfcu				

			aAfcgcUfaGfgAfL96			gCfcCfaGfaUfasCfsu				
D1911	S1911	929	UfaUfcUfgGfgCfAfGfaAfcGfCfUfaGfgAfL96	AS1911	2021	uCfcUfagcGfuUfcugCfcCfaGfaUfasCfsu				
D1912	S1912	930	AfuCfuGfgGfcAfGfAfaCfgcuAfgGfaGfL96	AS1912	2022	cUfcCfuAfGfCfgUfucuGfcCfcAfgAfusAfsc				
D1913	S1913	931	AfuCfuGfgGfcAfGfAfaCfgCfUfAfgGfaGfL96	AS1913	2023	cUfcCfuagCfgUfucuGfcCfcAfgAfusAfsc				
D1914	S1914	932	UfcUfgGfgCfaGfAfAfcGfcuaGfgAfgAfL96	AS1914	2024	uCfuCfcUfAfGfcGfuucUfgCfcCfaGfasUfsa				
D1915	S1915	933	UfcUfgGfgCfaGfAfAfcGfcUfAfGfgAfgAfL96	AS1915	2025	uCfuCfcuaGfcGfuucUfgCfcCfaGfasUfsa				

D1916	S1916	934	CfuGfgGfcAfgAfAfCfgCfuagGfaGfaGfL96	AS1916	2026	cUfcUfcCfUfAfgCfguuCfuGfcCfcAfgsAfsu				
D1917	S1917	935	CfuGfgGfcAfgAfAfCfgCfuAfGfGfaGfaGfL96	AS1917	2027	cUfcUfccuAfgCfguuCfuGfcCfcAfgsAfsu				
D1918	S1918	936	UfgGfgCfaGfaAfCfGfcUfaggAfgAfgAfL96	AS1918	2028	uCfuCfuCfCfUfaGfcguUfcUfgCfcCfasGfsa				
D1919	S1919	937	UfgGfgCfaGfaAfCfGfcUfaGfGfAfgAfgAfL96	AS1919	2029	uCfuCfuccUfaGfcguUfcUfgCfcCfasGfsa				
D1920	S1920	938	GfgGfcAfgAfaCfGfCfuAfggaGfaGfaUfL96	AS1920	2030	aUfcUfcUfCfCfuAfgcgUfuCfuGfcCfcsAfsg				
D1921	S1921	939	GfgGfcAfgAfaCfGfCfuAfgGfAfGfaGfaUfL96	AS1921	2031	aUfcUfcucCfuAfgcgUfuCfuGfcCfcsAfsg				

			6							
D1922	S1922	940	GfgCfaGfaAfcGfCfUfaGfgagAfgAfuCfL96	AS1922	2032	gAfuCfuCfUfCfcUfagcGfuUfcUfgCfcsCfsa				
D1923	S1923	941	GfgCfaGfaAfcGfCfUfaGfgAfGfAfgAfuCfL96	AS1923	2033	gAfuCfucuCfcUfagcGfuUfcUfgCfcsCfsa				
D1924	S1924	942	GfcAfgAfaCfgCfUfAfgGfagaGfaUfcCfL96	AS1924	2034	gGfaUfcUfCfUfcCfuagCfgUfuCfuGfcsCfsc				
D1925	S1925	943	GfcAfgAfaCfgCfUfAfgGfaGfAfGfaUfcCfL96	AS1925	2035	gGfaUfcucUfcCfuagCfgUfuCfuGfcsCfsc				
D1926	S1926	944	CfaGfaAfcGfcUfAfGfgAfgagAfuCfcAfL96	AS1926	2036	uGfgAfuCfUfCfuCfcuaGfcGfuUfcUfgsCfsc				
D1927	S1927	945	CfaGfaAfcGfcUfAfGf	AS1927	2037	uGfgAfucuCfuCfcuaG				

			gAfgAfGfAfuCfcAfL96			fcGfuUfcUfgsCfsc				
D1928	S1928	946	AfgAfaCfgCfuAfGfGfaGfagaUfcCfaAfL96	AS1928	2038	uUfgGfaUfCfUfcUfccuAfgCfgUfuCfusGfsc				
D1929	S1929	947	AfgAfaCfgCfuAfGfGfaGfaGfAfUfcCfaAfL96	AS1929	2039	uUfgGfaucUfcUfccuAfgCfgUfuCfusGfsc				
D1930	S1930	948	GfaAfcGfcUfaGfGfAfgAfgauCfcAfaAfL96	AS1930	2040	uUfuGfgAfUfCfuCfuccUfaGfcGfuUfcsUfsg				
D1931	S1931	949	GfaAfcGfcUfaGfGfAfgAfgAfUfCfcAfaAfL96	AS1931	2041	uUfuGfgauCfuCfuccUfaGfcGfuUfcsUfsg				
D1932	S1932	950	AfaCfgCfuAfgGfAfGfaGfaucCfaAfaUfL96	AS1932	2042	aUfuUfgGfAfUfcUfcucCfuAfgCfgUfusCfsu				

D1933	S1933	951	AfaCfgCfuAfgGfAfGfaGfaUfCfCfaAfaUfL96	AS1933	2043	aUfuUfggaUfcUfcucCfuAfgCfgUfusCfsu				
D1934	S1934	952	AfcGfcUfaGfgAfGfAfgAfuccAfaAfuUfL96	AS1934	2044	aAfuUfuGfGfAfuCfucuCfcUfaGfcGfusUfsc				
D1935	S1935	953	AfcGfcUfaGfgAfGfAfgAfuCfCfAfaAfuUfL96	AS1935	2045	aAfuUfuggAfuCfucuCfcUfaGfcGfusUfsc				
D1936	S1936	954	CfgCfuAfgGfaGfAfGfaUfccaAfaUfuUfL96	AS1936	2046	aAfaUfuUfGfGfaUfcucUfcCfuAfgCfgsUfsu				
D1937	S1937	955	CfgCfuAfgGfaGfAfGfaUfcCfAfAfaUfuUfL96	AS1937	2047	aAfaUfuugGfaUfcucUfcCfuAfgCfgsUfsu				
D1938	S1938	956	GfcUfaGfgAfgAfGfAf	AS1938	2048	gAfaAfuUfUfGfgAfuc				

			uCfcaaAfuUfuCfL96			uCfuCfcUfaGfcsGfsu				
D1939	S1939	957	GfcUfaGfgAfgAfGfAfuCfcAfAfAfuUfuCfL96	AS1939	2049	gAfaAfuuuGfgAfucuCfuCfcUfaGfcsGfsu				
D1940	S1940	958	CfuAfgGfaGfaGfAfUfcCfaaaUfuUfcCfL96	AS1940	2050	gGfaAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfgsCfsg				
D1941	S1941	959	CfuAfgGfaGfaGfAfUfcCfaAfAfUfuUfcCfL96	AS1941	2051	gGfaAfauuUfgGfaucUfcUfcCfuAfgsCfsg				
D1942	S1942	960	UfaGfgAfgAfgAfUfCfcAfaauUfuCfcAfL96	AS1942	2052	uGfgAfaAfUfUfuGfgauCfuCfuCfcUfasGfsc				
D1943	S1943	961	UfaGfgAfgAfgAfUfCfcAfaAfUfUfuCfcAfL96	AS1943	2053	uGfgAfaauUfuGfgauCfuCfuCfcUfasGfsc				

D1944	S1944	962	AfgGfaGfaGfaUfCfCfaAfauuUfcCfaUfL96	AS1944	2054	aUfgGfaAfAfUfuUfggaUfcUfcUfcCfusAfsg				
D1945	S1945	963	AfgGfaGfaGfaUfCfCfaAfaUfUfUfcCfaUfL96	AS1945	2055	aUfgGfaaaUfuUfggaUfcUfcUfcCfusAfsg				
D1946	S1946	964	GfgAfgAfgAfuCfCfAfaAfuuuCfcAfuUfL96	AS1946	2056	aAfuGfgAfAfAfuUfuggAfuCfuCfuCfcsUfsa				
D1947	S1947	965	GfgAfgAfgAfuCfCfAfaAfuUfUfCfcAfuUfL96	AS1947	2057	aAfuGfgaaAfuUfuggAfuCfuCfuCfcsUfsa				
D1948	S1948	966	GfaGfaGfaUfcCfAfAfaUfuucCfaUfuGfL96	AS1948	2058	cAfaUfgGfAfAfaUfuugGfaUfcUfcUfcsCfsu				
D1949	S1949	967	GfaGfaGfaUfcCfAfAfaUfuUfCfCfaUfuGfL9	AS1949	2059	cAfaUfggaAfaUfuugGfaUfcUfcUfcsCfsu				

			6							
D1950	S1950	968	AfgAfgAfuCfcAfAfAfuUfuccAfuUfgUfL96	AS1950	2060	aCfaAfuGfGfAfaAfuuuGfgAfuCfuCfusCfsc				
D1951	S1951	969	AfgAfgAfuCfcAfAfAfuUfuCfCfAfuUfgUfL96	AS1951	2061	aCfaAfuggAfaAfuuuGfgAfuCfuCfusCfsc				
D1952	S1952	970	GfaGfaUfcCfaAfAfUfuUfccaUfuGfuCfL96	AS1952	2062	gAfcAfaUfGfGfaAfauuUfgGfaUfcUfcsUfsc				
D1953	S1953	971	GfaGfaUfcCfaAfAfUfuUfcCfAfUfuGfuCfL96	AS1953	2063	gAfcAfaugGfaAfauuUfgGfaUfcUfcsUfsc				
D1954	S1954	972	AfgAfuCfcAfaAfUfUfuCfcauUfgUfcUfL96	AS1954	2064	aGfaCfaAfUfGfgAfaauUfuGfgAfuCfusCfsu				
D1955	S1955	973	AfgAfuCfcAfaAfUfUf	AS1955	2065	aGfaCfaauGfgAfaauU				

			uCfcAfUfUfgUfcUfL96			fuGfgAfuCfusCfsu				
D1956	S1956	974	GfaUfcCfaAfaUfUfUfcCfauuGfuCfuUfL96	AS1956	2066	aAfgAfcAfAfUfgGfaaaUfuUfgGfaUfcsUfsc				
D1957	S1957	975	GfaUfcCfaAfaUfUfUfcCfaUfUfGfuCfuUfL96	AS1957	2067	aAfgAfcaaUfgGfaaaUfuUfgGfaUfcsUfsc				
D1958	S1958	976	AfuCfcAfaAfuUfUfCfcAfuugUfcUfuGfL96	AS1958	2068	cAfaGfaCfAfAfuGfgaaAfuUfuGfgAfusCfsu				
D1959	S1959	977	AfuCfcAfaAfuUfUfCfcAfuUfGfUfcUfuGfL96	AS1959	2069	cAfaGfacaAfuGfgaaAfuUfuGfgAfusCfsu				
D1960	S1960	978	UfcCfaAfaUfuUfCfCfaUfuguCfuUfgCfL96	AS1960	2070	gCfaAfgAfCfAfaUfggaAfaUfuUfgGfasUfsc				

D1961	S1961	979	UfcCfaAfaUfuUfCfCfaUfuGfUfCfuUfgCfL96	AS1961	2071	gCfaAfgacAfaUfggaAfaUfuUfgGfasUfsc				
D1962	S1962	980	CfcAfaAfuUfuCfCfAfuUfgucUfuGfcAfL96	AS1962	2072	uGfcAfaGfAfCfaAfuggAfaAfuUfuGfgsAfsu				
D1963	S1963	981	CfcAfaAfuUfuCfCfAfuUfgUfCfUfuGfcAfL96	AS1963	2073	uGfcAfagaCfaAfuggAfaAfuUfuGfgsAfsu				
D1964	S1964	982	CfaAfaUfuUfcCfAfUfuGfucuUfgCfaAfL96	AS1964	2074	uUfgCfaAfGfAfcAfauGfaAfaUfuUfgsGfsa				
D1965	S1965	983	CfaAfaUfuUfcCfAfUfuGfuCfUfUfgCfaAfL96	AS1965	2075	uUfgCfaagAfcAfaugGfaAfaUfuUfgsGfsa				
D1966	S1966	984	AfaAfuUfuCfcAfUfUf	AS1966	2076	cUfuGfcAfAfGfaCfaa				

			gUfcuuGfcAfaGfL96			uGfgAfaAfuUfusGfsg				
D1967	S1967	985	AfaAfuUfuCfcAfUfUf gUfcUfUfGfcAfaGfL9 6	AS1967	2077	cUfuGfcaaGfaCfaauG fgAfaAfuUfusGfsg				
D1968	S1968	986	AfaUfuUfcCfaUfUfGf uCfuugCfaAfgCfL96	AS1968	2078	gCfuUfgCfAfAfgAfca aUfgGfaAfaUfusUfsg				
D1969	S1969	987	AfaUfuUfcCfaUfUfGf uCfuUfGfCfaAfgCfL9 6	AS1969	2079	gCfuUfgcaAfgAfcaaU fgGfaAfaUfusUfsg				
D1970	S1970	988	AfuUfuCfcAfuUfGfUf cUfugcAfaGfcAfL96	AS1970	2080	uGfcUfuGfCfAfaGfac aAfuGfgAfaAfusUfsu				
D1971	S1971	989	AfuUfuCfcAfuUfGfUf cUfuGfCfAfaGfcAfL9 6	AS1971	2081	uGfcUfugcAfaGfacaA fuGfgAfaAfusUfsu				

D1972	S1972	990	UfuUfcCfaUfuGfUfCfuUfgcaAfgCfaAfL96	AS1972	2082	uUfgCfuUfGfCfaAfgacAfaUfgGfaAfasUfsu				
D1973	S1973	991	UfuUfcCfaUfuGfUfCfuUfgCfAfAfgCfaAfL96	AS1973	2083	uUfgCfuugCfaAfgacAfaUfgGfaAfasUfsu				
D1974	S1974	992	UfuCfcAfuUfgUfCfUfuGfcaaGfcAfaAfL96	AS1974	2084	uUfuGfcUfUfGfcAfagaCfaAfuGfgAfasAfsu				
D1975	S1975	993	UfuCfcAfuUfgUfCfUfuGfcAfAfGfcAfaAfL96	AS1975	2085	uUfuGfcuuGfcAfagaCfaAfuGfgAfasAfsu				
D1976	S1976	994	UfcCfaUfuGfuCfUfUfgCfaagCfaAfaGfL96	AS1976	2086	cUfuUfgCfUfUfgCfaagAfcAfaUfgGfasAfsa				
D1977	S1977	995	UfcCfaUfuGfuCfUfUfgCfaAfGfCfaAfaGfL96	AS1977	2087	cUfuUfgcuUfgCfaagAfcAfaUfgGfasAfsa				

			6							
D1978	S1978	996	CfcAfuUfgUfcUfUfGfcAfagcAfaAfgCfL96	AS1978	2088	gCfuUfuGfCfUfuGfcaaGfaCfaAfuGfgsAfsa				
D1979	S1979	997	CfcAfuUfgUfcUfUfGfcAfaGfCfAfaAfgCfL96	AS1979	2089	gCfuUfugcUfuGfcaaGfaCfaAfuGfgsAfsa				
D1980	S1980	998	CfaUfuGfuCfuUfGfCfaAfgcaAfaGfcAfL96	AS1980	2090	uGfcUfuUfGfCfuUfgcaAfgAfcAfaUfgsGfsa				
D1981	S1981	999	CfaUfuGfuCfuUfGfCfaAfgCfAfAfaGfcAfL96	AS1981	2091	uGfcUfuugCfuUfgcaAfgAfcAfaUfgsGfsa				
D1982	S1982	1000	AfuUfgUfcUfuGfCfAfaGfcaaAfgCfaCfL96	AS1982	2092	gUfgCfuUfUfGfcUfugcAfaGfaCfaAfusGfsg				
D1983	S1983	1001	AfuUfgUfcUfuGfCfAf	AS1983	2093	gUfgCfuuuGfcUfugcA				

			aGfcAfAfAfgCfaCfL96			faGfaCfaAfusGfsg				
D1984	S1984	1002	UfuGfuCfuUfgCfAfAfgCfaaaGfcAfcGfL96	AS1984	2094	cGfuGfcUfUfUfgCfuugCfaAfgAfcAfasUfsg				
D1985	S1985	1003	UfuGfuCfuUfgCfAfAfgCfaAfAfGfcAfcGfL96	AS1985	2095	cGfuGfcuuUfgCfuugCfaAfgAfcAfasUfsg				
D1986	S1986	1004	UfgUfcUfuGfcAfAfGfcAfaagCfaCfgUfL96	AS1986	2096	aCfgUfgCfUfUfuGfcuuGfcAfaGfaCfasAfsu				
D1987	S1987	1005	UfgUfcUfuGfcAfAfGfcAfaAfGfCfaCfgUfL96	AS1987	2097	aCfgUfgcuUfuGfcuuGfcAfaGfaCfasAfsu				
D1988	S1988	1006	GfuCfuUfgCfaAfGfCfaAfagcAfcGfuAfL96	AS1988	2098	uAfcGfuGfCfUfuUfgcuUfgCfaAfgAfcsAfsa				

D1989	S1989	1007	GfuCfuUfgCfaAfGfCfaAfaGfCfAfcGfuAfL96	AS1989	2099	uAfcGfugcUfuUfgcuUfgCfaAfgAfcsAfsa				
D1990	S1990	1008	UfcUfuGfcAfaGfCfAfaAfgcaCfgUfaUfL96	AS1990	2100	aUfaCfgUfGfCfuUfugcUfuGfcAfaGfasCfsa				
D1991	S1991	1009	UfcUfuGfcAfaGfCfAfaAfgCfAfCfgUfaUfL96	AS1991	2101	aUfaCfgugCfuUfugcUfuGfcAfaGfasCfsa				
D1992	S1992	1010	CfuUfgCfaAfgCfAfAfaGfcacGfuAfuUfL96	AS1992	2102	aAfuAfcGfUfGfcUfuugCfuUfgCfaAfgsAfsc				
D1993	S1993	1011	CfuUfgCfaAfgCfAfAfaGfcAfCfGfuAfuUfL96	AS1993	2103	aAfuAfcguGfcUfuugCfuUfgCfaAfgsAfsc				
D1994	S1994	1012	UfuGfcAfaGfcAfAfAf	AS1994	2104	uAfaUfaCfGfUfgCfuu				

			gCfacgUfaUfuAfL96			uGfcUfuGfcAfasGfsa				
D1995	S1995	1013	UfuGfcAfaGfcAfAfAfgCfaCfGfUfaUfuAfL96	AS1995	2105	uAfaUfacgUfgCfuuuGfcUfuGfcAfasGfsa				
D1996	S1996	1014	UfgCfaAfgCfaAfAfGfcAfcguAfuUfaAfL96	AS1996	2106	uUfaAfuAfCfGfuGfcuuUfgCfuUfgCfasAfsg				
D1997	S1997	1015	UfgCfaAfgCfaAfAfGfcAfcGfUfAfuUfaAfL96	AS1997	2107	uUfaAfuacGfuGfcuuUfgCfuUfgCfasAfsg				
D1998	S1998	1016	GfcAfaGfcAfaAfGfCfaCfguaUfuAfaAfL96	AS1998	2108	uUfuAfaUfAfCfgUfgcuUfuGfcUfuGfcsAfsa				
D1999	S1999	1017	GfcAfaGfcAfaAfGfCfaCfgUfAfUfuAfaAfL96	AS1999	2109	uUfuAfauaCfgUfgcuUfuGfcUfuGfcsAfsa				

D2000	S2000	1018	CfaAfgCfaAfaGfCfAfcGfuauUfaAfaUfL96	AS2000	2110	aUfuUfaAfUfAfcGfugcUfuUfgCfuUfgsCfsa				
D2001	S2001	1019	CfaAfgCfaAfaGfCfAfcGfuAfUfUfaAfaUfL96	AS2001	2111	aUfuUfaauAfcGfugcUfuUfgCfuUfgsCfsa				
D2002	S2002	1020	AfaGfcAfaAfgCfAfCfgUfauuAfaAfuAfL96	AS2002	2112	uAfuUfuAfAfUfaCfgugCfuUfuGfcUfusGfsc				
D2003	S2003	1021	AfaGfcAfaAfgCfAfCfgUfaUfUfAfaAfuAfL96	AS2003	2113	uAfuUfuaaUfaCfgugCfuUfuGfcUfusGfsc				
D2004	S2004	1022	AfgCfaAfaGfcAfCfGfuAfuuaAfaUfaUfL96	AS2004	2114	aUfaUfuUfAfAfuAfcguGfcUfuUfgCfusUfsg				
D2005	S2005	1023	AfgCfaAfaGfcAfCfGfuAfuUfAfAfaUfaUfL96	AS2005	2115	aUfaUfuuaAfuAfcguGfcUfuUfgCfusUfsg				

			6							
D2006	S2006	1024	GfcAfaAfgCfaCfGfUfaUfuaaAfuAfuGfL96	AS2006	2116	cAfuAfuUfUfAfaUfacgUfgCfuUfuGfcsUfsu				
D2007	S2007	1025	GfcAfaAfgCfaCfGfUfaUfuAfAfAfuAfuGfL96	AS2007	2117	cAfuAfuuuAfaUfacgUfgCfuUfuGfcsUfsu				
D2008	S2008	1026	CfaAfaGfcAfcGfUfAfuUfaaaUfaUfgAfL96	AS2008	2118	uCfaUfaUfUfUfaAfuacGfuGfcUfuUfgsCfsu				
D2009	S2009	1027	CfaAfaGfcAfcGfUfAfuUfaAfAfUfaUfgAfL96	AS2009	2119	uCfaUfauuUfaAfuacGfuGfcUfuUfgsCfsu				
D2010	S2010	1028	AfaAfgCfaCfgUfAfUfuAfaauAfuGfaUfL96	AS2010	2120	aUfcAfuAfUfUfuAfauaCfgUfgCfuUfusGfsc				
D2011	S2011	1029	AfaAfgCfaCfgUfAfUf	AS2011	2121	aUfcAfuauUfuAfauaC				

			uAfaAfUfAfuGfaUfL96			fgUfgCfuUfusGfsc				
D2012	S2012	1030	AfaGfcAfcGfuAfUfUfaAfauaUfgAfuCfL96	AS2012	2122	gAfuCfaUfAfUfuUfaauAfcGfuGfcUfusUfsg				
D2013	S2013	1031	AfaGfcAfcGfuAfUfUfaAfaUfAfUfgAfuCfL96	AS2013	2123	gAfuCfauaUfuUfaauAfcGfuGfcUfusUfsg				
D2014	S2014	1032	AfgCfaCfgUfaUfUfAfaAfuauGfaUfcUfL96	AS2014	2124	aGfaUfcAfUfAfuUfuaaUfaCfgUfgCfusUfsu				
D2015	S2015	1033	AfgCfaCfgUfaUfUfAfaAfuAfUfGfaUfcUfL96	AS2015	2125	aGfaUfcauAfuUfuaaUfaCfgUfgCfusUfsu				
D2016	S2016	1034	GfcAfcGfuAfuUfAfAfaUfaugAfuCfuGfL96	AS2016	2126	cAfgAfuCfAfUfaUfuuaAfuAfcGfuGfcsUfsu				

D2017	S2017	1035	GfcAfcGfuAfuUfAfAfaUfaUfGfAfuCfuGfL96	AS2017	2127	cAfgAfucaUfaUfuuaAfuAfcGfuGfcsUfsu				
D2018	S2018	1036	CfaCfgUfaUfuAfAfAfuAfugaUfcUfgCfL96	AS2018	2128	gCfaGfaUfCfAfuAfuuuAfaUfaCfgUfgsCfsu				
D2019	S2019	1037	CfaCfgUfaUfuAfAfAfuAfuGfAfUfcUfgCfL96	AS2019	2129	gCfaGfaucAfuAfuuuAfaUfaCfgUfgsCfsu				
D2020	S2020	1038	AfcGfuAfuUfaAfAfUfaUfgauCfuGfcAfL96	AS2020	2130	uGfcAfgAfUfCfaUfauuUfaAfuAfcGfusGfsc				
D2021	S2021	1039	AfcGfuAfuUfaAfAfUfaUfgAfUfCfuGfcAfL96	AS2021	2131	uGfcAfgauCfaUfauuUfaAfuAfcGfusGfsc				
D2022	S2022	1040	CfgUfaUfuAfaAfUfAf	AS2022	2132	cUfgCfaGfAfUfcAfua				

			uGfaucUfgCfaGfL96			uUfuAfaUfaCfgsUfsg				
D2023	S2023	1041	CfgUfaUfuAfaAfUfAfuGfaUfCfUfgCfaGfL96	AS2023	2133	cUfgCfagaUfcAfuauUfuAfaUfaCfgsUfsg				
D2024	S2024	1042	GfuAfuUfaAfaUfAfUfgAfucuGfcAfgCfL96	AS2024	2134	gCfuGfcAfGfAfuCfauaUfuUfaAfuAfcsGfsu				
D2025	S2025	1043	GfuAfuUfaAfaUfAfUfgAfuCfUfGfcAfgCfL96	AS2025	2135	gCfuGfcagAfuCfauaUfuUfaAfuAfcsGfsu				
D2026	S2026	1044	UfaUfuAfaAfuAfUfGfaUfcugCfaGfcCfL96	AS2026	2136	gGfcUfgCfAfGfaUfcauAfuUfuAfaUfasCfsg				
D2027	S2027	1045	UfaUfuAfaAfuAfUfGfaUfcUfGfCfaGfcCfL96	AS2027	2137	gGfcUfgcaGfaUfcauAfuUfuAfaUfasCfsg				

D2028	S2028	1046	AfuUfaAfaUfaUfGfAfuCfugcAfgCfcAfL96	AS2028	2138	uGfgCfuGfCfAfgAfucaUfaUfuUfaAfusAfsc				
D2029	S2029	1047	AfuUfaAfaUfaUfGfAfuCfuGfCfAfgCfcAfL96	AS2029	2139	uGfgCfugcAfgAfucaUfaUfuUfaAfusAfsc				
D2030	S2030	1048	UfuAfaAfuAfuGfAfUfcUfgcaGfcCfaUfL96	AS2030	2140	aUfgGfcUfGfCfaGfaucAfuAfuUfuAfasUfsa				
D2031	S2031	1049	UfuAfaAfuAfuGfAfUfcUfgCfAfGfcCfaUfL96	AS2031	2141	aUfgGfcugCfaGfaucAfuAfuUfuAfasUfsa				
D2032	S2032	1050	UfaAfaUfaUfgAfUfCfuGfcagCfcAfuUfL96	AS2032	2142	aAfuGfgCfUfGfcAfgauCfaUfaUfuUfasAfsu				
D2033	S2033	1051	UfaAfaUfaUfgAfUfCfuGfcAfGfCfcAfuUfL9	AS2033	2143	aAfuGfgcuGfcAfgauCfaUfaUfuUfasAfsu				

			6							
D2034	S2034	1052	AfaAfuAfuGfaUfCfUfgCfagcCfaUfuAfL96	AS2034	2144	uAfaUfgGfCfUfgCfagaUfcAfuAfuUfusAfsa				
D2035	S2035	1053	AfaAfuAfuGfaUfCfUfgCfaGfCfCfaUfuAfL96	AS2035	2145	uAfaUfggcUfgCfagaUfcAfuAfuUfusAfsa				
D2036	S2036	1054	AfaUfaUfgAfuCfUfGfcAfgccAfuUfaAfL96	AS2036	2146	uUfaAfuGfGfCfuGfcagAfuCfaUfaUfusUfsa				
D2037	S2037	1055	AfaUfaUfgAfuCfUfGfcAfgCfCfAfuUfaAfL96	AS2037	2147	uUfaAfuggCfuGfcagAfuCfaUfaUfusUfsa				
D2038	S2038	1056	AfuAfuGfaUfcUfGfCfaGfccaUfuAfaAfL96	AS2038	2148	uUfuAfaUfGfGfcUfgcaGfaUfcAfuAfusUfsu				
D2039	S2039	1057	AfuAfuGfaUfcUfGfCf	AS2039	2149	uUfuAfaugGfcUfgcaG				

			aGfcCfAfUfuAfaAfL96			faUfcAfuAfusUfsu				
D2040	S2040	1058	UfaUfgAfuCfuGfCfAfgCfcauUfaAfaAfL96	AS2040	2150	uUfuUfaAfUfGfgCfugcAfgAfuCfaUfasUfsu				
D2041	S2041	1059	UfaUfgAfuCfuGfCfAfgCfcAfUfUfaAfaAfL96	AS2041	2151	uUfuUfaauGfgCfugcAfgAfuCfaUfasUfsu				
D2042	S2042	1060	AfuGfaUfcUfgCfAfGfcCfauuAfaAfaAfL96	AS2042	2152	uUfuUfuAfAfUfgGfcugCfaGfaUfcAfusAfsu				
D2043	S2043	1061	AfuGfaUfcUfgCfAfGfcCfaUfUfAfaAfaAfL96	AS2043	2153	uUfuUfuaaUfgGfcugCfaGfaUfcAfusAfsu				
D2044	S2044	1062	UfgAfuCfuGfcAfGfCfcAfuuaAfaAfaGfL96	AS2044	2154	cUfuUfuUfAfAfuGfgcuGfcAfgAfuCfasUfsa				

D2045	S2045	1063	UfgAfuCfuGfcAfGfCfcAfuUfAfAfaAfaGfL96	AS2045	2155	cUfuUfuuaAfuGfgcuGfcAfgAfuCfasUfsa				
D2046	S2046	1064	GfaUfcUfgCfaGfCfCfaUfuaaAfaAfgAfL96	AS2046	2156	uCfuUfuUfUfAfaUfggcUfgCfaGfaUfcsAfsu				
D2047	S2047	1065	GfaUfcUfgCfaGfCfCfaUfuAfAfAfaAfgAfL96	AS2047	2157	uCfuUfuuuAfaUfggcUfgCfaGfaUfcsAfsu				
D2048	S2048	1066	AfuCfuGfcAfgCfCfAfuUfaaaAfaGfaCfL96	AS2048	2158	gUfcUfuUfUfUfaAfuggCfuGfcAfgAfusCfsa				
D2049	S2049	1067	AfuCfuGfcAfgCfCfAfuUfaAfAfAfaGfaCfL96	AS2049	2159	gUfcUfuuuUfaAfuggCfuGfcAfgAfusCfsa				
D2050	S2050	1068	UfcUfgCfaGfcCfAfUf	AS2050	2160	uGfuCfuUfUfUfuAfau				

			uAfaaaAfgAfcAfL96			gGfcUfgCfaGfasUfsc				
D2051	S2051	1069	UfcUfgCfaGfcCfAfUfuAfaAfAfAfgAfcAfL96	AS2051	2161	uGfuCfuuuUfuAfaugGfcUfgCfaGfasUfsc				
D2052	S2052	1070	CfuGfcAfgCfcAfUfUfaAfaaaGfaCfaCfL96	AS2052	2162	gUfgUfcUfUfUfuUfaauGfgCfuGfcAfgsAfsu				
D2053	S2053	1071	CfuGfcAfgCfcAfUfUfaAfaAfAfGfaCfaCfL96	AS2053	2163	gUfgUfcuuUfuUfaauGfgCfuGfcAfgsAfsu				
D2054	S2054	1072	UfgCfaGfcCfaUfUfAfaAfaagAfcAfcAfL96	AS2054	2164	uGfuGfuCfUfUfuUfuaaUfgGfcUfgCfasGfsa				
D2055	S2055	1073	UfgCfaGfcCfaUfUfAfaAfaAfGfAfcAfcAfL96	AS2055	2165	uGfuGfucuUfuUfuaaUfgGfcUfgCfasGfsa				

D2056	S2056	1074	GfcAfgCfcAfuUfAfAfaAfagaCfaCfaUfL96	AS2056	2166	aUfgUfgUfCfUfuUfuuaAfuGfgCfuGfcsAfsg				
D2057	S2057	1075	GfcAfgCfcAfuUfAfAfaAfaGfAfCfaCfaUfL96	AS2057	2167	aUfgUfgucUfuUfuuaAfuGfgCfuGfcsAfsg				
D2058	S2058	1076	CfaGfcCfaUfuAfAfAfaAfgacAfcAfuUfL96	AS2058	2168	aAfuGfuGfUfCfuUfuuuAfaUfgGfcUfgsCfsa				
D2059	S2059	1077	CfaGfcCfaUfuAfAfAfaAfgAfCfAfcAfuUfL96	AS2059	2169	aAfuGfuguCfuUfuuuAfaUfgGfcUfgsCfsa				
D2060	S2060	1078	AfgCfcAfuUfaAfAfAfaGfacaCfaUfuCfL96	AS2060	2170	gAfaUfgUfGfUfcUfuuuUfaAfuGfgCfusGfsc				
D2061	S2061	1079	AfgCfcAfuUfaAfAfAfaGfaCfAfCfaUfuCfL96	AS2061	2171	gAfaUfgugUfcUfuuuUfaAfuGfgCfusGfsc				

			6							
D2062	S2062	1080	GfcCfaUfuAfaAfAfAf gAfcacAfuUfcUfL96	AS2062	2172	aGfaAfuGfUfGfuCfuu uUfuAfaUfgGfcsUfsg				
D2063	S2063	1081	GfcCfaUfuAfaAfAfAf gAfcAfCfAfuUfcUfL9 6	AS2063	2173	aGfaAfuguGfuCfuuuU fuAfaUfgGfcsUfsg				
D2064	S2064	1082	CfcAfuUfaAfaAfAfGf aCfacaUfuCfuGfL96	AS2064	2174	cAfgAfaUfGfUfgUfcu uUfuUfaAfuGfgsCfsu				
D2065	S2065	1083	CfcAfuUfaAfaAfAfGf aCfaCfAfUfuCfuGfL9 6	AS2065	2175	cAfgAfaugUfgUfcuuU fuUfaAfuGfgsCfsu				
D2066	S2066	1084	CfaUfuAfaAfaAfGfAf cAfcauUfcUfgUfL96	AS2066	2176	aCfaGfaAfUfGfuGfuc uUfuUfuAfaUfgsGfsc				
D2067	S2067	1085	CfaUfuAfaAfaAfGfAf	AS2067	2177	aCfaGfaauGfuGfucuU				

			cAfcAfUfUfcUfgUfL96			fuUfuAfaUfgsGfsc				
D2068	S2068	1086	AfuUfaAfaAfaGfAfCfaCfauuCfuGfuAfL96	AS2068	2178	uAfcAfgAfAfUfgUfgucUfuUfuUfaAfusGfsg				
D2069	S2069	1087	AfuUfaAfaAfaGfAfCfaCfaUfUfCfuGfuAfL96	AS2069	2179	uAfcAfgaaUfgUfgucUfuUfuUfaAfusGfsg				
D2070	S2070	1088	UfuAfaAfaAfgAfCfAfcAfuucUfgUfaAfL96	AS2070	2180	uUfaCfaGfAfAfuGfuguCfuUfuUfuAfasUfsg				
D2071	S2071	1089	UfuAfaAfaAfgAfCfAfcAfuUfCfUfgUfaAfL96	AS2071	2181	uUfaCfagaAfuGfuguCfuUfuUfuAfasUfsg				
D2072	S2072	1090	UfaAfaAfaGfaCfAfCfaUfucuGfuAfaAfL96	AS2072	2182	uUfuAfcAfGfAfaUfgugUfcUfuUfuUfasAfsu				

D2073	S2073	1091	UfaAfaAfaGfaCfAfCfaUfuCfUfGfuAfaAfL96	AS2073	2183	uUfuAfcagAfaUfgugUfcUfuUfuUfasAfsu				
D2074	S2074	1092	AfaAfaAfgAfcAfCfAfuUfcugUfaAfaAfL96	AS2074	2184	uUfuUfaCfAfGfaAfuguGfuCfuUfuUfusAfsa				
D2075	S2075	1093	AfaAfaAfgAfcAfCfAfuUfcUfGfUfaAfaAfL96	AS2075	2185	uUfuUfacaGfaAfuguGfuCfuUfuUfusAfsa				
D2076	S2076	1094	AfaAfaGfaCfaCfAfUfuCfuguAfaAfaAfL96	AS2076	2186	uUfuUfuAfCfAfgAfaugUfgUfcUfuUfusUfsa				
D2077	S2077	1095	AfaAfaGfaCfaCfAfUfuCfuGfUfAfaAfaAfL96	AS2077	2187	uUfuUfuacAfgAfaugUfgUfcUfuUfusUfsa				
D2078	S2078	1096	AfaAfgAfcAfcAfUfUf	AS2078	2188	uUfuUfuUfAfCfaGfaa				

			cUfguaAfaAfaAfL96			uGfuGfuCfuUfusUfsu				
D2079	S2079	1097	AfaAfgAfcAfcAfUfUf cUfgUfAfAfaAfaAfL9 6	AS2079	2189	uUfuUfuuaCfaGfaauG fuGfuCfuUfusUfsu				
D2080	S2080	1098	AfaGfaCfaCfaUfUfCf uGfuaaAfaAfaAfL96	AS2080	2190	uUfuUfuUfUfAfcAfga aUfgUfgUfcUfusUfsu				
D2081	S2081	1099	AfaGfaCfaCfaUfUfCf uGfuAfAfAfaAfaAfL9 6	AS2081	2191	uUfuUfuuuAfcAfgaaU fgUfgUfcUfusUfsu				
D2082	S2082	1100	AfgAfcAfcAfuUfCfUf gUfaaaAfaAfaAfL96	AS2082	2192	uUfuUfuUfUfUfaCfag aAfuGfuGfuCfusUfsu				
D2083	S2083	1101	AfgAfcAfcAfuUfCfUf gUfaAfAfAfaAfaAfL9 6	AS2083	2193	uUfuUfuuuUfaCfagaA fuGfuGfuCfusUfsu				

D2084	S2084	1102	GfaCfaCfaUfuCfUfGfuAfaaaAfaAfaAfL96	AS2084	2194	uUfuUfuUfUfUfuAfcagAfaUfgUfgUfcsUfsu				
D2085	S2085	1103	GfaCfaCfaUfuCfUfGfuAfaAfAfAfaAfaAfL96	AS2085	2195	uUfuUfuuuUfuAfcagAfaUfgUfgUfcsUfsu				
D2086	S2086	1104	AfcAfcAfuUfcUfGfUfaAfaaaAfaAfaAfL96	AS2086	2196	uUfuUfuUfUfUfuUfacaGfaAfuGfuGfusCfsu				
D2087	S2087	1105	AfcAfcAfuUfcUfGfUfaAfaAfAfAfaAfaAfL96	AS2087	2197	uUfuUfuuuUfuUfacaGfaAfuGfuGfusCfsu				
D2088	S2088	1106	CfaCfaUfuCfuGfUfAfaAfaaaAfaAfaAfL96	AS2088	2198	uUfuUfuUfUfUfuUfuacAfgAfaUfgUfgsUfsc				
D2089	S2089	1107	CfaCfaUfuCfuGfUfAfaAfaAfAfAfaAfaAfL9	AS2089	2199	uUfuUfuuuUfuUfuacAfgAfaUfgUfgsUfsc				

			6							
D2090	S2090	1108	AfcAfuUfcUfgUfAfAf aAfaaaAfaAfaAfL96	AS2090	2200	uUfuUfuUfUfUfuUfuu aCfaGfaAfuGfusGfsu				
D2091	S2091	1109	AfcAfuUfcUfgUfAfAf aAfaAfAfAfaAfaAfL9 6	AS2091	2201	uUfuUfuuuUfuUfuuaC faGfaAfuGfusGfsu				

Los nucleótidos en minúscula (a, u, g, c) son nucleótidos de 2’-O-metilo; Nf (por ejemplo, Af) es un nucleótido 2’-fluoro; s es una conexión de fosfotiorato; L96 indica un ligando de $GalNAc_3$.

Ejemplo 4: Detección in vitro de agentes de iARN

Cultivo celular y transfecciones

Se cultivaron células Hep3B humanas o células H.II.4.E de rata (ATCC, Manassas, VA) casi hasta la confluencia a 37ºC en una atmósfera de 5% de CO_2 en RPMI (ATCC) complementado con 10% de FBS, estreptomicina y glutamina (ATCC) antes de liberarse de la placa por tripsinización. La transfección se llevó a cabo agregando 14.8ml de Opti-MEM más 0.2 ml de Lipofectamina RNAiMax por pocillo (Invitrogen, Carlsbad CA. cat. No. 13778-150) hasta 5ml de dúplex de ARNip por pocillo en una placa de 96 pocillos y se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. 80 µl de medios de cultivo completos sin antibióticos que contenían ~2 $x10^4$ células Hep3B se agregaron luego a la mezcla de ARNip. Las células se incubaron durante 24 o 120 horas antes de la purificación del ARN. Se realizaron experimentos de una sola dosis a 10nM y 0.1nM de concentración de dúplex final y se llevaron a cabo experimentos de respuesta a dosis usando diluciones en serie de 8, 4 veces con una dosis máxima de 10nM de concentración de dúplex final.

Aislamiento de ARN total usando el Kit de Aislamiento de ARNm DYNABEADS (Invitrogen, parte No.: 610-12):

Las células se cultivaron y se lisaron en 150ml de Lisis/Tampón de Unión y luego se mezclaron durante 5 minutos a 850rpm usando un Termomixer Eppendorf ® (la velocidad de mezclado fue la misma a lo largo de todo el

proceso). Diez microlitros de perlas magnéticas y 80ml de mezcla de Lisis/Tampón de Unión se agregaron a una placa de fondo redondo y se mezclaron durante 1 minuto. Las perlas magnéticas se capturaron usando un soporte magnético y el sobrenadante se retiró sin alterar las perlas. Después de quitar el sobrenadante, las células lisadas se agregaron a las perlas restantes y se mezclaron durante 5 minutos. Después de retirar el sobrenadante, las perlas magnéticas se lavaron 2 veces con 150ml de Tampón de Lavado A y se mezclaron durante 1 minuto. Las perlas se capturaron nuevamente y se quitó el sobrenadante. Las perlas se lavaron luego con 150ml de Tampón de Lavado B, se capturaron y se retiró el sobrenadante. Las perlas se lavaron luego con 150 ml de Tampón de Elución, se capturaron y se retiró el sobrenadante. Las perlas se dejaron secar durante 2 minutos. Después de secarse, se agregaron 50 ml de Tampón de Elución y se mezcló durante 5 minutos a 70°C. Las perlas se capturaron sobre un imán durante 5 minutos. Se retiraron 40ml de sobrenadante y se agregaron a otra placa de 96 pocillos.

Síntesis de ADNc usando un kit de transcripción inversa de ADNc de alta capacidad de ABI (Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat No. 4368813)

Una mezcla principal de 1 µl de Tampón 10X, 0.4µl de dNTP 25X, 1µl de cebadores aleatorios, 0.5 µl de Transcriptasa Inversa, 0.5 µl de inhibidor de RNasa y 1.6µl de H_2O por reacción se agregaron a 5 µl de ARN total. Se

generó ADNc usando un Bio-Rad C-1000 o ciclador térmico S-1000 (Hercules, CA) a través de las siguientes etapas: 25ºC 10 min, 37ºC 120 min, 85ºC 5 seg, 4ºC de espera.

PCR en tiempo real

Se agregaron 2µl de ADNc a una mezcla principal que contenía 0.5µl de Sonda GAPDH TaqMan (Applied Biosystems Cat No. 4326317E (humana)), Cat No. 4308313 (roedor)), 0.5µl de sonda de TTR TaqMan (Applied Biosystems cat No. HS00174914 _m1 (humana) cat No. Rn00562124_m1 (rata)) y 5µl de una mezcla principal de sonda Lightcycler 480 (Roche Cat No. 04887301001) por pocillo en una placa de 384 pocillos (Roche cat No. 04887301001). La PCR en tiempo real se realizó en una máquina de PCR en Tiempo Real Roche LC 480 (Roche). Cada dúplex se evaluó en al menos dos transfecciones independientes y cada transfección se ensayó por duplicado, a menos que se indique lo contrario.

Para calcular el cambio múltiplo relativo, los datos en tiempo real se analizaron usando el método de ΔΔCt y se normalizaron a ensayos realizados con células transfectadas con 10nM AD-1955 o células transfectadas simuladas. Las CI_{50} se calcularon usando un modelo de ajuste de 4 parámetros usando XLFit y se normalizaron a células transfectadas con AD-1955 (secuencia sentido: cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT (SEQ ID NO: 2202); secuencia antisentido: UCGAAGuCUcAGCGuAAGdTsdT (SEQ ID NO: 2203)) o células sin tratamiento previo en el mismo rango de dosis, o a su dosis más baja. Las CI_{50} se calcularon para cada transfección

individual, así como en combinación, donde una sola CI_{50} se ajustó a los datos de ambas transfecciones.

Los resultados del silenciamiento del dúplex de ARNip ejemplar con varias modificaciones de motivos de la invención se muestran en la Tabla 1 anterior.

Ejemplo 5: Actividad de silenciamiento in vitro de agentes de iARN modificados químicamente que se dirigen a TTR

Los siguientes experimentos demostraron los efectos beneficiosos de las modificaciones químicas, incluida la introducción de motivos de repetición en triplete, junto con un ligando $GalNAc_3$, en la actividad de silenciamiento de los agentes de iARN que se dirigen a TTR. Las secuencias de los agentes investigados se proporcionan en la Tabla 2 a continuación. Las regiones de complementariedad del ARNm de TTR son las siguientes: la región de complementariedad de los agentes de iARN AD-45165, AD-51546 y AD-51547 es GGATGGGATTTCATGTAACCAAGA (SEQ ID NO: 2204) y la región o complementariedad de los agentes de iARN AD-45163, AD-51544 y AD-51545 es TTCATGTAACCAAGAGTATTCCAT (SEQ ID NO: 2205).

Protocolo para evaluación de CI_{50} en células Hep3B

La CI_{50} para cada ARNip modificado se determinó en las células Hep3B (una línea celular de hepatoma humano) mediante transfección inversa estándar usando Lipofectamina RNAiMAX. Brevemente, la transfección inversa se llevó a cabo agregando 5 µL de Opti-MEM a 5 µL de dúplex de ARNip por pocillo en una placa de 96 pocillos con 10 µL de Opti-

MEM más 0.5 µL de Lipofectamina RNAiMax por pocillo (Invitrogen, Carlsbad CA. cat No. 13778-150) e incubando a temperatura ambiente durante 15-20 minutos. Luego de la incubación, se agregaron 100 µL de medios de cultivo completos sin antibiótico que contenían 12,000-15,000 de células Hep3B a cada pocillo. Las células se incubaron durante 24 horas a 37°C en una atmósfera con 5% de CO_2 antes de lisis y análisis de TTR y ARNm de GAPDH por ADNb (Quantigene). Se evaluaron siete concentraciones de ARNip diferentes en el rango de 10nM a 0.6pM para determinar la CI_{50} y TTR/GAPDH para células transfectadas de ARNip se normalizó a las células transfectadas con 10nM de Luc ARNip. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Protocolo para evaluación de CI_{50} de libre captación

El silenciamiento de libre captación en hepatocitos de cynomolgus primarios se evaluó luego de la incubación con ARNip de TTR durante 4 horas o 24 horas. El silenciamiento se midió a las 24 horas desde la exposición inicial. En resumen, se recubrieron 96 pocillos con 0.05%-0.1% de colágeno (Sigma C3867-1VL) a temperatura ambiente, 24 horas antes del comienzo del experimento. El día del ensayo, los ARNip se diluyeron en Medios de Placas precalentadas que consisten en DMEM complementado con Kit de Medios de Mantenimiento de GIBCO (Serum-Free, Life Technologies CM4000) y se agregaron a las placas de cultivo de 96 pocillos recubiertas de colágeno. Los hepatocitos de cynomolgus primarios criopreservados se descongelaron

rápidamente en un baño de agua a 37°C, e inmediatamente se diluyeron en Medios de Placas a una concentración de 360,000 células/mL. Un volumen de suspensión celular se colocó en pipetas cuidadosamente sobre los ARNip pre-emplacados de forma tal que el conteo celular final fue 18,000 células/pocillo. La placa se agitó suavemente para mezclar y propagar las células de manera uniforme en los pocillos y se colocó en una incubadora de 5% de CO_2 a 37°C durante 24 horas antes de la lisis y análisis de ARNm de TTR y GAPDH mediante ADNb (Quantigene, Affymetrix). En el caso de la incubación de 4 h con ARNip, los medios se decantaron después de 4 horas de exposición a las células, y se reemplazaron con Medios de Placas nuevos durante las 20 horas restantes de incubación. El análisis corriente abajo para ARNm de TTR y GAPDH fue el mismo que se describió anteriormente. Para una curva de respuesta a la dosis típica, los ARNip se titularon de 1 um a 0.24nM mediante una dilución en serie de 4 veces.

Tabla 2: Resumen de actividad in vitro para TTR-GalNAc alternadas y variantes con motivos en triplete

ID del dúplex	**S (5'-3')**	**AS (5'-3")**	Captación libre CI50 (μM)		CI50 de Hep3B (nM)
			4h	**24h**	
AD-45163	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfaUfL96 (SEQ ID NO: 2206)	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa (SEQ ID NO: 2212)	0.04101	0.00820	0.0115
AD-51544	AfuGfuAfaCfcAf**Af**GfaGfuAfu**u**cCfaUfL96 (SEQ ID NO: 2207)	aUfgGf**Af**AfuAfcUfc**u**uGfgUfuAfcAfusGfsa (SEQ ID NO: 2213)	0.00346	0.00374	0.0014
AD-51545	AfuGfuAf**Af**CfcAf**Af**GfaGfuAfuUfcCfaUfL96 (SEQ ID NO: 2208)	aUfgGfaAfuAfcUfc**u**uGfg**u**uAfcAfusGfsa (SEQ ID NO: 2214)	0.00395	0.00389	0.0018
AD-45165	UfgGfgAfuUfuCfaUfgUfaAfcCfaAfgAfL96 (SEQ ID NO: 2209)	uCfuUfgGfuUfaCfaUfgAfaAfuCfcCfasUfsc (SEQ ID NO: 2215)	0.02407	0.00869	0.0112

AD-51546	UfgGf**Gf**AfuUfuCf**Af**UfgUfaAfcCf**Af**AfgAfL96 (SEQ ID NO: 2210)	uCfu**u**gGfuUfaCfa**u**gAfaAfu**c**cCfasUfsc (SEQ ID NO: 2216)	0.00317	0.00263	0.0017
AD-51547	UfgGfgAfuUfuCf**Af**UfgUfa**a**cCfaAfgAfL96 (SEQ ID NO: 2211)	uCfuUfgGf**Uf**UfaCfa**u**gAfaAfuCfcCfasUfsc (SEQ ID NO: 2217)	0.00460	0.00374	0.0028

Los nucleótidos en minúscula (a, u, g, c) indican nucleótidos de 2’-O-metilo; Nf (por ejemplo, Af) indican un nucleótido 2’-fluoro; s indica una conexión de fosfotiorato; L96 indica un ligando de $GalNAc_3$; los nucleótidos en negrita indican cambios con respecto al agente base correspondiente. Cada nucleótido en negrita se encuentra en el centro de un motivo en triplete.

Los resultados se proporcionan en la Tabla 2 y demuestran que los agentes de iARN modificados que se dirigen a TTR proporcionan una actividad de silenciamiento mejorada.

Resultados: Actividad mejorada de agentes de iARN modificados

Los agentes de iARN base con modificaciones químicas alternadas y un ligando $GalNAc_3$ proporcionaron una CI_{50} en células Hep3B de aproximadamente 0.01 nM. Tal como se muestra en las Figuras 4-5 y en la Tabla 2, los agentes modificados con respecto a los agentes base, por ejemplo, mediante la adición de uno o más tripletes de repetición de modificaciones 2'-fluoro y 2'-O-metilo, mostraron una actividad de silenciamiento inesperadamente mejorada, alcanzando valores de CI_{50} en células Hep3B que fueron 5-8 veces mejores que el agente base correspondiente.

Resultados: CI_{50} de captación libre en células Hep3B

Tal como se muestra en la Tabla 2 y las Figuras 6-7, los agentes de iARN modificados con respecto al AD-45163 base también mostraron un silenciamiento de captación libre mejorado. Los agentes modificados mostraron más del doble de actividad de silenciamiento de la base después de un período de incubación de 24 horas y casi 10 veces la actividad de silenciamiento de la base después de un período de incubación de 4 horas.

Tal como se muestra en la Tabla 2 y las Figuras 8-9, los agentes de iARN modificados con respecto al AD-45165

base también mostraron un silenciamiento de captación libre mejorado. Los agentes modificados mostraron 2-3 veces la actividad de silenciamiento de la base después de un período de incubación de 24 horas y 5-8 veces la actividad de silenciamiento de la base después de un período de incubación de 4 horas.

Tomados colectivamente, estos resultados demuestran que los agentes de iARN modificados presentados en la presente, por ejemplo, AD-51544, AD-51545, AD-51546 y AD-51547, mostraron inesperadamente una buena inhibición del ARNm de TTR en experimentos de silenciamiento in vitro.

Ejemplo 6: Silenciamiento de ARNm de TTR y supresión de proteína TTR en ratones transgénicos

Para evaluar la eficacia de los agentes de iARN AD-45163, AD-51544, AD-51545, AD45165, AD-51546 y AD-51547, estos agentes se administraron a ratones transgénicos que expresan transtiretina humana con la mutación V30M (ver Santos, SD., Fernaandes, R., y Saraiva, MJ. (2010) *Neurobiology of Aging*, 31, 280-289). Se sabe que la mutación V30M provoca polineuropatía amiloide familiar tipo I en humanos. Ver, por ejemplo, Lobato, L. (2003) *J Nephrol.*, 16(3):438-42.

Los agentes de iARN (en tampón de PBS) o testigo de PBS se administraron a ratones (2 machos y 2 hembras) de 18-24 meses de edad en una sola dosis subcutánea de 5 mg/kg o 1 mg/kg. Después de aproximadamente 48 horas, los ratones se anestesiaron con 200 µl de cetamina, y luego se

desangraron cortando la arteria caudal correcta. Se aisló sangre entera y plasma y se almacenó -80°C hasta el ensayo. Se recogió el tejido del hígado, se congeló instantáneamente y se almacenó a -80°C hasta su procesamiento.

La eficacia del tratamiento se evaluó mediante (i) medición de ARNm de TTR en el hígado 48 horas post-dosis, y (ii) medición de proteína TTR en plasma antes del sangrado y 48 horas post-dosis. Los niveles de ARNm hepático de TTR se ensayaron utilizando los ensayos de ADN ramificado - QuantiGene 2.0 (Panomics cat No.: QS0011). Brevemente, se molieron las muestras de hígado de ratón y se prepararon lisados de tejido. La mezcla de lisis de hígado (una mezcla de 1 volumen de mezcla de lisis, 2 volúmenes de agua libre de nucleasa y 10ul de Proteinasa-K/ml para una concentración final de 20mg/ml) se incubó a 65°C durante 35 minutos. 20µl del conjunto de sonda de trabajo (sonda TTR para direccionamiento a genes y GAPDH para control endógeno) y 80ul de lisado de tejido se agregaron entonces en la placa de captura. Las placas de captura se incubaron a 55°C ± 1°C (aproximadamente 16-20hrs). Al día siguiente, las placas de captura se lavaron 3 veces con 1X Tampón de Lavado (agua libre de nucleasa, Componente de Tampón 1 y Componente de Tampón de Lavado 2), y luego se secaron mediante la centrifugación durante 1 minuto a 240g. Se agregaron 100µl de un reactivo de trabajo pre-amplificador en la placa de captura, que se selló con una lámina de

aluminio y se incubó durante 1 hora a 55°C ± 1°C. Después de 1 hora de incubación, se repitió la etapa de lavado, luego se agregaron 100µl de reactivo de trabajo amplificador. Después de 1 hora, las etapas de lavado y secado se repitieron, y se agregaron 100µl de sonda de etiqueta. Las placas de captura se incubaron 50ºC ± 1ºC durante 1 hora. La placa se lavó entonces con 1X de Tampón de Lavado, se secó y se agregaron 100µl de sustrato en la placa de captura. Las placas de captura se leyeron utilizando el Luminómetro SpectraMax seguido por 5 a 15 minutos de incubación. Los datos de bADN se analizaron sustrayendo del antecedente promedio de cada muestra por triplicado, promediando el GAPDH por triplicado resultante (sonda testigo) y valores TTR (sonda experimental) y luego computando la relación: (sonda experimental-antecedente)/(sonda testigo-antecedente).

Los niveles de TTR en plasma se ensayaron utilizando el kit disponible comercialmente “AssayMax Human Prealbumin ELISA Kit” (AssayPro, St. Charles, MO, No. de catálogo EP3010-1) de acuerdo con las pautas del fabricante. Brevemente, se diluyó plasma de ratón 1:10,000 en 1X de diluyentes de mezcla y se agregó a placas previamente recubiertas junto con estándares del kit y se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente seguido de 5 lavados con tampón de lavado del kit. Se agregaron cincuenta microlitros de anticuerpo de prealbúmina biotinilado a cada pocillo y se incubó durante 1 hr a temperatura ambiente,

seguido de 5 lavados con tampón de lavado. Se agregaron cincuenta microlitros de conjugado de estreptavidina-peroxidasa a cada pocillo y las placas se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente, con posterior lavado como se describió anteriormente. La reacción se desarrolló mediante la adición de 50 µl/pocillo de sustrato de cromógeno e incubación durante 10 minutos a temperatura ambiente con detención de la reacción mediante la adición de 50 µl/pocillo de solución de detención. Se leyó la absorbancia a 450 nm en una lectora de placas Versamax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) y los datos se analizaron utilizando el paquete informático Softmax 4.6 (Molecular Devices).

Los resultados se muestran en las Figuras 10-12. La Figura 10 muestra que los agentes de iARN, modificados con respecto a los agentes AD-45163 y AD-45165 base, mostraron una actividad de silenciamiento de ARN que fue similar o más potente que la de los agentes base. La Figura 11 muestra que los agentes AD-51544 y AD-51545 mostraron actividad de silenciamiento dependiente de la dosis y que la actividad de silenciamiento de estos agentes a una dosis de 5mg/kg fue similar a la del correspondiente AD-45163 base. La Figura 12 muestra que los agentes AD-51546 y AD-51547 también mostraron actividad de silenciamiento dependiente de la dosis. Más aun, la actividad de silenciamiento de AD-51546 y AD-51547 a una dosis de 5mg/kg fue superior a la del correspondiente AD-45165 base.

Ejemplo 7: Perfiles farmacocinéticos en suero e hígado de agentes de iARN que se dirigen a la TTR en ratones

Para evaluar los perfiles farmacocinéticos de los agentes de iARN AD-45163, AD-51544, AD-51545, AD-51546 y AD-51547, estos agentes, en tampón de PBS, se administraron a ratones **C57BL/6 usando un solo bolo IV o administración subcutánea (SC). Las concentraciones en plasma y concentraciones en hígado de los agentes se evaluaron en distintos momentos después de la administración.**

Los parámetros farmacocinéticos en plasma se presentan en las Tablas 3 y 4 a continuación. El tiempo de permanencia medio (MRT) en plasma fue de aproximadamente 0.2 horas después de la dosificación IV y aproximadamente 1 después de la dosificación SC. A una dosis de **25 mg/kg, los agentes** AD-51544, AD-51545, AD-51546 y AD-51547 mostraron propiedades farmacocinéticas similares. Cada uno de estos agentes tuvo más de 75% biodisponibilidad del espacio subcutáneo. Su biodisponibilidad fue superior a la del agente AD-45163 base, que se administró a una dosis más alta de 30 mg/kg. La biodisponibilidad subcutánea de AD-51544 y AD-51547 fue de aproximadamente 100%, mientras que la de AD-51545 fue 90% y la de AD-51546 fue de 76%.

Tabla 3: Resumen de estimaciones de parámetros farmacocinéticos en plasma después de la administración SC de ARNip de TTR-GalNAc en ratones

Parámetro	**30 mpk AD-45163 (h/c TTR-GalNAc)**	**25 mpk AD-51544 (h/c TTR-GalNAc)**	**25 mpk AD-51545 (h/c TTR-GalNAc)**	**25 mpk AD-51546 (h/c TTR-GalNAc)**	**25 mpk AD-51547 (h/c TTR-GalNAc)**
Plasma Tmáx (h)	0.25	1	0.5	1	0.5
Plasma Cmáx (μg/mL)	9.6	11.7	10.9	11.7	12.1
Plasma AUC (h*μg/mL)	12.4	21.9	19.9	20.9	25.3
F_{SC}(%)	79	100	90.1	76.0	99.2

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos de ARNip en plasma después de un bolo IV o dosis SC de AD-51544, 51545, 51546 o 51547 a 25 mg/kg

Artículo de prueba	AD-51544		AD-51545		AD-51546		AD-51547	
Dosis de ARNip (mg/kg)	25		25		25		25	
Ruta de administración	IV	SC	IV	SC	IV	SC	IV	SC
$t_{máx}$ (h)	0.083	1	0.083	0.5	0.083	1	0.083	0.5
$C_{máx}$ (µg/mL)	96.5[a]	11.7	108[a]	10.9	128[a]	10.9	123[a]	12.1
$AUC_{0\text{-últ}}$ (h·µg/mL)	21.6	21.9	22.1	19.9	27.5	20.9	25.5	25.3
$MRT_{0\text{-últ}}$ (h)	0.17	1.2	0.16	1.1	0.22	1.4	0.19	1.3
$t_{1/2\beta}$ (h)[b] aparente	ND	ND	ND	0.49	ND	1.2	ND	0.56
F_{SC} (%)[c]	-	102	-	90.1	-	76.0	-	99.2

a: Concentración en la 1ª muestra (5 min) después de la dosificación IV

b: La semivida de eliminación aparente ($t_{1/2\beta}$) no pudo determinarse (ND) para ninguno de los 4 artículos de prueba después de la dosificación IV, dado que la fase terminal de los perfiles de concentración-tiempo no estuvo bien definida y, como resultado, los parámetros farmacocinéticos asociados a la $t_{1/2\beta}$ (por ejemplo, $AUC_{0\text{-}\infty}$, CL y Vss) no se indicaron.

c: Biodisponibilidad SC, calculada como relación porcentual de $AUC_{0-últ}$ después de la dosificación SC e IV a 25 mg/kg

Los resultados también indicaron que los agentes de iARN AD-45163, AD-51544, AD-51545, AD-51546 y AD-51547 lograron concentraciones similares o mayores en el hígado cuando se administraron subcutáneamente que cuando se administraron mediante bolo IV. Los parámetros farmacocinéticos hepáticos se presentan en las Tablas 5 y 6 a continuación. La concentración pico ($C_{máx}$) y el área bajo la curva ($AUC_{0\text{-últ}}$) en el hígado fueron dos a tres veces más altas después de la administración subcutánea en comparación con la administración IV del mismo agente a la misma dosis. La exposiciones en el hígado fueron más altas para AD-51547 y más bajas para AD-51545. El tiempo de permanencia medio (MRT) y la semivida de eliminación fueron mayores para AD-51546 y AD-51547 en comparación con AD-51544 y AD-51545. Luego de la administración subcutánea, MRT aproximados fueron 40 horas para AD-51546 y 25 horas para AD-51547, mientras que los MRT para AD-51544 y AD-51545 fueron menores (aproximadamente 6-9 horas). La semivida de eliminación de AD-51546 y AD-51547 también fue más alta (41-53 horas) que la semivida de eliminación de AD-51544 y AD-51545 (6-10 horas).

Tabla 5: Resumen de estimaciones de parámetros farmacocinéticos en hígado después de la administración SC de ARNip de TTR-GalNAc en ratones

Parámetro	**30 mpk AD-45163 (h/c TTR-GalNAc)**	**25 mpk AD-51544 (h/c TTR-GalNAc)**	**25 mpk AD-51545 (h/c TTR-GalNAc)**	**25 mpk AD-51546 (h/c TTR-GalNAc)**	**25 mpk AD-51547 (h/c TTR-GalNAc)**
Tmáx hígado (h)	8	4	4	2	8
Cmáx hígado (µg/g)	313	126	80	117	174
AUC hígado (h*µg/g)	4519	1092	763	2131	4583

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos de ARNip en hígado en ratones después de un bolo IV o dosis SC de AD-51544, 51545, 51546 o 51547 a 25 mg/kg

Artículo de prueba	**AD-51544**		**AD-51545**		**AD-51546**		**AD-51547**	
Dosis de ARNip (mg/kg)	25		25		25		25	
Ruta de administración	IV	SC	IV	SC	IV	SC	IV	SC
$t_{máx}$ (h)	1	4	1	4	4	2	2	8
$C_{máx}$ (µg/g)	67.9	126	37.0	80.5	35.3	117	73.8	174
$AUC_{0\text{-últ}}$ (h·µg/g)	632	1092	324	763	984	2131	1429	4583
$MRT_{0\text{-últ}}$ (h)	8.7	6.5	5.9	8.5	45.7	40.2	29.4	25.3
$t_{1/2\beta}$ (h) aparente	8.1	8.2	5.7	10.0	51.1	45.3	41.1	52.7

Ejemplo 8: Estabilidad in vitro de agentes de iARN en suero de mono

La estabilidad en suero de los agentes de iARN AD-51544, AD-51545, AD-51546 y AD-51547 también se evaluó en monos. Los resultados demostraron que las hebras antisentido y sentido de AD-51544, AD-51545 y AD-51547 mostraron estabilidad en suero en un período de aproximadamente 24 horas (datos no se muestran).

Ejemplo 9: Agentes de iARN Producen supresión duradera de proteína TTR en primates no humanos

La actividad de silenciamiento de ARN de agentes de iARN AD-45163, AD-51544, AD-51545, AD-51546 y AD-51547 se evaluó midiendo la supresión de proteína TTR en suero de monos cynomolgus luego de la administración subcutánea de cinco dosis de 5 mg/kg (una dosis cada día durante 5 días) o una sola dosis de 25 mg/kg. Los niveles de proteína TTR pre-dosis en suero se evaluaron promediando los niveles a los 11 días antes de la primera dosis, 7 días antes de la primera dosis y 1 día antes de la primera dosis. Los niveles post-dosis en suero de proteína TTR se evaluaron determinando el nivel en suero a partir de 1 día después de la dosis final (es decir, el día 5 del estudio en el grupo de 5x5 mg/kg y el día 1 del estudio en el grupo de 1x25 mg/kg) hasta 49 días después de la última dosis (es decir, día 53 del estudio en el grupo de 5x5 mg/kg y día 49 del estudio en el grupo de 1x25 mg/kg). Ver la Figura 13.

Los niveles de proteína TTR se evaluaron como se describe en el Ejemplo 6. Los resultados se muestran en la Figura 14 y en las Tablas 7 y 8.

Se alcanzó una supresión de proteína TTR de hasta aproximadamente 50% en los grupos que recibieron 25 mg/kg de AD-45163, AD-51544, AD-51546 y AD-51547 (ver la Tabla 8). Se alcanzó una mayor supresión de proteína TTR máxima de aproximadamente 70% en los grupos que recibieron 5x5 mg/kg de AD-45163, AD-51544, AD-51546 y AD-51547 (ver la Tabla 7). El agente AD-51545 produjo un menor grado de supresión en ambos protocolos de administración. Una supresión significativa de aproximadamente 20% o más persistió por hasta 49 días después de la última dosis de AD-51546 y AD-51547 en ambos protocolos de 1x25 mg/kg y 5x5 mg/kg. En general, se logró una mejor supresión en el protocolo de 5x5 mg/kg que en el protocolo de 1x25 mg/kg.

Tabla 7 Transtiretina en suero de fracciones con relación a la pre-dosis en monos cynomolgus (5 mg/kg por día durante 5 días)

	D-11	D-7	D-1	D5	D7	D9	D11	D14	D18	D22	D26	D32	D39	D46	D53
AD-45163	0.98	0.99	1.03	0.71	0.52	0.40	0.34	0.27	0.31	0.39	0.48	0.64	0.68	0.81	0.88
AD-51544	1.02	0.99	0.99	0.60	0.47	0.37	0.35	0.39	0.48	0.58	0.66	0.74	0.83	0.91	0.92
AD-51545	1.03	0.97	1.00	0.73	0.65	0.63	0.69	0.68	0.78	0.87	0.97	1.00	1.03	1.06	1.09
AD-51546	1.01	0.97	1.02	0.59	0.42	0.35	0.30	0.32	0.43	0.58	0.66	0.77	0.92	0.93	0.97
AD-51547	0.99	0.99	1.02	0.74	0.54	0.41	0.34	0.34	0.39	0.49	0.51	0.53	0.65	0.70	0.77

Tabla 8 Transtiretina en suero de fracciones con relación a la pre-dosis en monos cynomolgus (25 mg/kg)

	D-11	D-7	D-1	D1	D3	D5	D7	D10	D14	D18	D22	D28	D35	D42	D49
AD-45163	1.04	1.01	0.95	0.99	0.84	0.67	0.57	0.44	0.45	0.51	0.58	0.66	0.72	0.78	0.85
AD-51544	1.01	1.04	0.95	0.92	0.69	0.57	0.49	0.48	0.56	0.65	0.69	0.77	0.83	0.87	0.94
AD-51545	0.98	1.02	0.99	0.87	0.77	0.69	0.71	0.72	0.84	0.90	0.92	0.99	1.00	1.00	1.00
AD-51546	1.04	1.03	0.93	0.89	0.71	0.62	0.53	0.50	0.55	0.70	0.70	0.69	0.72	0.79	0.84
AD-51547	0.96	1.03	1.01	1.19	0.90	0.70	0.54	0.48	0.50	0.50	0.52	0.58	0.62	0.70	0.72

Ejemplo 10: Tolerabilidad de agentes de iARN que se dirigen a TTR

Evaluación en citoquina en ensayo de sangre entera

Para evaluar la tolerabilidad de agentes de iARN que se dirigen a TTR (incluidos AD-45163, AD-51544, AD-51545, AD-51546 y AD-51547), cada agente se evaluó en un ensayo de sangre entera usando sangre de tres donantes humanos. Los agentes son reactivo transfectado DOTAP 300 nM o 1 μM sin transfección (ARNip libre). Se produjo un cambio menor que 2x para las siguientes citoquinas/quimioquinas: G-CSF, IFN-γ, IL-10, IL-12 (p70), IL1β, IL-1ra, IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, TNFα. (Los resultados no se muestran).

Evaluación in vivo

Para evaluar la tolerabilidad in vivo se inyectaron agentes de iARN subcutáneamente en ratones CD1 a una dosis de 125 mg/kg. No se observó inducción de citoquina a las 2, 4, 6, 24 o 48 horas después de la inyección subcutánea de AD-45163. No se observó una inducción de citoquina significativa a las 6 o 24 horas después de la inyección subcutánea de AD-51544, AD-51545, AD-51546 o AD-51547.

Para evaluar adicionalmente in vivo la tolerabilidad, múltiples agentes de iARN (incluidos AD-45163, AD-51544, AD-51545, AD-51546 y AD-51547) se evaluaron mediante inyección subcutánea de 5 y 25 mg en primates no humanos (monos cynomolgus) con volúmenes de dosis entre 1-2 ml por

sitio. No se observaron eritremas ni edemas en los sitios de inyección.

Estudio de tolerabilidad en ratas con dosis única SC

Para evaluar la toxicidad se inyectaron ratas con una sola dosis subcutánea de 100, 250, 500 o 750 mg/kg de AD-45163 (ver la Tabla 9). Se realizaron las siguientes evaluaciones: signos clínicos de toxicidad, peso corporal, hematología, química clínica y coagulación, peso de órganos (hígado y baso); evaluación a grandes rasgos y microscópica (riñón, hígado, pulmón, nodo linfático, bazo, testículos, timo, aorta, corazón, intestinos (delgado y grueso).

Tabla 9: Estudio de tolerabilidad en ratas con dosis única SC: 100, 250, 500 y 750 mg/kg de AD-45163 in ratas Sprague Dawley

Grupo	Nivel de dosis (mg/kg)	Volumen de dosis (ml/kg)	Ruta y régimen	No. Male Ratas Sprague Dawley	Día de necropsia
PBS	0	10	Inyección SC Día 1 (2 sitios)	7/grupo (5 animales Tox, 2 animales TK)	Día 4
Base AD-45163	100				
	250				
	500				
	750				

Los resultados no mostraron ningún signo clínico de toxicidad, efecto en el peso corporal, peso de órganos o química clínica relacionados con el artículo de prueba. No se observó histopatología en corazón, riñones, testículos, bazo, hígado y timo. Se produjo un leve aumento en el recuento de glóbulos blancos no adverso relacionado con el artículo de prueba (↑68%, principalmente atribuido al aumento en NEUT y MONO) con 750 mg/kg. Estos resultados indican que una dosis única de hasta 750 mg/kg es bien tolerada en ratas.

Tolerabilidad de administraciones subcutáneas repetidas en ratas

Para evaluar la tolerabilidad de administraciones subcutáneas repetidas de AD-45163 se administraron inyecciones subcutáneas de 300 mg/kg durante 5 días y se realizó una necropsia en el día 6. El diseño del estudio se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10: Estudio de tolerabilidad de dosis repetidas en rata

Grupo	Nivel de dosis (kmg/kg	Conc. (mg/mL)	No. de animales tox.	Nx día 6
PBS	0	0	2M, 2H	2M, 2H
AD-45163	300	150	2M, 2H	2M, 2H

Se evaluaron las siguientes variables resultantes: signos clínicos, pesos corporales, hematología, química clínica y coagulación, peso de órganos, evaluación a grandes rasgos y microscópica (hígado, bazo, riñón, corazón, tracto GI y primer y último sitio de inyección). Los resultados no mostraron signos clínicos ni efectos en el peso corporal o en el peso de los órganos relacionados con el artículo de prueba y tampoco hallazgos relacionados con el artículo de prueba en la hematología o química clínica. Se produjo una posible prolongación leve del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) el día 6 (20.4 vs. 17.4 seg). La histopatología no reveló ningún hallazgo relacionado con el artículo de prueba en el hígado, bazo, corazón y tracto GI. En el riñón, se observó una hipertrofia mínima a leve del epitelio tubular (no adversa). En el último sitio de inyección hubo una infiltración mononuclear multifocal mínima no adversa. Estos resultados indican que cinco dosis diarias de 300 mg/kg del agente de iARN base AD-45163 fueron bien toleradas en ratas.

Ejemplo 11: Agentes de iARN producen supresión duradera de proteína TTR en primates no humanos

La actividad de silenciamiento de ARN del agente de iARN AD-51547 se evaluó midiendo la supresión de proteína TTR en suero de monos cynomolgus luego de la administración

subcutánea de una “fase de carga” del agente de iARN: cinco dosis diarias de 2.5 mg/kg, 5 mg/kg o 10 mg/kg (una dosis cada día durante 5 días) seguida de una “fase de mantenimiento” del agente de iARN: dosificación semanal de 2.5 mg/kg, 5 mg/kg o 10 mg/kg durante 4 semanas. Los niveles de proteína TTR en suero pre-dosis se evaluaron promediando los niveles a los 11 días antes de la primera dosis, 7 días antes de la primera dosis y 1 día antes de la primera dosis. Los niveles de proteína TTR en suero post-dosis se evaluaron determinando el nivel en suero con relación a la pre-dosis comenzando el día 1 después de que la fase de carga se había completado hasta el día 40 después de la última dosis de la fase de mantenimiento (es decir, el día 70 del estudio).

Los niveles de proteína TTR se evaluaron como se describe en el Ejemplo 6. Los resultados se muestran en la Figura 15.

Se alcanzó una supresión de proteína TTR de hasta aproximadamente 80% en todos los grupos que recibieron **2.5 mg/kg, 5 mg/kg o 10 mg/kg** de AD-51547. Se alcanzó el silenciamiento en el nadir en todos los grupos aproximadamente el día 14, la supresión experimentada en niveles de silenciamiento en el nadir con una dosis de mantenimiento semanal de **2.5 mg/kg, 5 mg/kg o 10 mg/kg** de AD-51547. Los niveles de TTR no habían vuelto al valor del inicio más de 40 días después de la administración de la

última dosis de mantenimiento para los niveles de dosis de 5 y 2.5 mg/kg.

Equivalentes:

Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar utilizando simplemente experimentación rutinaria, numerosos equivalentes de las realizaciones y los métodos específicos descritos en la presente. Se pretende que dichos equivalentes queden comprendidos por el alcance de 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.

REIVINDICACIONES

1. Un agente de iARN de doble hebra que comprende una hebra sentido complementaria a una hebra antisentido, en donde dicha hebra antisentido comprende una región complementaria a una parte de una transtiretina que codifica ARNm (TTR), en donde cada hebra tiene aproximadamente 14 a aproximadamente 30 nucleótidos, en donde dicho agente de iARN de doble hebra se representa mediante la fórmula (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 son cada uno independientemente 0 o 1;

p, p', q y q' son cada uno independientemente 0-6;

cada N_a y N_a' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-25 nucleótidos que son modificados o no modificados o combinaciones de los mismos, comprendiendo cada secuencia al menos dos nucleótidos modificados de diferente forma;

cada N_b y N_b' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 0-10 nucleótidos que son modificados o no modificados o combinaciones de los mismos;

cada n_p, n_p', n_q y n_q' independientemente representa un nucleótido saliente;

cada XXX, YYY, ZZZ, X′X′X′, Y′Y′Y′ y Z′Z′Z′ independientemente representa un motivo de tres modificaciones idénticas en tres nucleótidos consecutivos;

las modificaciones en N_b difieren de la modificación en Y y modificaciones en N_b' difieren de la modificación en Y′; y

en donde la hebra sentido se conjuga con al menos un ligando.

2. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde i es 1; j es 1; o tanto i como j son 1.

3. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde k es 1; l es 1; o tanto k como l son 1.

4. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde XXX es complementario a X′X′X′, YYY es complementario a Y′Y′Y′ y ZZZ es complementario a Z′Z′Z′.

5. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde el motivo YYY se encuentra en o cerca del sitio de escisión de la hebra sentido.

6. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde el motivo Y′Y′Y′ se encuentra en las posiciones 11, 12 y 13 de la hebra antisentido del extremo 5′.

7. El agente de iARN de la reivindicación 6, en donde el Y′ es 2′-O-metilo.

8. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde la fórmula (III) se representa como la fórmula (IIIa):

sentido: 5' n_p -N_a -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a-n_q 3'

antisentido: 3' n_p'-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-Z'Z'Z'-N_a'n_q' 5'

(IIIa)

en donde cada N_b y N_b' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5 nucleótidos modificados.

9. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde la fórmula (III) se representa como la fórmula (IIIb):

sentido: 5' n_p-N_a-X X X -N_b-Y Y Y -N_a-n_q 3'

antisentido: 3' n_p'-N_a'-X'X'X'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-n_q' 5'

(IIIb)

en donde cada N_b y N_b' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5 nucleótidos modificados.

10. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde la fórmula (III) se representa como la fórmula (IIIc):

sentido: 5' n_p-N_a-X X X -N_b-Y Y Y -N_b-Z Z Z -N_a-n_q 3'

antisentido: 3' n_p'-N_a'-X'X'X'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-Z'Z'Z'-N_a'-n_q' 5'

(IIIc)

en donde cada N_b y N_b' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 1-5 nucleótidos modificados y cada N_a y N_a' independientemente representa una secuencia de oligonucleótidos que comprende 2-10 nucleótidos modificados.

11. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde las regiones dúplex tienen 15-30 pares de nucleótidos de longitud.

12. El agente de iARN de la reivindicación 11, en donde las regiones dúplex tienen 17-23 pares de nucleótidos de longitud.

13. El agente de iARN de la reivindicación 11, en donde las regiones dúplex tienen 17-25 pares de nucleótidos de longitud.

14. El agente de iARN de la reivindicación 11, en donde las regiones dúplex tienen 23-27 pares de nucleótidos de longitud.

15. El agente de iARN de la reivindicación 11, en donde las regiones dúplex tienen 19-21 pares de nucleótidos de longitud.

16. El agente de iARN de la reivindicación 13, en donde las regiones dúplex tienen 21-23 pares de nucleótidos de longitud.

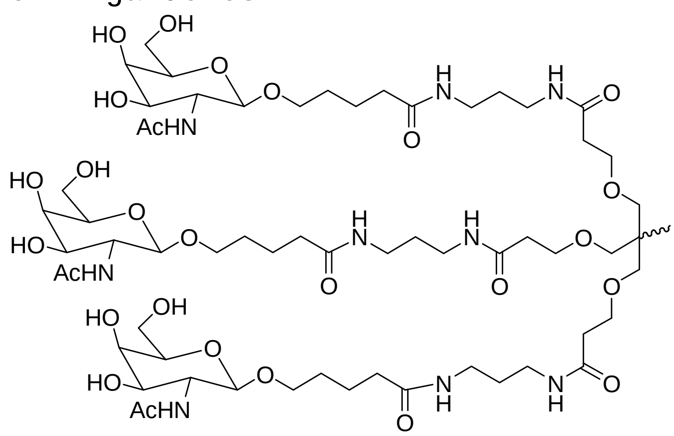
17. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde cada hebra tiene 15-30 nucleótidos.

18. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde las modificaciones en los nucleótidos se seleccionan del grupo que consiste en LNA, HNA, CeNA, 2′-metoxietilo, 2′-O-alquilo, 2′-O-alilo, 2′-C- alilo, 2′-fluoro, 2′-desoxi, 2′-hidroxilo y combinaciones de los mismos.

19. El agente de iARN de la reivindicación 18, en donde las modificaciones en los nucleótidos son 2′-O-metilo, 2′-fluoro o ambos.

20. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde el ligando es uno o más derivados de GalNAc unidos a través de un enlazante ramificado bivalente o trivalente.

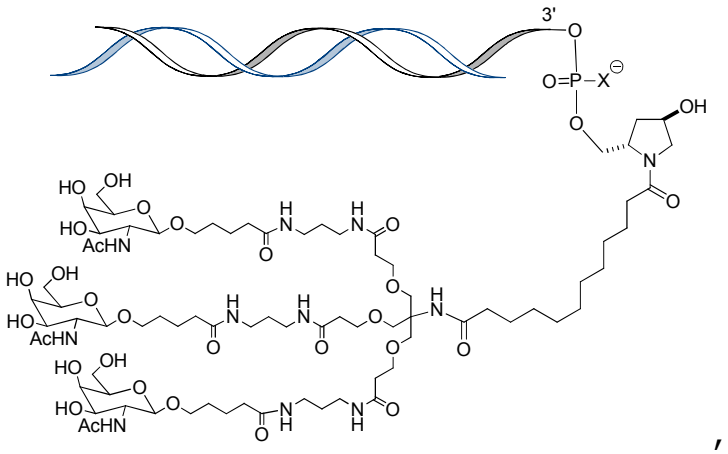
21. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde el ligando es



.

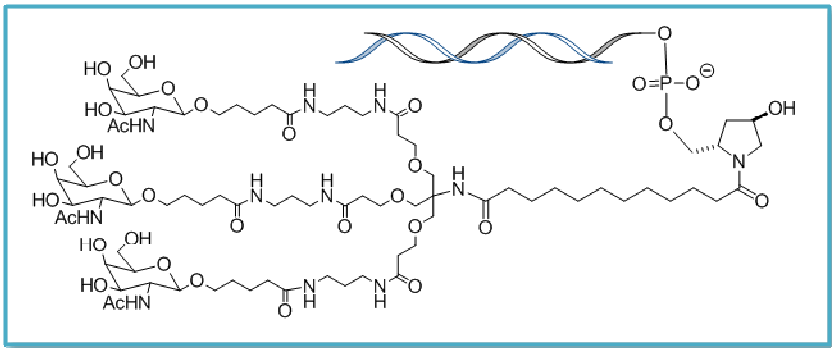
22. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde el ligando está unido al extremo 3′ de la hebra sentido.

23. El agente de iARN de la reivindicación 22, en donde el agente de iARN se conjuga con el ligando tal como se muestra en el siguiente esquema



en donde X es O o S.

24. El agente de iARN de la reivindicación 23, en donde el agente de iARN se conjuga con el ligando tal como se muestra en el siguiente esquema



25. El agente de iARN de la reivindicación 1 que adicionalmente comprende al menos una conexión internucleótidos de fosforotioato o metilfosfonato.

26. El agente de iARN de la reivindicación 25, en donde la conexión internucleótidos de fosforotioato o metilfosfonato está en el extremo terminal 3’ de una hebra.

27. El agente de iARN de la reivindicación 26, en donde dicha hebra es la hebra antisentido.

28. El agente de iARN de la reivindicación 26, en donde dicha hebra es la hebra sentido.

29. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde el par de bases en la posición 1 del extremo 5′ de la hebra antisentido del dúplex es un par de bases AU.

30. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde los nucleótidos Y contienen una modificación 2′-fluoro.

31. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde los nucleótidos Y′ contienen una modificación 2′-O-metilo.

32. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde p′>0.

33. El agente de iARN de la reivindicación 1, en donde p′=2.

34. El agente de iARN de la reivindicación 33, en donde q′=0, p=0, q=0 y los nucleótidos salientes p′ son complementarios al ARNm objetivo.

35. El agente de iARN de la reivindicación 33, en donde q′=0, p=0, q=0 y los nucleótidos salientes p′ no son complementarios al ARNm objetivo.

36. El agente de iARN de la reivindicación 33, en donde la hebra sentido tiene un total de 21 nucleótidos y la hebra antisentido tiene un total de 23 nucleótidos.

37. El agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 32-36, en donde al menos un np′ está unido

a un nucleótido cercano mediante una conexión de fosforotioato.

38. El agente de iARN de la reivindicación 37, en donde todos los np′ están unidos a nucleótidos cercanos mediante conexiones de fosforotioato.

39. El agente de iARN de la reivindicación 1 seleccionado del grupo de agentes de iARN que figuran en la Tabla 1.

40. El agente de iARN de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en AD-51544, AD-51545, AD-51546 y AD-51547.

41. El agente de iARN de la reivindicación 40, en donde el agente de iARN es AD-51547.

42. Una célula que contiene el agente de iARN de doble hebra de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

43. Una composición farmacéutica que comprende un agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

44. La composición farmacéutica de la reivindicación 43, en donde el agente de iARN se administra en una solución sin tamponar.

45. La composición farmacéutica de la reivindicación 44, en donde dicha solución sin tamponar es solución salina o agua.

46. La composición farmacéutica de la reivindicación 43, en donde dicho ARNip se administra con una solución tamponadora.

47. La composición farmacéutica de la reivindicación 46, en donde dicha solución tamponadora comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato o cualquier combinación de los mismos.

48. La composición farmacéutica de la reivindicación 47, en donde dicha solución tamponadora es solución salina tamponada con fosfato (PBS).

49. La composición farmacéutica de la reivindicación 43, en donde dicha composición farmacéutica es un liposoma.

50. La composición farmacéutica de la reivindicación 43, en donde dicha composición farmacéutica es una formulación lipídica.

51. Un método para inhibir la expresión de una transtiretina (TTR) en una célula que comprende poner en contacto dicha célula con un agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41 o con una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 43 a 50 en una cantidad efectiva para inhibir la expresión de dicha TTR en dicha célula, inhibiendo así la expresión de dicha transtiretina (TTR) en dicha célula.

52. El método de la reivindicación 51, en donde la expresión de dicha TTR se inhibe al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente

70%, al menos aproximadamente 80% o al menos aproximadamente 90%.

53. El método de la reivindicación 51, en donde dicha célula se pone en contacto *in vitro* con dicho agente de iARN.

54. El método de la reivindicación 51, en donde dicha célula está presente dentro de un sujeto.

55. El método de la reivindicación 54, en donde dicho sujeto es un humano.

56. El método de la reivindicación 54, en donde dicho sujeto padece una enfermedad asociada a TTR y dicha cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva.

57. El método de la reivindicación 54, en donde dicho sujeto es un sujeto que corre el riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a TTR y dicha cantidad efectiva es una cantidad profilácticamente efectiva.

58. El método de la reivindicación 57, en donde dicho sujeto porta una mutación del gen de TTR que se asocia con el desarrollo de una enfermedad asociada a TTR.

59. El método de la reivindicación 56 o 57, en donde dicha enfermedad asociada a TTR se selecciona del grupo que consiste en amiloidosis sistémica senil (ASS), amiloidosis familiar sistémica, polineuropatía amiloidótica familiar (PAF), cardiomiopatía amiloidótica familiar (CAF), amiloidosis leptomeníngea/del Sistema Nervioso Central (SNC) e hipertiroxinemia.

60. El método de la reivindicación 54, en donde dicho sujeto tiene una amiloidosis asociada a TTR y dicho método reduce un depósito de TTR amiloide en dicho sujeto.

61. El método de la reivindicación 54, en donde dicho agente de iARN se administra a dicho sujeto mediante un medio de administración que se selecciona del grupo que consiste en subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrabronquial, intrapleural, intraperitoneal, intraarterial, linfática, cerebroespinal y cualquier combinación de las mismas.

62. El método de la reivindicación 54, en donde dicho agente de iARN se administra a dicho sujeto mediante administración subcutánea, intramuscular o intravenosa.

63. El método de la reivindicación 62, en donde dicha administración subcutánea comprende administración mediante bomba subcutánea o depósito subcutáneo.

64. El método de la reivindicación 54, en donde dicho agente de iARN se administra a dicho sujeto, de forma tal que dicho agente de iARN se libera en un sitio específico dentro de dicho sujeto.

65. El método de la reivindicación 64, en donde dicho sitio se selecciona del grupo que consiste en hígado, plexo coroideo, retina y páncreas.

66. El método de la reivindicación 64, en donde dicho sitio es el hígado.

67. El método de la reivindicación 64, en donde la liberación de dicho agente de iARN es mediada por un receptor de asialoglucoproteína (ASGP-R) presente en hepatocitos.

68. El método de la reivindicación 54, en donde dicho agente de iARN se administra a una dosis de 0.05-50 mg/kg.

69. El método de la reivindicación 54, en donde dicho agente de iARN se administra en dos o más dosis.

70. El método de la reivindicación 69, en donde dicho agente de iARN se administra a intervalos que se seleccionan del grupo que consiste en una vez cada aproximadamente 12 horas, una vez cada aproximadamente 24 horas, una vez cada aproximadamente 48 horas, una vez cada aproximadamente 72 horas y una vez cada aproximadamente 96 horas.

71. El método de la reivindicación 54 que adicionalmente comprende evaluar el nivel de expresión de ARNm de TTR o expresión de proteína TTR en una muestra derivada del sujeto.

72. El método de la reivindicación 54, en donde la administración de dicho agente de iARN no resulta en una respuesta inflamatoria en dicho sujeto tal como se evalúa en base al nivel de una citoquina o quimioquina seleccionada del grupo que consiste en G-CSF, IFN-γ, IL-10, IL-12 (p70), IL1β, IL-1ra, IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1α,

MIP-1β, TNFα y cualquier combinación de las mismas, en una muestra de dicho sujeto.

73. El método de la reivindicación 54, en donde dicho agente de iARN se administra utilizando una composición farmacéutica.

74. El método de la reivindicación 73, en donde dicho ARNip se administra en una solución sin tamponar.

75. El método de la reivindicación 74, en donde dicha solución sin tamponar es solución salina o agua.

76. El método de la reivindicación 73, en donde dicho ARNip se administra con una solución tamponadora.

77. El método de la reivindicación 76, en donde dicha solución tamponadora comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato o cualquier combinación de los mismos.

78. El método de la reivindicación 77, en donde dicha solución tamponadora es solución salina tamponada con fosfato (PBS).

79. El método de la reivindicación 73, en donde dicha composición farmacéutica es un liposoma.

80. Un método para tratar o prevenir una enfermedad asociada a TTR en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad profilácticamente efectiva de un agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41 o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 43 a 50,

tratando o previniendo así dicha enfermedad asociada a TTR en dicho sujeto.

81. El método de la reivindicación 80, en donde la expresión de TTR en una muestra derivada de dicho sujeto se inhibe al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80% o al menos aproximadamente 90%.

82. El método de la reivindicación 80, en donde dicho sujeto es un humano.

83. El método de la reivindicación 80, en donde dicho sujeto es un sujeto que padece una enfermedad asociada a TTR.

84. El método de la reivindicación 80, en donde dicho sujeto es un sujeto que corre el riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a TTR.

85. El método de la reivindicación 80, en donde dicho sujeto porta un gen de la mutación de TTR que se asocia con el desarrollo de una enfermedad asociada a TTR.

86. El método de la reivindicación 80, en donde dicha enfermedad asociada a TTR se selecciona del grupo que consiste en amiloidosis sistémica senil (ASS), amiloidosis familiar sistémica, polineuropatía amiloidótica familiar (PAF), cardiomiopatía amiloidótica familiar (CAF),

amiloidosis leptomeníngea/del Sistema Nervioso Central (SNC) e hipertiroxinemia.

87. El método de la reivindicación 80, en donde dicho sujeto tiene una amiloidosis asociada a TTR y dicho método reduce un depósito de TTR amiloide en dicho sujeto.

88. El método de la reivindicación 80, en donde dicho agente de iARN se administra a dicho sujeto mediante un medio de administración que se selecciona del grupo que consiste en subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrabronquial, intrapleural, intraperitoneal, intraarterial, linfática, cerebroespinal y cualquier combinación de las mismas.

89. El método de la reivindicación 80, en donde dicho agente de iARN se administra a dicho sujeto mediante administración subcutánea, intramuscular o intravenosa.

90. El método de la reivindicación 89, en donde dicha administración subcutánea comprende administración mediante bomba subcutánea o depósito subcutáneo.

91. El método de la reivindicación 80, en donde dicho agente de iARN se administra a dicho sujeto, de forma tal que dicho agente de iARN se libera en un sitio específico dentro de dicho sujeto.

92. El método de la reivindicación 91, en donde dicho sitio se selecciona del grupo que consiste en hígado, plexo coroideo, retina y páncreas.

93. El método de la reivindicación 91, en donde dicho sitio es el hígado.

94. El método de la reivindicación 91, en donde la liberación de dicho agente de iARN es mediada por un receptor de asialoglucoproteína (ASGP-R) presente en hepatocitos.

95. El método de la reivindicación 80, en donde dicho agente de iARN se administra a una dosis de 0.05-50 mg/kg.

96. El método de la reivindicación 80, en donde dicho agente de iARN se administra en dos o más dosis.

97. El método de la reivindicación 96, en donde dicho agente de iARN se administra a intervalos que se seleccionan del grupo que consiste en una vez cada aproximadamente 12 horas, una vez cada aproximadamente 24 horas, una vez cada aproximadamente 48 horas, una vez cada aproximadamente 72 horas y una vez cada aproximadamente 96 horas.

98. El método de la reivindicación 80 que adicionalmente comprende evaluar el nivel de expresión de ARNm de TTR o expresión de proteína TTR en una muestra derivada del sujeto.

99. El método de la reivindicación 80, en donde la administración de dicho agente de iARN no resulta en una respuesta inflamatoria en dicho sujeto tal como se evalúa en base al nivel de una citoquina o quimioquina seleccionada del grupo que consiste en G-CSF, IFN-γ, IL-10,

IL-12 (p70), IL1β, IL-1ra, IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, TNFα y cualquier combinación de las mismas, en una muestra de dicho sujeto.

100. El método de la reivindicación 80, en donde dicho agente de iARN se administra utilizando una composición farmacéutica.

101. El método de la reivindicación 100, en donde dicho ARNip se administra en una solución sin tamponar.

102. El método de la reivindicación 101, en donde dicha solución sin tamponar es solución salina o agua.

103. El método de la reivindicación 100, en donde dicho ARNip se administra con una solución tamponadora.

104. El método de la reivindicación 103, en donde dicha solución tamponadora comprende acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato o cualquier combinación de los mismos.

105. El método de la reivindicación 104, en donde dicha solución tamponadora es solución salina tamponada con fosfato (PBS).

106. El método de la reivindicación 100, en donde dicha composición farmacéutica es un liposoma.

107. Un método para inhibir la expresión de transtiretina (TTR) en una célula que comprende poner en contacto dicha célula con un agente de iARN de doble hebra en una cantidad efectiva para inhibir la expresión de TTR en dicha célula, en donde dicho agente de iARN de doble

hebra se selecciona del grupo de agentes de iARN que figuran en la Tabla 1, inhibiendo así la expresión de transtiretina (TTR) en dicha célula.

108. Un método para inhibir la expresión de transtiretina (TTR) en una célula que comprende poner en contacto dicha célula con un agente de iARN de doble hebra en una cantidad efectiva para inhibir la expresión de TTR en dicha célula, en donde dicho agente de iARN de doble hebra se selecciona del grupo que consiste en AD-51544, AD-51545, AD-51546 y AD-51547, inhibiendo así la expresión de transtiretina (TTR) en dicha célula.

109. Un método para inhibir la expresión de transtiretina (TTR) en una célula que comprende poner en contacto dicha célula con un agente de iARN de doble hebra en una cantidad efectiva para inhibir la expresión de TTR en dicha célula, en donde dicho agente de iARN de doble hebra es AD-51547, inhibiendo así la expresión de transtiretina (TTR) en dicha célula.

110. Un método para tratar o prevenir una enfermedad asociada a TTR en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad profilácticamente efectiva de un agente de iARN de doble hebra, en donde dicho agente de iARN de doble hebra se selecciona del grupo de agentes que figuran en la Tabla 1, tratando o previniendo así una enfermedad asociada a TTR en dicho sujeto.

111. Un método para tratar o prevenir una enfermedad asociada a TTR en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad profilácticamente efectiva de un agente de iARN de doble hebra, en donde dicho agente de iARN de doble hebra se selecciona del grupo que consiste en AD-51544, AD-51545, AD-51546 y AD-51547, tratando o previniendo así una enfermedad asociada a TTR en dicho sujeto.

112. Un método para tratar o prevenir una enfermedad asociada a TTR en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad profilácticamente efectiva de un agente de iARN de doble hebra, en donde dicho agente de iARN de doble hebra es AD-51547, tratando o previniendo así una enfermedad asociada a TTR en dicho sujeto.

113. Un kit para llevar a cabo el método de la reivindicación 46 que comprende

a) dicho agente de iARN, e

b) instrucciones para su uso.

114. Un kit para llevar a cabo el método de la reivindicación 74 que comprende

a) dicho agente de iARN,

b) instrucciones para su uso, y

c) opcionalmente, medios para administrar dicho agente de iARN a dicho sujeto.

RESUMEN

AGENTES DE iARN, COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS PARA TRATAR ENFERMEDADES ASOCIADAS A TRANSTIRETINA (TTR)

La presente invención proporciona agentes de iARN, por ejemplo, agentes de iARN de doble hebra, que se dirigen al gen de la transtiretina (TTR) y métodos para utilizar dichos agentes de iARN para tratar o prevenir enfermedades asociadas a TTR.

FIG. 1

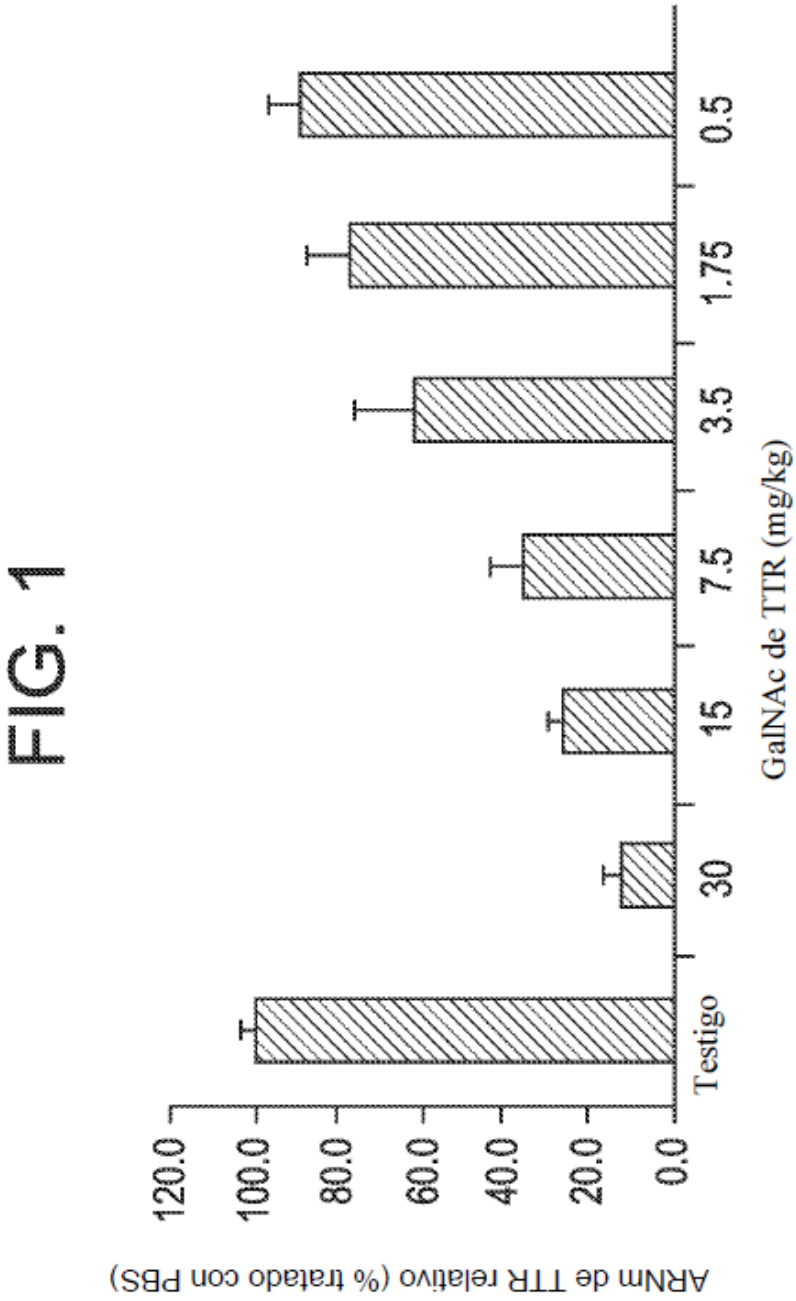

ARNm de TTR relativo (% tratado con PBS)
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
Testigo
30
15
7.5
3.5
1.75
0.5
GalNAc de TTR (mg/kg)

FIG. 2

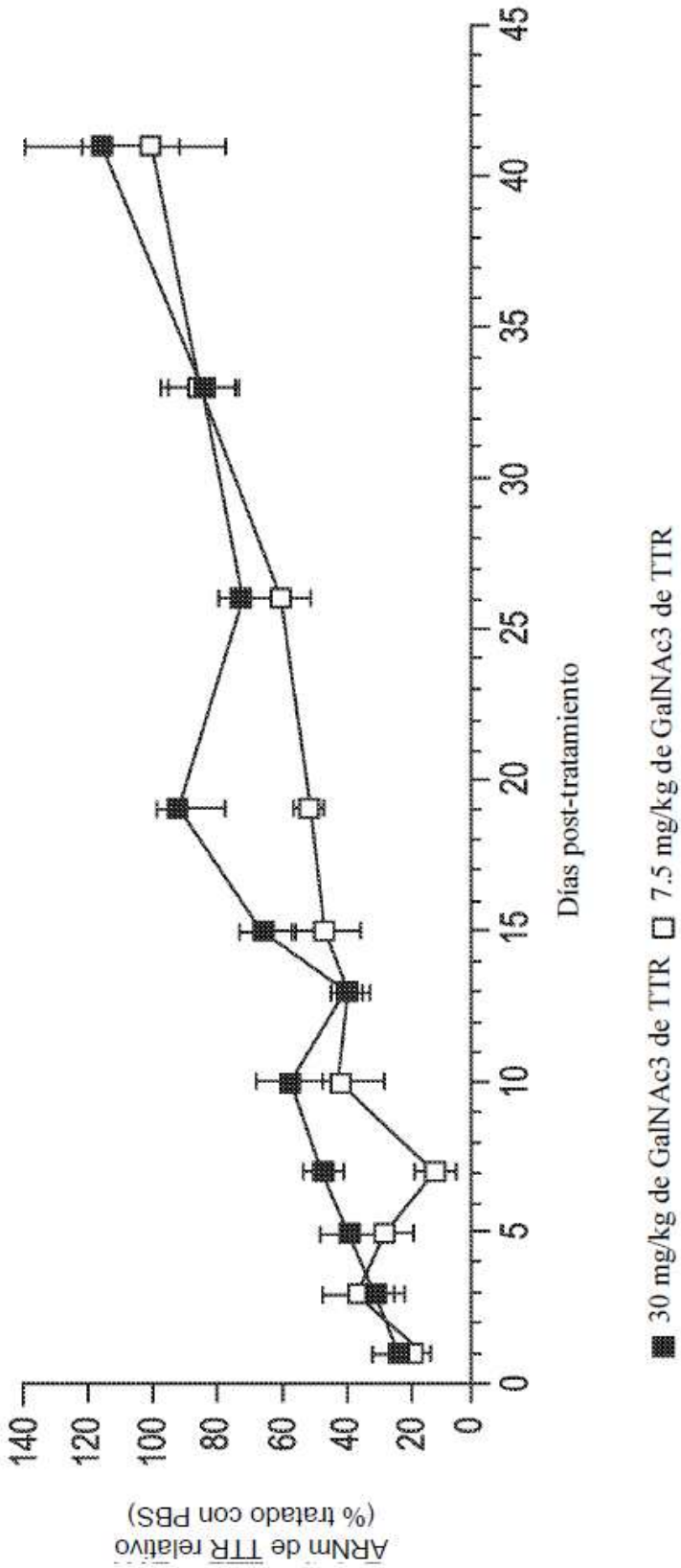

ARNm de TTR relativo
(% tratado con PBS)
140
120
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
Días post-tratamiento
30 mg/kg de GalNAc3 de TTR
7.5 mg/kg de GalNAc3 de TTR

FIG. 3

Secuencia de ARNm de TTR humana (SEQ ID NO: 1), No. de Acceso Gen Bank.: M10605, GI: 189583

```
   1 cagaagtcca ctcattcttg gcaggatggc ttctcatcgt ctgctcctcc tctgccttgc
  61 tggactggta ttgtgtctg aggctggccc tacgggcacc ggtgaatcca agtgtcctct
 121 gatggtcaaa gttctagatg ctgtccgagg cagtcctgcc atcaatgtgg ccgtgcatgt
 181 gttcagaaag gctgctgatg acacctgggg gccatttgcc tctgggaaaa ccagtgagtc
 241 tggagagctg catgggctca caactgagga ggaatttgta gaagggatat acaaagtgga
 301 aatagacacc aaatcttact ggaagggcact tggcatctcc ccattccatg agcatgcaga
 361 ggtggtattc acagccaacg actccggccc ccgccgctac accattgccg ccctgctgag
 421 ccctactccc tattccacca cggctgtcgt caccaatccc aaggaatgag ggacttctcc
 481 tccagtgggac ctgaagggacg agggatgggga ttttcatgtaa ccaagagtat tccatttttta
 541 ctaaagcagt gttttcacct catatgctat gttagaagtc caggcagaga caataaaaca
 601 ttcctgtgaa aggc
```

FIG. 4

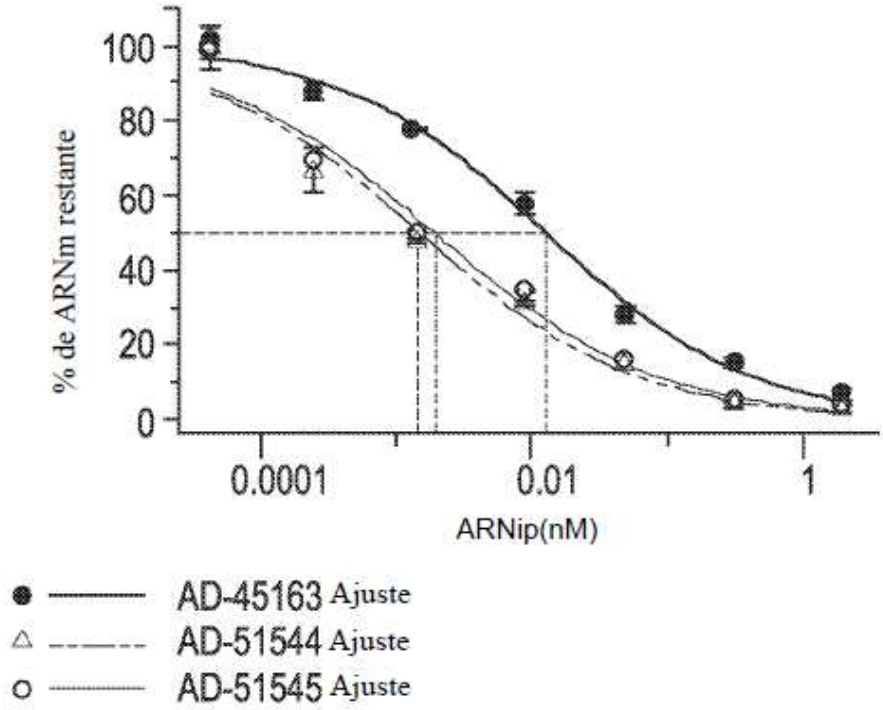
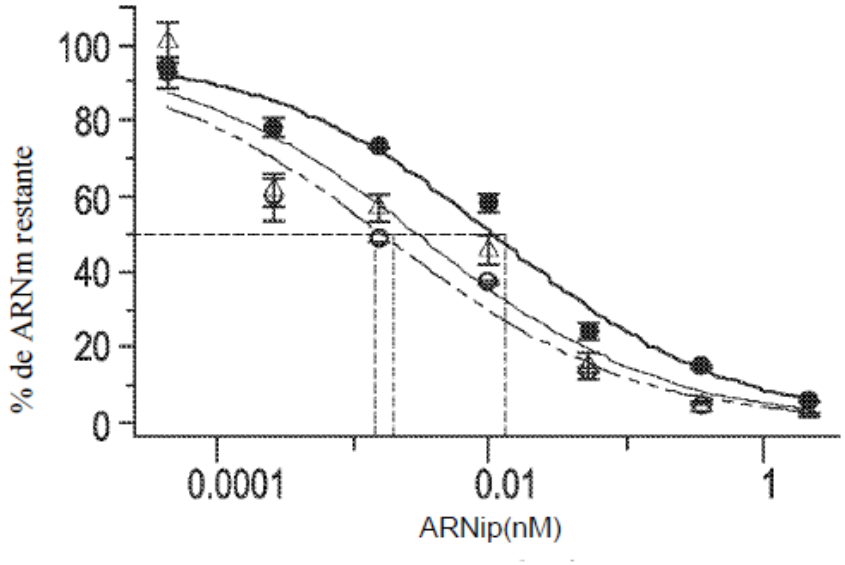

100
80
60
40
20
0
% de ARNm restante
0.0001
0.01
1
ARNip(nM)
AD-45163 Ajuste
AD-51544 Ajuste
AD-51545 Ajuste

FIG. 5



● ——— AD-45165 Ajuste
△ - - - - AD-51546 Ajuste
○ ——— AD-51547 Ajuste

FIG. 6

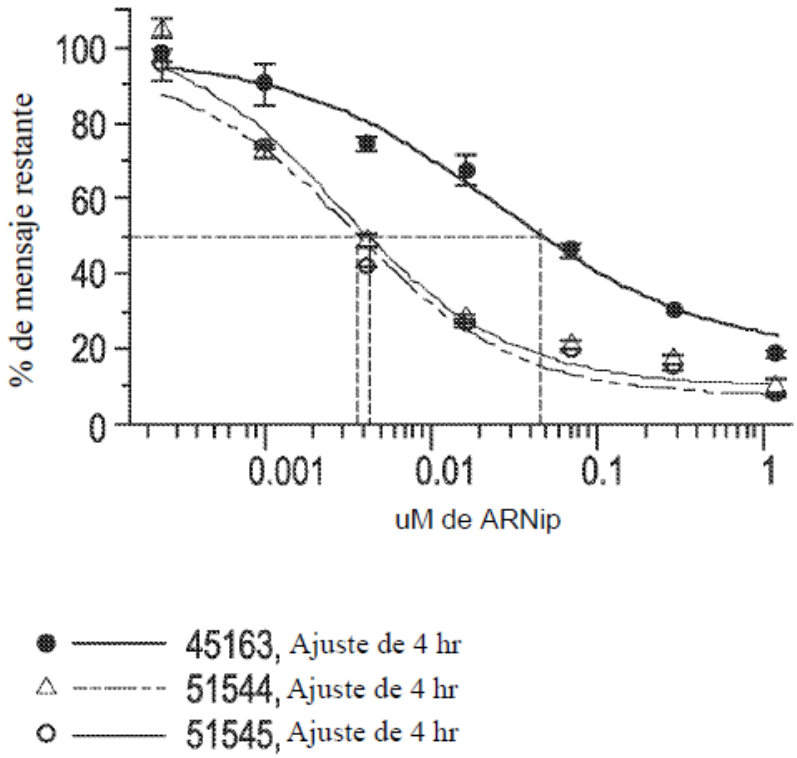
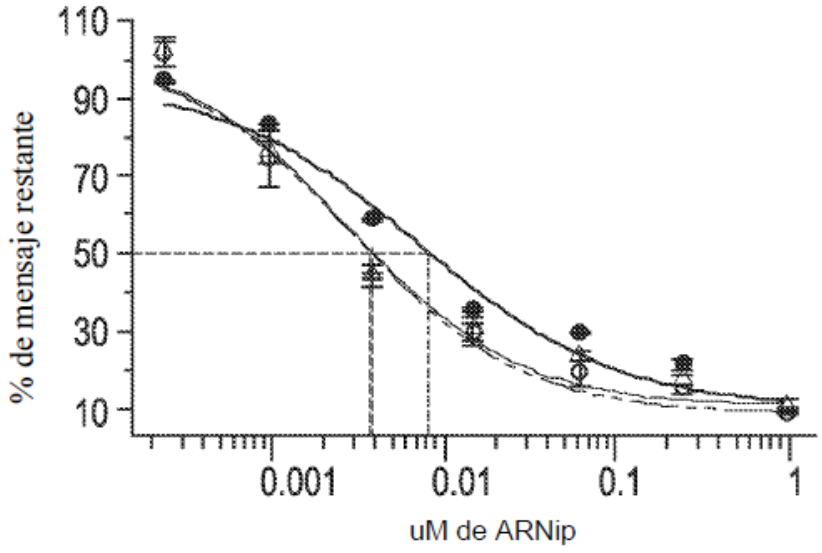
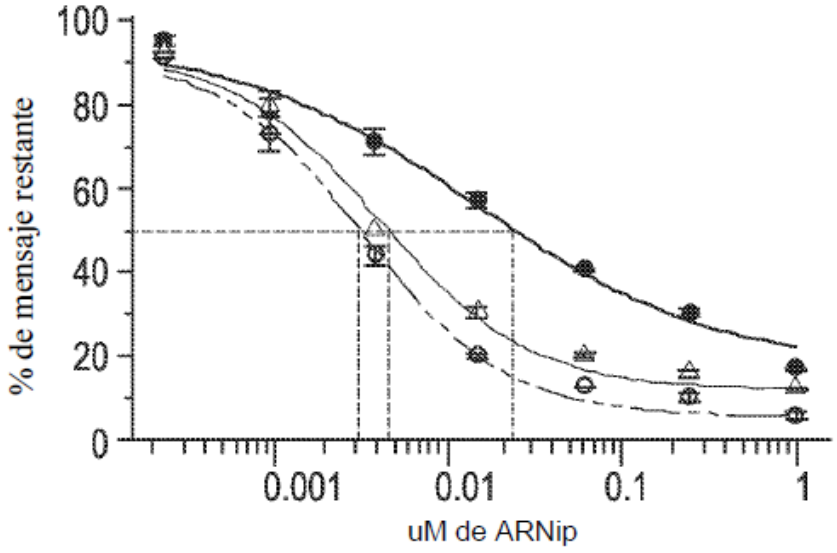

% de mensaje restante
100
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
uM de ARNip
45163, Ajuste de 4 hr
51544, Ajuste de 4 hr
51545, Ajuste de 4 hr

FIG. 7



● ——— 45163, Ajuste de 24 hr
△ - - - - - 51544, Ajuste de 24 hr
○ ——— 51545, Ajuste de 24 hr

FIG. 8



● ——— 45165, Ajuste de 4 hr
△ - - - - - 51546, Ajuste de 4 hr
○ ——— 51547, Ajuste de 4 hr

FIG. 9

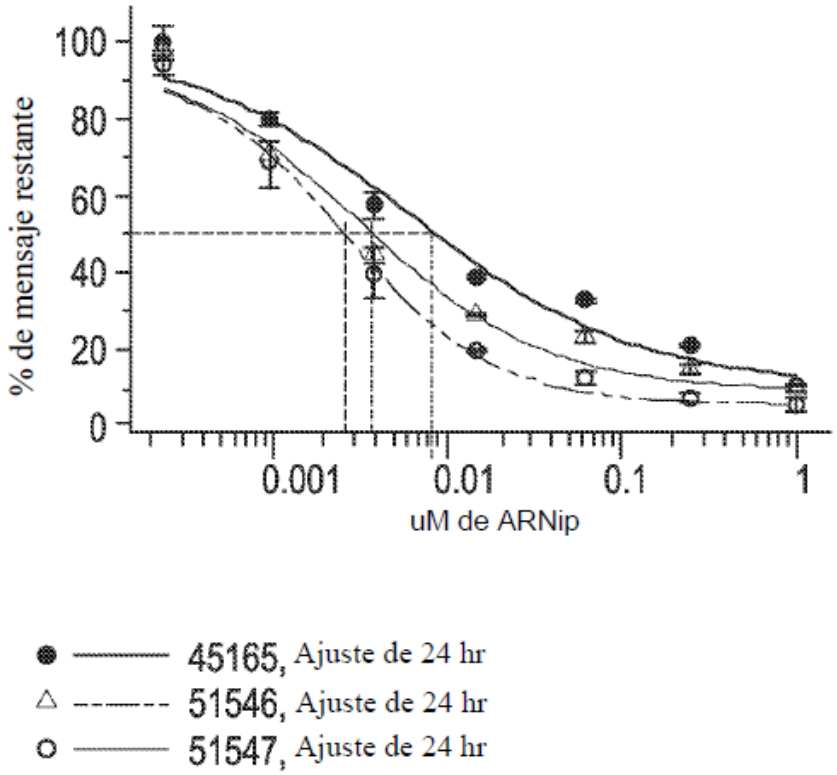

100
80
60
40
20
0
% de mensaje restante
0.001
0.01
0.1
1
uM de ARNip
45165, Ajuste de 24 hr
51546, Ajuste de 24 hr
51547, Ajuste de 24 hr

FIG. 10A

Evaluación in vivo de candidato de conjugado de GalNAc3 de TTR humano/cynomolgus
1xdosis a 5 mg/kg o 1 mg/kg, retiro 48 horas post dosis
Niveles de TTRh de ARNm

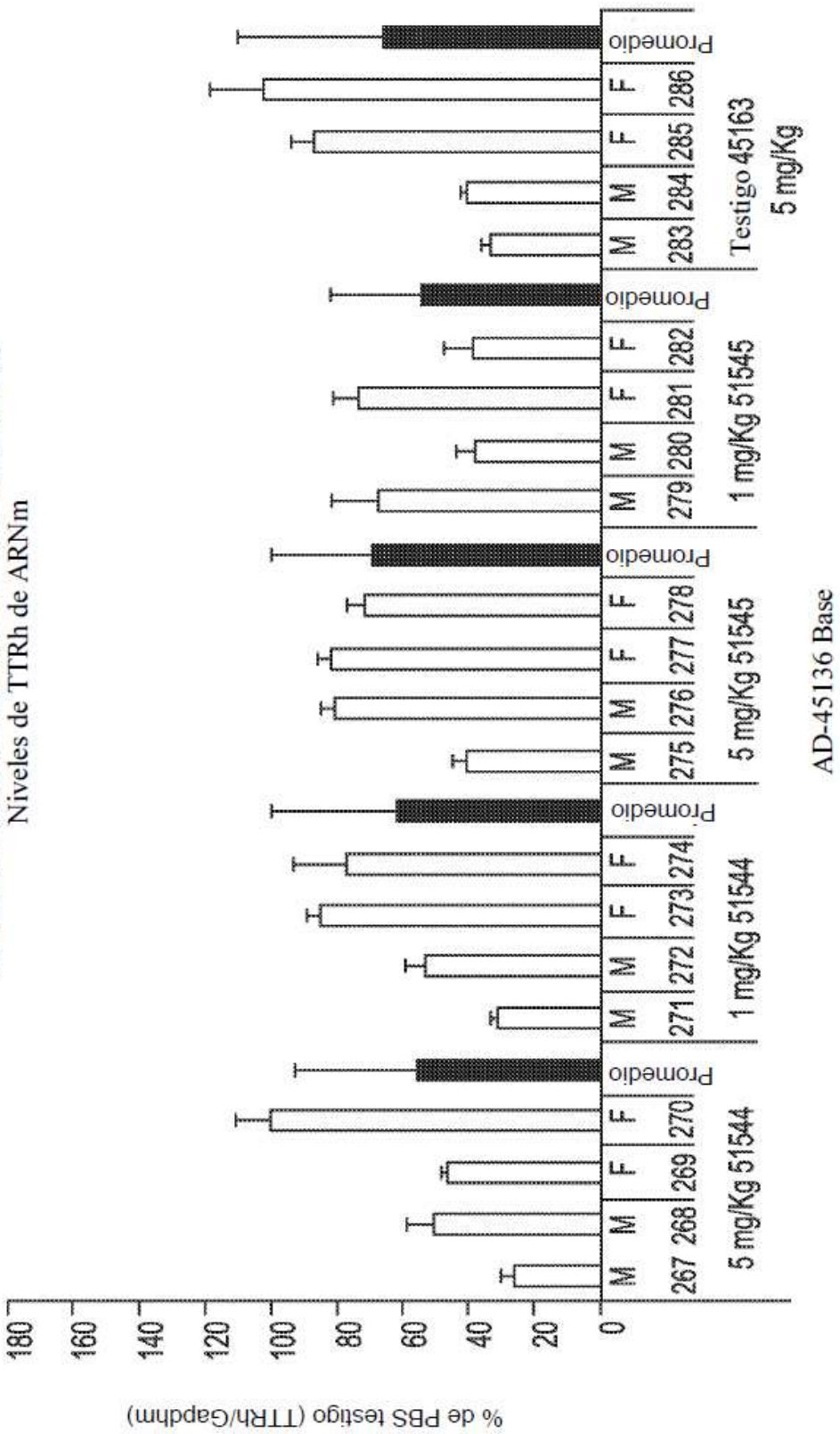


FIG. 10B

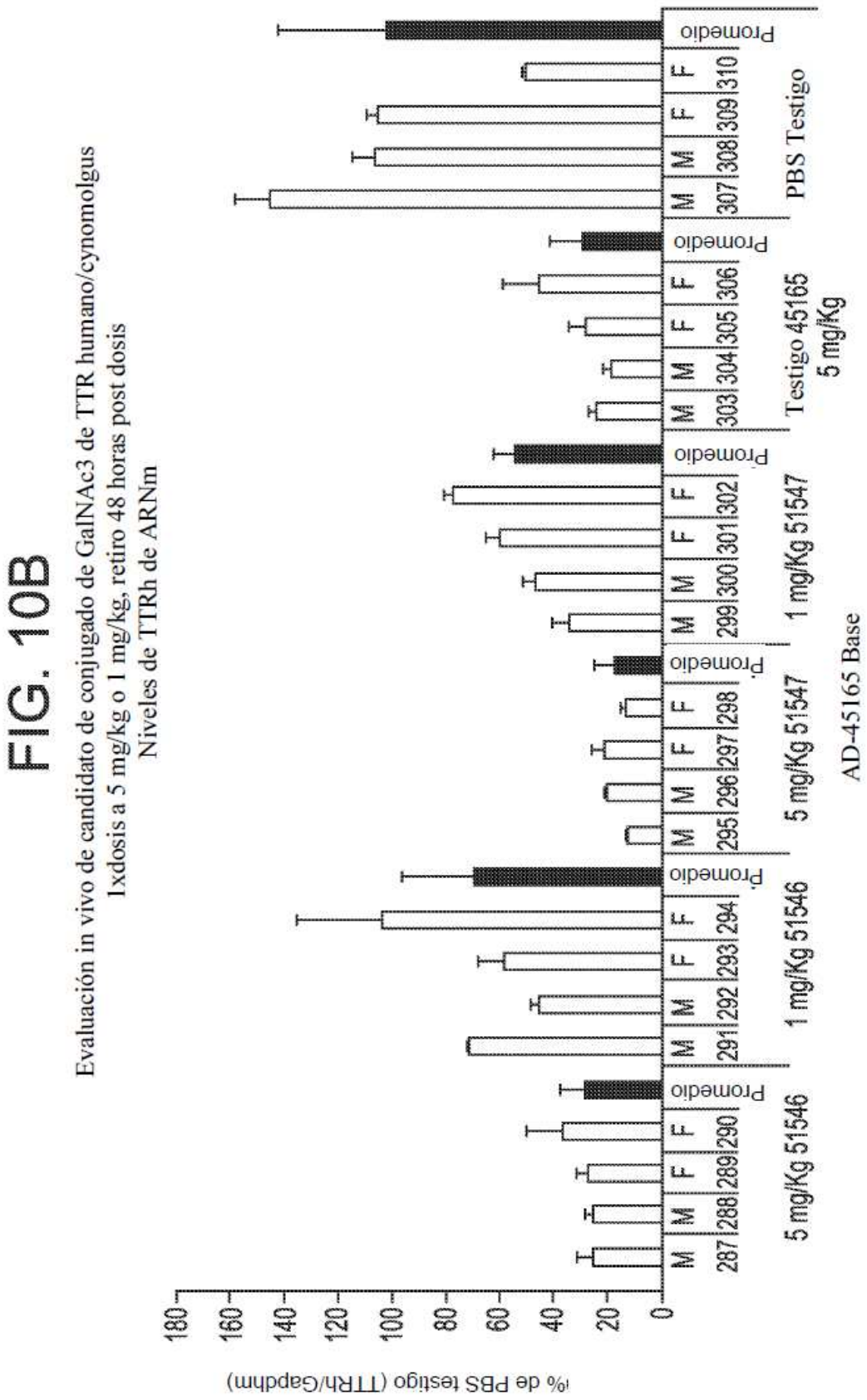

Evaluación in vivo de candidato de conjugado de GalNAc3 de TTR humano/cynomolgus
1xdosis a 5 mg/kg o 1 mg/kg, retiro 48 horas post dosis
Niveles de TTRh de ARNm
% de PBS testigo (TTRh/Gapdhm)
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
M 287
M 288
F 289
F 290
Promedio
5 mg/Kg 51546
M 291
M 292
F 293
F 294
Promedio
1 mg/Kg 51546
M 295
M 296
F 297
F 298
Promedio
5 mg/Kg 51547
M 299
M 300
F 301
F 302
Promedio
1 mg/Kg 51547
AD-45165 Base
M 303
M 304
F 305
F 306
Promedio
Testigo 45165
5 mg/Kg
M 307
M 308
F 309
F 310
Promedio
PBS Testigo

FIG. 11

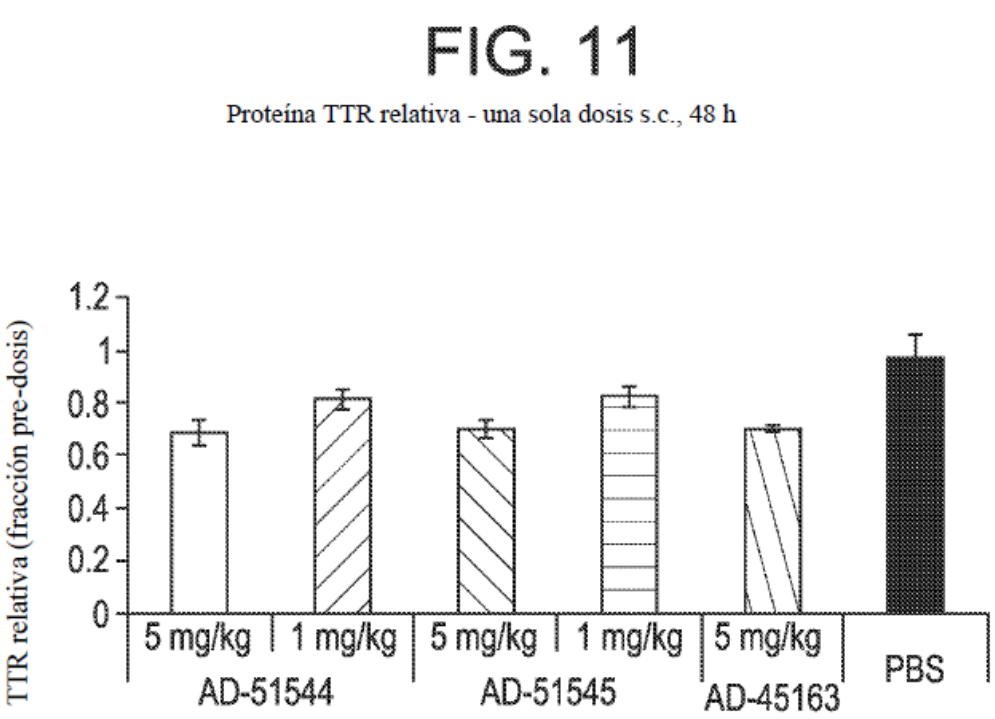

Proteína TTR relativa - una sola dosis s.c., 48 h
TTR relativa (fracción pre-dosis)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
5 mg/kg
1 mg/kg
5 mg/kg
1 mg/kg
5 mg/kg
PBS
AD-51544
AD-51545
AD-45163

FIG. 12

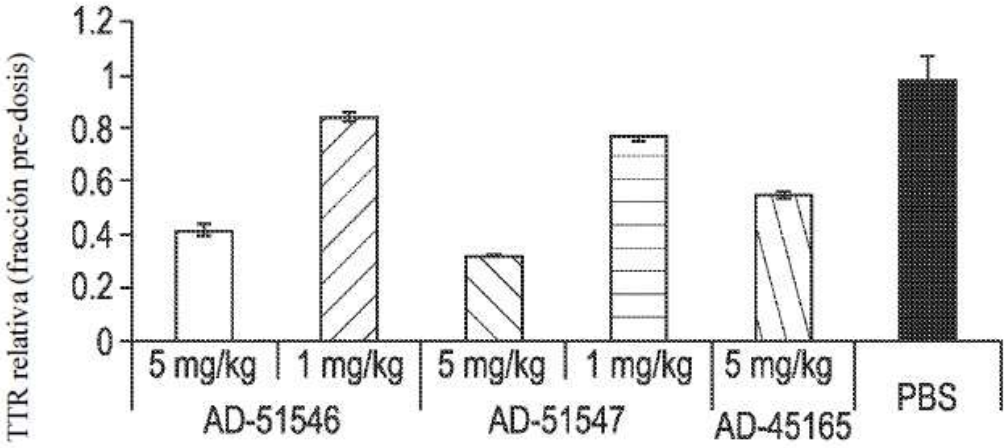

Proteína TTR relativa - una sola dosis s.c., 48 h
TTR relativa (fracción pre-dosis)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
5 mg/kg
1 mg/kg
5 mg/kg
1 mg/kg
5 mg/kg
PBS
AD-51546
AD-51547
AD-45165

FIG. 13

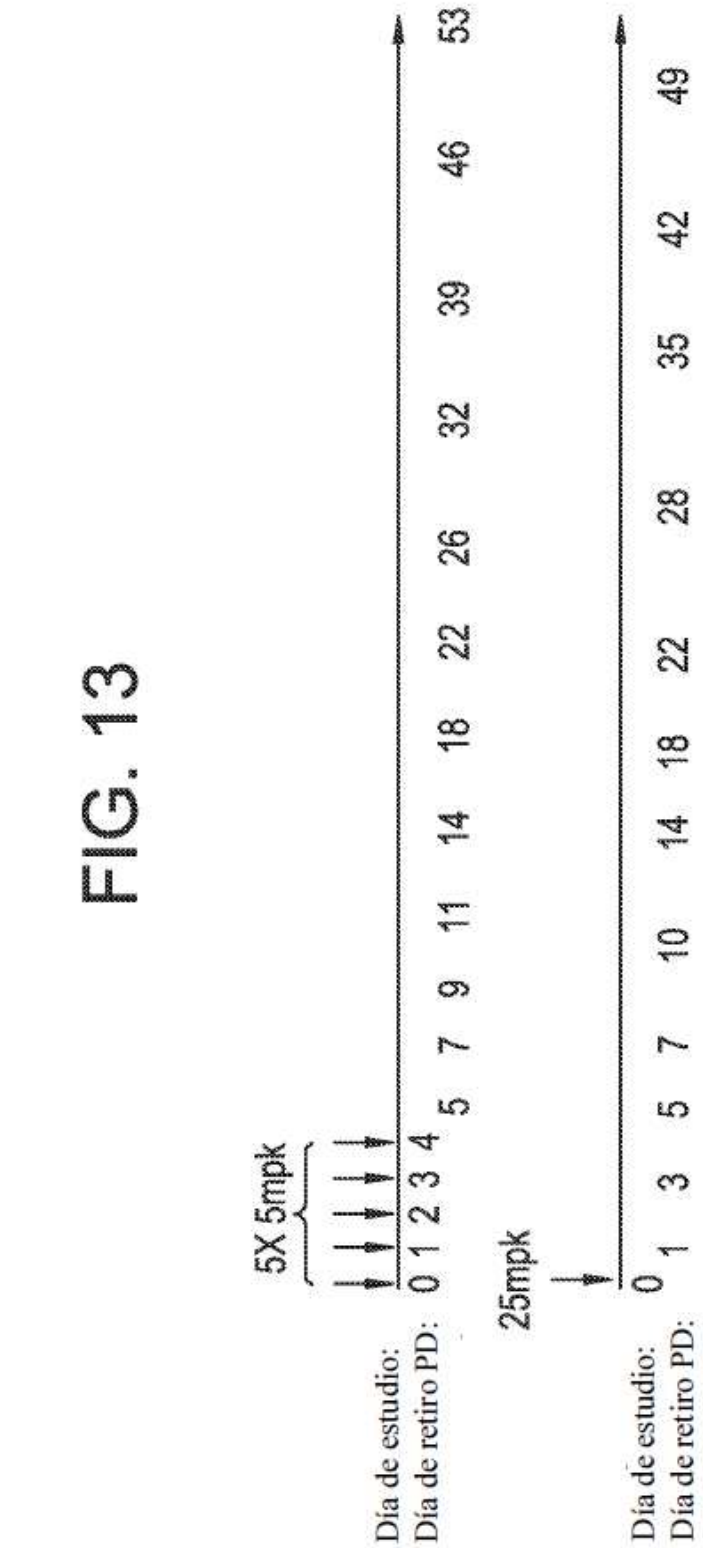
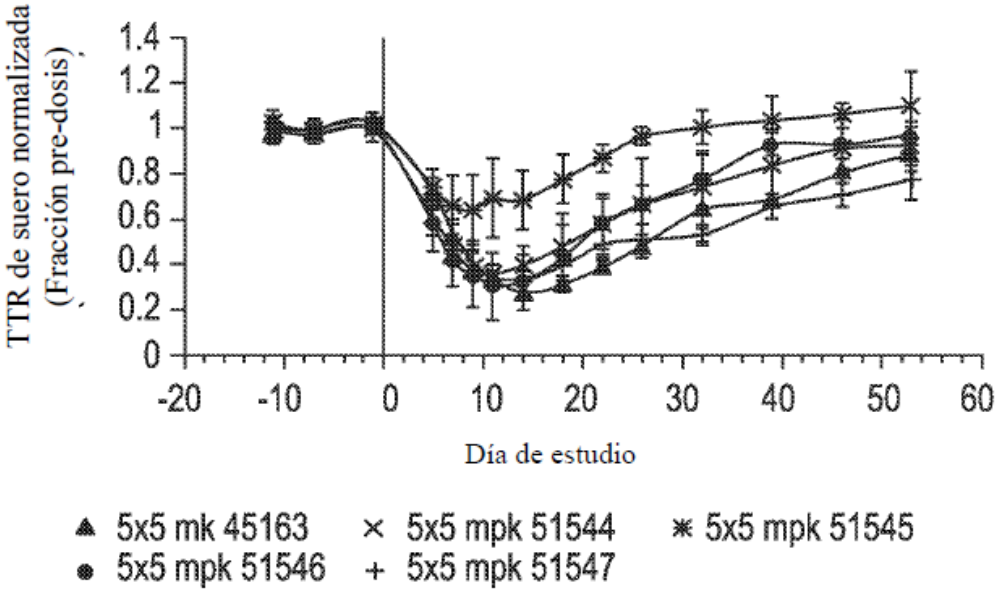

5X 5mpk
Día de estudio: 0 1 2 3 4 5 7 9 11 14 18 22 26 32 39 46 53
Día de retiro PD:
25mpk
Día de estudio: 0 1 3 5 7 10 14 18 22 28 35 42 49
Día de retiro PD:

FIG. 14

5X 5mg/kg



25mg/kg

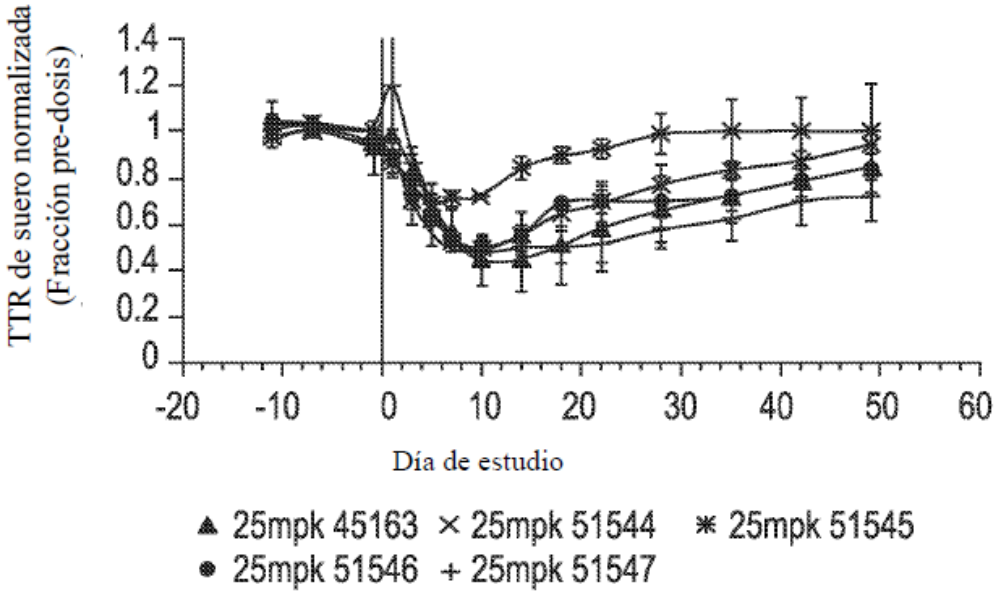
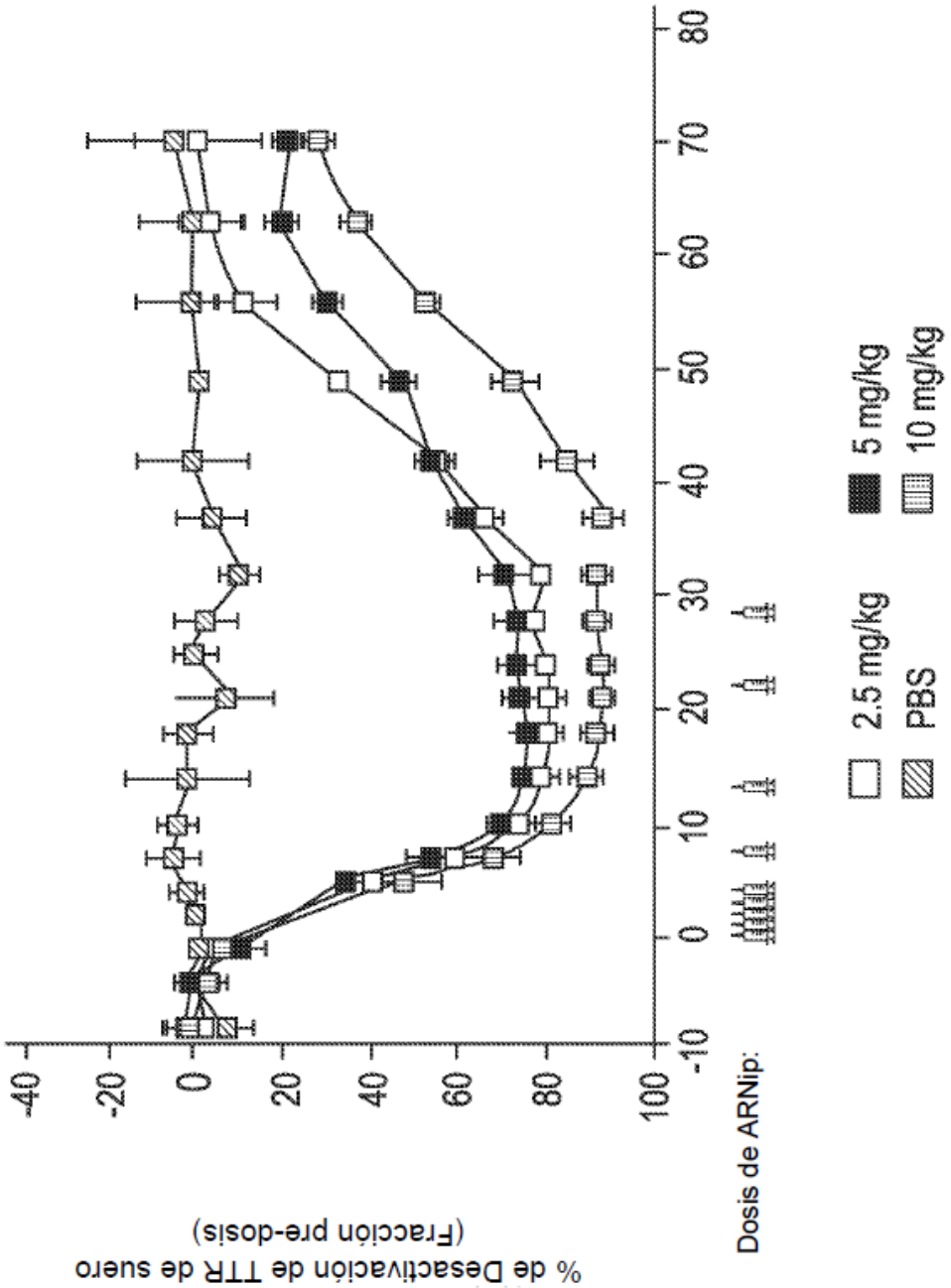


FIG. 15


% de Desactivación de TTR de suero
(Fracción pre-dosis)
-40
-20
0
20
40
60
80
100
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
Dosis de ARNip:
2.5 mg/kg
5 mg/kg
PBS
10 mg/kg

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS

<120> AGENTES DE IARN, COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE USO
DE LOS MISMOS PARA TRATAR ENFERMEDADES ASOCIADAS
A TRANSTIRETINA (TTR)

<130> 121301-00120

<140> Nueva solicitud
<141> Simultáneamente con la presente

<150> 61/680,098
<151> 2012-08-06

<150> 61/615,618
<151> 2012-03-26

<150> 61/561,710
<151> 2011-11-18

<160> 2217

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 614
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 1
cagaagtcca ctcattcttg gcaggatggc ttctcatcgt ctgctcctcc tctgccttgc 60

tggactggta tttgtgtctg aggctggccc tacgggcacc ggtgaatcca agtgtcctct 120

gatggtcaaa gttctagatg ctgtccgagg cagtcctgcc atcaatgtgg ccgtgcatgt 180

gttcagaaag gctgctgatg acacctggga gccatttgcc tctgggaaaa ccagtgagtc 240

tggagagctg catgggctca caactgagga ggaatttgta gaagggatat acaaagtgga 300

aatagacacc aaatcttact ggaaggcact tggcatctcc ccattccatg agcatgcaga 360

ggtggtattc acagccaacg actccggccc ccgccgctac accattgccg ccctgctgag 420

cccctactcc tattccacca cggctgtcgt caccaatccc aaggaatgag ggacttctcc 480

tccagtggac ctgaaggacg agggatggga tttcatgtaa ccaagagtat tccattttta 540

ctaaagcagt gttttcacct catatgctat gttagaagtc caggcagaga caataaaaca 600

ttcctgtgaa aggc 614

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2
ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 3
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 3
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 4
<211> 16
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Descripción de desconocido: Péptido de translocación
de membrana hidrófoba ejemplar

<400> 4
Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 5
<211> 11
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Descripción de desconocido: Péptido análogo de RFGF

<400> 5
Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro
1   5   10

<210> 6
<211> 13
<212> PRT
<213> Virus de inmunodeficiencia humana

<400> 6
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1   5   10

<210> 7
<211> 16
<212> PRT
<213> Drosophila sp.

<400> 7
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1   5   10   15

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
      sintético

<400> 8
aacaguguuc uugcucuaua a   21

<210> 9
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
      sintético

<400> 9
uuauagagca agaacacugu uuu   23

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
      sintético

<400> 10
aacaguguuc uugcucuaua a   21

<210> 11
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
      sintético

<400> 11
uuauagagca agaacacugu uuu   23

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
      sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
      Oligonucleótido sintético

<400> 12
guaaccaaga guauuccaut t   21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
      sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 13
auggaauacu cuugguuact t 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 14
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 15
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 16
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 16
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 17
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 17
auggaauacu cuugguuaca uga 23

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 18
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 19
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 20
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 21
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 22
auguaaccca gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 23
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 24
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 25
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 26
auguaaccaa gaguauacga u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 27
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 28
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 29
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 30
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 31
auguaaccaa gaguauacga u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 32
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 33
auguaaccaa gagtatucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 34
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 35
ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 36
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 36
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 37
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 38
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 39
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 39
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 40
tgggatuuca ugtaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 41
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 42
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 43
ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 44
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 44
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 45
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 46
atguaaccaa gagtautcca t 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 47
atgtaaccaa gagtatucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 48
ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 49
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 49
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 50
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 51
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 51
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 52
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 53
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 54
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 55
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 56
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 57
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 58
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 59

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 59
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 60
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 61
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 62
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 63
auguaaccaa gaggauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 64
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 65
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 66
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 67
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 68
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 69
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 70
auguaaccaa gagtatucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 71
auguaaccaa gagtatucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 72
auguaaccaa gagtauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 73
auguaaccaa gagtatucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 74
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 75
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 76
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 77
auguaaccaa gagtatucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 78
atguaaccaa gagtatucca t 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 79
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 80
auguaaccaa gagtatucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 81
atguaaccca gagtauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 82
auguaaccaa gagtauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 83
auguaaccaa gagtatucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 84
auguaaccaa gaguatucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 85
auguaaccaa gagtatucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>

<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 86
auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 87
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 87
auguaaccca gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 88
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 89
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 90
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 91
auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 92
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 92
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 93
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 94

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 94
auguaaccaa gaguattcca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 95
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 96
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 97
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 97
auguaaccaa gagtatucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 98
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 99
auguaaccaa gaguauucca t 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 100
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 101

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 101
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 102
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 103
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 104
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 105
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 106
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 107
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 108
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 109
auguaaccaa gagtatucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 110
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 111
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 112
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 113
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 114
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 115
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 116
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 117
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 118
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 119
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 120
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 121
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 122
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 123
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético

<400> 124
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 125
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 126
auguaaccaa gagtatucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 127
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 128
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 129
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 130
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 131
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 132
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 132
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 133
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 134
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 135
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 135
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 136
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 137
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 138
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 139
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 140

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 140
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 141
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 142
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 143
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 144
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 145
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 145
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 146
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 147
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 148
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 149
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 150
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 151
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 152
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 153
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 154
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 155
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 156
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 157
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 158
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 159
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 160
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 161
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 162
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 163
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 164
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 165
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 166
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 167
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 168
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 169
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 170
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 171

auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 172
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 173
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 174
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 175
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 176
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 177
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 178
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 179
ugggauuuca uguaaccaag a 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 180
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 181
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 182
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 183
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 183
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 184
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 185
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 186
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 187
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 188
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 188
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 189
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 190
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 191
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 192
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 192
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 193
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 193
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 194
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 194
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 195
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético

<400> 195
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 196
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 196
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 197
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 197
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 198
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 198
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 199
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 199
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 200
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 200
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 201
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 201
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 202
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 202
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 203
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 203
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 204
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 204
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 205
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 205
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 206
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 206
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 207
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 207
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 208
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 208
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 209
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 209
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 210
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 211
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 212
auguaaccaa gaguauucca u 21

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 213
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 214
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 214
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 215
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 215
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 216
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 216
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 217
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 217
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 218
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 218
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 219
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 219
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 220
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 220
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 221
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 221
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 222
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 222
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 223
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 223
auguaaccaa gagtattcca u 21

<210> 224
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 224
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 225
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 225
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 226
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 226
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 227
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 227
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 228
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 228
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 229
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 229
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 230
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 230
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 231
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 231
auguaaccaa gaguautcca u 21

<210> 232
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 232
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 233
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 233
auguaaccaa gaguattcca u 21

<210> 234
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 234
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 235
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 235
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 236
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 236
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 237
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 237
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 238
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 238
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 239
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 239
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 240
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 240
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 241
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 241
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 242
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 242
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 243
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 243
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 244
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 244
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 245
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 245
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 246
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 246
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 247
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 247
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 248
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 248
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 249
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 249
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 250

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 250
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 251
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 251
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 252
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 252
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 253
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 253
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 254
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 254
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 255
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 255
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 256
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 256
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 257
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 257
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 258
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 258
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 259
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 259
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 260
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 260
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 261
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 261
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 262
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 262
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 263
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 263
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 264
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 264
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 265
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 265
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 266
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 266
aacaauguuc uugcucuaua a 21

<210> 267
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 267
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 268
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 268
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 269
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 269
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 270
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 270
caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 271
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 271
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 272
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 272
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 273
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 273
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 274
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 274
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 275
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 275
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 276
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 276
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 277
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 277
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 278
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 278
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 279
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 279
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 280
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 280
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 281
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 281
caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 282
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 282
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 283
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 283
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 284
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 284
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 285
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 285
aacaauguuc uugcucuaua a 21

<210> 286
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 286
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 287
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 287
caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 288
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 288
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 289
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 289
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 290
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 290
caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 291
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 291
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 292
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 292
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 293
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 293
caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 294
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 294
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 295
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 295
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 296
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 296
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 297
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 297
caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 298
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 298
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 299
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 299
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 300
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 300
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 301
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 301
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 302
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 302
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 303

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 303
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 304
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 304
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 305
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 305
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 306
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 306
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 307
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 307
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 308
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 308
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 309
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 309
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 310
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 310
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 311
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 311
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 312
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 312
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 313
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 313
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 314
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 314
aacagtguuc tugctcuata a 21

<210> 315
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 315
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 316
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 316
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 317
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 317
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 318
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 318
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 319
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 319
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 320
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 320
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 321
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 321
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 322
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 322
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 323
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 323
aacagugtuc ttgctcuata a 21

<210> 324
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 324
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 325
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 325
aacaguguuc utgcucuaua a 21

<210> 326
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 326
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 327
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 327
aacaguguuc utgcucuaua a 21

<210> 328
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 328
aacaauguuc utgcucuaua a 21

<210> 329
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 329
aacaauguuc uugcucuata a 21

<210> 330
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 330
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 331
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 331
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 332
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 332
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 333
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 333
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 334
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 334
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 335
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 335
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 336
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 336
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 337
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 337
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 338
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 338
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 339
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 339
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 340
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 340
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 341
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 341
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 342
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 342
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 343
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 343
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 344
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 344
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 345
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 345
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 346
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 346
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 347
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 347
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 348
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 348
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 349
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 349
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 350
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 350
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 351
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 351
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 352
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 352
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 353
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 353
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 354
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 354
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 355
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 355

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 356
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 356
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 357
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 357
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 358
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 358
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 359
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 359
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 360
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 360
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 361
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 361
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 362
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 362
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 363
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 363
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 364
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 364
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 365
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 365
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 366
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 366
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 367
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 367
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 368
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 368
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 369
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 369
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 370
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 370
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 371
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 371
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 372
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 372
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 373
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 373
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 374
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 374
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 375
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 375
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 376
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 376
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 377
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 377
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 378
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 378
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 379
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético

<400> 379
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 380
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 380
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 381
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 381
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 382
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 382
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 383
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 383
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 384
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 384
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 385
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 385
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 386
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 386
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 387
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 387
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 388
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 388
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 389
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 389
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 390
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 390
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 391
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 391
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 392
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 392
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 393
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 393
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 394
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 394
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 395
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 395
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 396
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 396
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 397
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 397
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 398
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 398
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 399
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 399
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 400
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 400
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 401
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 401
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 402
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 402
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 403
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 403
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 404
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 404
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 405
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 405
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 406
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 406
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 407
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 407
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 408
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 408
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 409
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 409
aacaguguuc tugctctata a 21

<210> 410
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 410
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 411
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 411
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 412
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 412
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 413
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 413
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 414
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 414
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 415
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 415
aacaauguuc uugcactaua a 21

<210> 416
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 416
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 417
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 417
aacagugutc uugcuctaua a 21

<210> 418
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 418
aacaauguuc uugcactaua a 21

<210> 419
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 419
aacaauguuc uugcacuaua a 21

<210> 420
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 420
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 421
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 421
aacaauguuc uugcacuata a 21

<210> 422
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 422
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 423
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 423
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 424
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 424
aacaauguuc uugcacuata a 21

<210> 425
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 425
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 426
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 426
aacaauguuc uugcactata a 21

<210> 427
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 427
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 428
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 428
aacaauguuc uugcactata a 21

<210> 429
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 429
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 430
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 430
aacagugtuc utgcucuaua a 21

<210> 431
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 431
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 432
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 432
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 433
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 433
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 434
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 434
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 435
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 435
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 436
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 436
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 437
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 437
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 438
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 438
gacuucuccu ccaguggacc u 21

<210> 439
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético

<400> 439
gacuucuccu ccaguggacc u 21

<210> 440
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 440
acuucuccuc caguggaccu g 21

<210> 441
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 441
acuucuccuc caguggaccu g 21

<210> 442
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 442
cuucuccucc aguggaccug a 21

<210> 443
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 443
cuucuccucc aguggaccug a 21

<210> 444
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 444
uucuccucca guggaccuga a 21

<210> 445
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 445
uucuccucca guggaccuga a 21

<210> 446
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 446
ucuccuccag uggaccugaa g 21

<210> 447
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 447
ucuccuccag uggaccugaa g 21

<210> 448
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 448
cuccuccagu ggaccugaag g 21

<210> 449
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 449
cuccuccagu ggaccugaag g 21

<210> 450
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 450
uccuccagug gaccugaagg a 21

<210> 451
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 451
uccuccagug gaccugaagg a 21

<210> 452
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 452
ccuccagugg accugaagga c 21

<210> 453
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 453
ccuccagugg accugaagga c 21

<210> 454
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 454
cuccagugga ccugaaggac g 21

<210> 455
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 455
cuccagugga ccugaaggac g 21

<210> 456
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 456
uccaguggac cugaaggacg a 21

<210> 457
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 457
uccaguggac cugaaggacg a 21

<210> 458
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 458
ccaguggacc ugaaggacga g 21

<210> 459
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 459
ccaguggacc ugaaggacga g 21

<210> 460
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 460
caguggaccu gaaggacgag g 21

<210> 461
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 461
caguggaccu gaaggacgag g 21

<210> 462
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 462
aguggaccug aaggacgagg g 21

<210> 463
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 463
aguggaccug aaggacgagg g 21

<210> 464
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 464
guggaccuga aggacgaggg a 21

<210> 465
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 465
guggaccuga aggacgaggg a 21

<210> 466
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 466
uggaccugaa ggacgaggga u 21

<210> 467
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 467
uggaccugaa ggacgaggga u 21

<210> 468
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 468
ggaccugaag gacgagggau g 21

<210> 469
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 469
ggaccugaag gacgagggau g 21

<210> 470
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 470
gaccugaagg acgagggaug g 21

<210> 471
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 471
gaccugaagg acgagggaug g 21

<210> 472
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 472
accugaagga cgagggaugg g 21

<210> 473
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 473
accugaagga cgagggaugg g 21

<210> 474
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 474
ccugaaggac gagggauggg a 21

<210> 475
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 475
ccugaaggac gagggauggg a 21

<210> 476
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 476
cugaaggacg agggauggga u 21

<210> 477
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 477
cugaaggacg agggauggga u 21

<210> 478
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 478
ugaaggacga gggaugggau u 21

<210> 479
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 479
ugaaggacga gggaugggau u 21

<210> 480
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 480
gaaggacgag ggaugggauu u 21

<210> 481
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 481
gaaggacgag ggaugggauu u 21

<210> 482
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 482
aaggacgagg gaugggauuu c 21

<210> 483
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 483
aaggacgagg gaugggauuu c 21

<210> 484
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 484
aggacgaggg augggauuuc a 21

<210> 485
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 485
aggacgaggg augggauuuc a 21

<210> 486
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 486
ggacgaggga ugggauuuca u 21

<210> 487

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 487
ggacgaggga ugggauuuca u 21

<210> 488
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 488
gacgagggau gggauuucau g 21

<210> 489
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 489
gacgagggau gggauuucau g 21

<210> 490
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 490
acgagggaug ggauuucaug u 21

<210> 491
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 491
acgagggaug ggauuucaug u 21

<210> 492
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 492
cgagggaugg gauuucaugu a 21

<210> 493
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 493
cgagggaugg gauuucaugu a 21

<210> 494
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 494
gagggauggg auuucaugua a 21

<210> 495
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 495
gagggauggg auuucaugua a 21

<210> 496
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 496
agggauggga uuucauguaa c 21

<210> 497
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 497
agggauggga uuucauguaa c 21

<210> 498
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 498
gggaugggau uucauguaac c 21

<210> 499
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 499
gggaugggau uucauguaac c 21

<210> 500
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 500
ggaugggauu ucauguaacc a 21

<210> 501
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 501
ggaugggauu ucauguaacc a 21

<210> 502
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 502
gaugggauuu cauguaacca a 21

<210> 503
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 503
gaugggauuu cauguaacca a 21

<210> 504
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 504
augggauuuc auguaaccaa g 21

<210> 505
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 505
augggauuuc auguaaccaa g 21

<210> 506
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 506
ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 507
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 507
ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 508
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 508
gggauuucau guaaccaaga g 21

<210> 509
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 509
gggauuucau guaaccaaga g 21

<210> 510
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 510
ggauuucaug uaaccaagag u 21

<210> 511
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 511
ggauuucaug uaaccaagag u 21

<210> 512
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 512
gauuucaugu aaccaagagu a 21

<210> 513
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 513
gauuucaugu aaccaagagu a 21

<210> 514
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 514
auuucaugua accaagagua u 21

<210> 515
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 515
auuucaugua accaagagua u 21

<210> 516
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 516
uuucauguaa ccaagaguau u 21

<210> 517
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 517
uuucauguaa ccaagaguau u 21

<210> 518
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 518

uucauguaac caagaguauu c 21

<210> 519
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 519
uucauguaac caagaguauu c 21

<210> 520
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 520
ucauguaacc aagaguauuc c 21

<210> 521
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 521
ucauguaacc aagaguauuc c 21

<210> 522
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 522
cauguaacca agaguauucc a 21

<210> 523
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 523
cauguaacca agaguauucc a 21

<210> 524
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 524
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 525
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 525
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 526
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 526
uguaaccaag aguauuccau u 21

<210> 527
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 527
uguaaccaag aguauuccau u 21

<210> 528
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 528
guaaccaaga guauuccauu u 21

<210> 529
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 529
guaaccaaga guauuccauu u 21

<210> 530
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 530
uaaccaagag uauuccauuu u 21

<210> 531
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 531
uaaccaagag uauuccauuu u 21

<210> 532
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 532
aaccaagagu auuccauuuu u 21

<210> 533
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 533
aaccaagagu auuccauuuu u 21

<210> 534
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 534
accaagagua uuccauuuuu a 21

<210> 535
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 535
accaagagua uuccauuuuu a 21

<210> 536
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 536
ccaagaguau uccauuuuua c 21

<210> 537
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 537
ccaagaguau uccauuuuua c 21

<210> 538
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 538
caagaguauu ccauuuuuac u 21

<210> 539
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 539
caagaguauu ccauuuuuac u 21

<210> 540
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 540
aagaguauuc cauuuuuacu a 21

<210> 541
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 541
aagaguauuc cauuuuuacu a 21

<210> 542
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético

<400> 542
agaguauucc auuuuuacua a 21

<210> 543
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 543
agaguauucc auuuuuacua a 21

<210> 544
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 544
gaguauucca uuuuuacuaa a 21

<210> 545
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 545
gaguauucca uuuuuacuaa a 21

<210> 546
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 546
aguauuccau uuuuacuaaa g 21

<210> 547
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 547
aguauuccau uuuuacuaaa g 21

<210> 548
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 548
guauuccauu uuuacuaaag c 21

<210> 549
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 549
guauuccauu uuuacuaaag c 21

<210> 550
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 550
uauuccauuu uuacuaaagc a 21

<210> 551
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 551
uauuccauuu uuacuaaagc a 21

<210> 552
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 552
auuccauuuu uacuaaagca g 21

<210> 553
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 553
auuccauuuu uacuaaagca g 21

<210> 554
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 554
uuccauuuuu acuaaagcag u 21

<210> 555
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 555
uuccauuuuu acuaaagcag u 21

<210> 556
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 556
uccauuuuua cuaaagcagu g 21

<210> 557
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 557
uccauuuuua cuaaagcagu g 21

<210> 558
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 558
ccauuuuuac uaaagcagug u 21

<210> 559
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 559
ccauuuuuac uaaagcagug u 21

<210> 560
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 560
cauuuuuacu aaagcagugu u 21

<210> 561
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 561
cauuuuuacu aaagcagugu u 21

<210> 562
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 562
auuuuuacua aagcaguguu u 21

<210> 563
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 563
auuuuuacua aagcaguguu u 21

<210> 564
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 564
uuuuuacuaa agcaguguuu u 21

<210> 565
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 565
uuuuuacuaa agcaguguuu u 21

<210> 566
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 566
uuuuacuaaa gcaguguuuu c 21

<210> 567
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 567
uuuuacuaaa gcaguguuuu c 21

<210> 568
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 568
uuuacuaaag caguguuuuc a 21

<210> 569
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 569
uuuacuaaag caguguuuuc a 21

<210> 570
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 570
uuacuaaagc aguguuuuca c 21

<210> 571
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 571
uuacuaaagc aguguuuuca c 21

<210> 572
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 572
uacuaaagca guguuuucac c 21

<210> 573
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 573
uacuaaagca guguuuucac c 21

<210> 574
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 574
acuaaagcag uguuuucacc u 21

<210> 575
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 575
acuaaagcag uguuuucacc u 21

<210> 576
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 576
cuaaagcagu guuuucaccu c 21

<210> 577
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 577
cuaaagcagu guuuucaccu c 21

<210> 578
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 578
uaaagcagug uuuucaccuc a 21

<210> 579
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 579
uaaagcagug uuuucaccuc a 21

<210> 580
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 580
aaagcagugu uuucaccuca u 21

<210> 581
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 581
aaagcagugu uuucaccuca u 21

<210> 582
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 582
aagcaguguu uucaccucau a 21

<210> 583
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 583
aagcaguguu uucaccucau a 21

<210> 584
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 584
agcaguguuu ucaccucaua u 21

<210> 585
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 585
agcaguguuu ucaccucaua u 21

<210> 586
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 586
gcaguguuuu caccucauau g 21

<210> 587
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 587
gcaguguuuu caccucauau g 21

<210> 588
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 588
caguguuuuc accucauaug c 21

<210> 589
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 589
caguguuuuc accucauaug c 21

<210> 590

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 590
aguguuuuca ccucauaugc u 21

<210> 591
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 591
aguguuuuca ccucauaugc u 21

<210> 592
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 592
guguuuucac cucauaugcu a 21

<210> 593
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 593
guguuuucac cucauaugcu a 21

<210> 594
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 594
uguuuucacc ucauaugcua u 21

<210> 595
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 595
uguuuucacc ucauaugcua u 21

<210> 596
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 596
guuuucaccu cauaugcuau g 21

<210> 597
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 597
guuuucaccu cauaugcuau g 21

<210> 598
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 598
uuuucaccuc auaugcuaug u 21

<210> 599
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 599
uuuucaccuc auaugcuaug u 21

<210> 600
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 600
uuucaccuca uaugcuaugu u 21

<210> 601
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 601
uuucaccuca uaugcuaugu u 21

<210> 602
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 602
uucaccucau augcuauguu a 21

<210> 603
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 603
uucaccucau augcuauguu a 21

<210> 604
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 604
ucaccucaua ugcuauguua g 21

<210> 605
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 605
ucaccucaua ugcuauguua g 21

<210> 606
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 606
caccucauau gcuauguuag a 21

<210> 607
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 607
caccucauau gcuauguuag a 21

<210> 608
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 608
accucauaug cuauguuaga a 21

<210> 609
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 609
accucauaug cuauguuaga a 21

<210> 610
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 610
ccucauaugc uauguuagaa g 21

<210> 611
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 611
ccucauaugc uauguuagaa g 21

<210> 612
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 612
cucauaugcu auguuagaag u 21

<210> 613
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 613
cucauaugcu auguuagaag u 21

<210> 614
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 614
ucauaugcua uguuagaagu c 21

<210> 615
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 615
ucauaugcua uguuagaagu c 21

<210> 616
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 616
cauaugcuau guuagaaguc c 21

<210> 617
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 617
cauaugcuau guuagaaguc c 21

<210> 618
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 618
auaugcuaug uuagaagucc a 21

<210> 619
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 619
auaugcuaug uuagaagucc a 21

<210> 620
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 620
uaugcuaugu uagaagucca g 21

<210> 621
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 621

uaugcuaugu uagaagucca g 21

<210> 622
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 622
augcuauguu agaaguccag g 21

<210> 623
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 623
augcuauguu agaaguccag g 21

<210> 624
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 624
ugcuauguua gaaguccagg c 21

<210> 625
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 625
ugcuauguua gaaguccagg c 21

<210> 626
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 626
gcuauguuag aaguccaggc a 21

<210> 627
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 627
gcuauguuag aaguccaggc a 21

<210> 628
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 628
cuauguuaga aguccaggca g 21

<210> 629
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 629
cuauguuaga aguccaggca g 21

<210> 630
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 630
uauguuagaa guccaggcag a 21

<210> 631
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 631
uauguuagaa guccaggcag a 21

<210> 632
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 632
auguuagaag uccaggcaga g 21

<210> 633
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 633
auguuagaag uccaggcaga g 21

<210> 634
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 634
uguuagaagu ccaggcagag a 21

<210> 635
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 635
uguuagaagu ccaggcagag a 21

<210> 636
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 636
guuagaaguc caggcagaga c 21

<210> 637
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 637
guuagaaguc caggcagaga c 21

<210> 638
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 638
uuagaagucc aggcagagac a 21

<210> 639
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 639
uuagaagucc aggcagagac a 21

<210> 640
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 640
uagaagucca ggcagagaca a 21

<210> 641
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 641
uagaagucca ggcagagaca a 21

<210> 642
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 642
agaaguccag gcagagacaa u 21

<210> 643
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 643
agaaguccag gcagagacaa u 21

<210> 644
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 644
gaaguccagg cagagacaau a 21

<210> 645
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético

<400> 645
gaaguccagg cagagacaau a 21

<210> 646
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 646
aaguccaggc agagacaaua a 21

<210> 647
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 647
aaguccaggc agagacaaua a 21

<210> 648
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 648
aguccaggca gagacaauaa a 21

<210> 649
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 649
aguccaggca gagacaauaa a 21

<210> 650
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 650
guccaggcag agacaauaaa a 21

<210> 651
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 651
guccaggcag agacaauaaa a 21

<210> 652
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 652
uccaggcaga gacaauaaaa c 21

<210> 653
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 653
uccaggcaga gacaauaaaa c 21

<210> 654
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 654
ccaggcagag acaauaaaac a 21

<210> 655
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 655
ccaggcagag acaauaaaac a 21

<210> 656
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 656
caggcagaga caauaaaaca u 21

<210> 657
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 657
caggcagaga caauaaaaca u 21

<210> 658
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 658
aggcagagac aauaaaacau u 21

<210> 659
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 659
aggcagagac aauaaaacau u 21

<210> 660
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 660
ggcagagaca auaaaacauu c 21

<210> 661
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 661
ggcagagaca auaaaacauu c 21

<210> 662
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 662
gcagagacaa uaaaacauuc c 21

<210> 663
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 663
gcagagacaa uaaaacauuc c 21

<210> 664
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 664
cagagacaau aaaacauucc u 21

<210> 665
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 665
cagagacaau aaaacauucc u 21

<210> 666
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 666
agagacaaua aaacauuccu g 21

<210> 667
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 667
agagacaaua aaacauuccu g 21

<210> 668
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 668
gagacaauaa aacauuccug u 21

<210> 669
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 669
gagacaauaa aacauuccug u 21

<210> 670
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 670
agacaauaaa acauuccugu g 21

<210> 671
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 671
agacaauaaa acauuccugu g 21

<210> 672
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 672
gacaauaaaa cauuccugug a 21

<210> 673
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 673
gacaauaaaa cauuccugug a 21

<210> 674
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 674
acaauaaaac auuccuguga a 21

<210> 675
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 675
acaauaaaac auuccuguga a 21

<210> 676
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 676
caauaaaaca uuccugugaa a 21

<210> 677
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 677
caauaaaaca uuccugugaa a 21

<210> 678
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 678
aauaaaacau uccugugaaa g 21

<210> 679
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 679
aauaaaacau uccugugaaa g 21

<210> 680
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 680
auaaaacauu ccugugaaag g 21

<210> 681
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 681
auaaaacauu ccugugaaag g 21

<210> 682
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 682
uaaaacauuc cugugaaagg c 21

<210> 683
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 683
uaaaacauuc cugugaaagg c 21

<210> 684
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 684
aaaacauucc ugugaaaggc a 21

<210> 685
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 685
aaaacauucc ugugaaaggc a 21

<210> 686
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 686
aaacauuccu gugaaaggca c 21

<210> 687
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 687
aaacauuccu gugaaaggca c 21

<210> 688
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 688
aacauuccug ugaaaggcac u 21

<210> 689
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 689
aacauuccug ugaaaggcac u 21

<210> 690
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 690
acauuccugu gaaaggcacu u 21

<210> 691
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 691
acauuccugu gaaaggcacu u 21

<210> 692
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 692
cauuccugug aaaggcacuu u 21

<210> 693

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 693
cauuccugug aaaggcacuu u 21

<210> 694
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 694
auuccuguga aaggcacuuu u 21

<210> 695
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 695
auuccuguga aaggcacuuu u 21

<210> 696
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 696
uuccugugaa aggcacuuuu c 21

<210> 697
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 697
uuccugugaa aggcacuuuu c 21

<210> 698
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 698
uccugugaaa ggcacuuuuc a 21

<210> 699
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 699
uccugugaaa ggcacuuuuc a 21

<210> 700
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 700
ccugugaaag gcacuuuuca u 21

<210> 701
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 701
ccugugaaag gcacuuuuca u 21

<210> 702
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 702
cugugaaagg cacuuuucau u 21

<210> 703
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 703
cugugaaagg cacuuuucau u 21

<210> 704
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 704
ugugaaaggc acuuuucauu c 21

<210> 705
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 705
ugugaaaggc acuuuucauu c 21

<210> 706
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 706
gugaaaggca cuuuucauuc c 21

<210> 707
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 707
gugaaaggca cuuuucauuc c 21

<210> 708
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 708
ugaaaggcac uuuucauucc a 21

<210> 709
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 709
ugaaaggcac uuuucauucc a 21

<210> 710
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 710
gaaaggcacu uuucauucca c 21

<210> 711
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 711
gaaaggcacu uuucauucca c 21

<210> 712
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 712
aaaggcacuu uucauuccac u 21

<210> 713
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 713
aaaggcacuu uucauuccac u 21

<210> 714
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 714
aaggcacuuu ucauuccacu u 21

<210> 715
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 715
aaggcacuuu ucauuccacu u 21

<210> 716
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 716
aggcacuuuu cauuccacuu u 21

<210> 717
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 717
aggcacuuuu cauuccacuu u 21

<210> 718
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 718
ggcacuuuuc auuccacuuu a 21

<210> 719
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 719
ggcacuuuuc auuccacuuu a 21

<210> 720
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 720
gcacuuuuca uuccacuuua a 21

<210> 721
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 721
gcacuuuuca uuccacuuua a 21

<210> 722
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 722
cacuuuucau uccacuuuaa c 21

<210> 723
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 723
cacuuuucau uccacuuuaa c 21

<210> 724
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 724

acuuuucauu ccacuuuaac u 21

<210> 725
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 725
acuuuucauu ccacuuuaac u 21

<210> 726
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 726
cuuuucauuc cacuuuaacu u 21

<210> 727
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 727
cuuuucauuc cacuuuaacu u 21

<210> 728
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 728
uuuucauucc acuuuaacuu g 21

<210> 729
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 729
uuuucauucc acuuuaacuu g 21

<210> 730
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 730
uuucauucca cuuuaacuug a 21

<210> 731
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 731
uuucauucca cuuuaacuug a 21

<210> 732
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 732
uucauuccac uuuaacuuga u 21

<210> 733
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 733
uucauuccac uuuaacuuga u 21

<210> 734
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 734
ucauuccacu uuaacuugau u 21

<210> 735
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 735
ucauuccacu uuaacuugau u 21

<210> 736
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 736
cauuccacuu uaacuugauu u 21

<210> 737
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 737
cauuccacuu uaacuugauu u 21

<210> 738
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 738
auuccacuuu aacuugauuu u 21

<210> 739
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 739
auuccacuuu aacuugauuu u 21

<210> 740
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 740
uuccacuuua acuugauuuu u 21

<210> 741
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 741
uuccacuuua acuugauuuu u 21

<210> 742
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 742
uccacuuuaa cuugauuuuu u 21

<210> 743
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 743
uccacuuuaa cuugauuuuu u 21

<210> 744
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 744
ccacuuuaac uugauuuuuu a 21

<210> 745
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 745
ccacuuuaac uugauuuuuu a 21

<210> 746
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 746
cacuuuaacu ugauuuuuua a 21

<210> 747
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 747
cacuuuaacu ugauuuuuua a 21

<210> 748
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético

<400> 748
acuuuaacuu gauuuuuuaa a 21

<210> 749
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 749
acuuuaacuu gauuuuuuaa a 21

<210> 750
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 750
cuuuaacuug auuuuuuaaa u 21

<210> 751
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 751
cuuuaacuug auuuuuuaaa u 21

<210> 752
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 752
uuuaacuuga uuuuuuaaau u 21

<210> 753
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 753
uuuaacuuga uuuuuuaaau u 21

<210> 754
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 754
uuaacuugau uuuuuaaauu c 21

<210> 755
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 755
uuaacuugau uuuuuaaauu c 21

<210> 756
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 756
uaacuugauu uuuuaaauuc c 21

<210> 757
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 757
uaacuugauu uuuuaaauuc c 21

<210> 758
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 758
aacuugauuu uuuaaauucc c 21

<210> 759
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 759
aacuugauuu uuuaaauucc c 21

<210> 760
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 760
acuugauuuu uuaaauuccc u 21

<210> 761
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 761
acuugauuuu uuaaauuccc u 21

<210> 762
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 762
cuugauuuuu uaaauucccu u 21

<210> 763
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 763
cuugauuuuu uaaauucccu u 21

<210> 764
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 764
uugauuuuuu aaauucccuu a 21

<210> 765
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 765
uugauuuuuu aaauucccuu a 21

<210> 766
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 766
ugauuuuuua aauucccuua u 21

<210> 767
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 767
ugauuuuuua aauucccuua u 21

<210> 768
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 768
gauuuuuuaa auucccuuau u 21

<210> 769
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 769
gauuuuuuaa auucccuuau u 21

<210> 770
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 770
auuuuuuaaa uucccuuauu g 21

<210> 771
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 771
auuuuuuaaa uucccuuauu g 21

<210> 772
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 772
uuuuuuaaau ucccuuauug u 21

<210> 773
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 773
uuuuuuaaau ucccuuauug u 21

<210> 774
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 774
uuuuuaaauu cccuuauugu c 21

<210> 775
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 775
uuuuuaaauu cccuuauugu c 21

<210> 776
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 776
uuuuaaauuc ccuuauuguc c 21

<210> 777
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 777
uuuuaaauuc ccuuauuguc c 21

<210> 778
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 778
uuuaaauucc cuuauugucc c 21

<210> 779
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 779
uuuaaauucc cuuauugucc c 21

<210> 780
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 780
uuaaauuccc uuauuguccc u 21

<210> 781
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 781
uuaaauuccc uuauuguccc u 21

<210> 782
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 782
uaaauucccu uauugucccu u 21

<210> 783
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 783
uaaauucccu uauugucccu u 21

<210> 784
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 784
aaauucccuu auugucccuu c 21

<210> 785
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 785
aaauucccuu auugucccuu c 21

<210> 786
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 786
aauucccuua uugucccuuc c 21

<210> 787
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 787
aauucccuua uugucccuuc c 21

<210> 788
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 788
auucccuuau ugucccuucc a 21

<210> 789
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 789
auucccuuau ugucccuucc a 21

<210> 790
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 790
uucccuuauu gucccuucca a 21

<210> 791
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 791
uucccuuauu gucccuucca a 21

<210> 792
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 792
ucccuuauug ucccuuccaa a 21

<210> 793
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 793
ucccuuauug ucccuuccaa a 21

<210> 794
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 794
cccuuauugu cccuuccaaa a 21

<210> 795
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 795
cccuuauugu cccuuccaaa a 21

<210> 796

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 796
ccuuauuguc ccuuccaaaa a 21

<210> 797
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 797
ccuuauuguc ccuuccaaaa a 21

<210> 798
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 798
cuuauugucc cuuccaaaaa a 21

<210> 799
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 799
cuuauugucc cuuccaaaaa a 21

<210> 800
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 800
uuauuguccc uuccaaaaaa a 21

<210> 801
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 801
uuauuguccc uuccaaaaaa a 21

<210> 802
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 802
uauugucccu uccaaaaaaa a 21

<210> 803
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 803
uauugucccu uccaaaaaaa a 21

<210> 804
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 804
auugucccuu ccaaaaaaaa g 21

<210> 805
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 805
auugucccuu ccaaaaaaaa g 21

<210> 806
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 806
uugucccuuc caaaaaaaag a 21

<210> 807
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 807
uugucccuuc caaaaaaaag a 21

<210> 808
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 808
ugucccuucc aaaaaaaaga g 21

<210> 809
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 809
ugucccuucc aaaaaaaaga g 21

<210> 810
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 810
gucccuucca aaaaaaagag a 21

<210> 811
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 811
gucccuucca aaaaaaagag a 21

<210> 812
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 812
ucccuuccaa aaaaaagaga a 21

<210> 813
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 813
ucccuuccaa aaaaaagaga a 21

<210> 814
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 814
cccuuccaaa aaaaagagaa u 21

<210> 815
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 815
cccuuccaaa aaaaagagaa u 21

<210> 816
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 816
ccuuccaaaa aaaagagaau c 21

<210> 817
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 817
ccuuccaaaa aaaagagaau c 21

<210> 818
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 818
cuuccaaaaa aaagagaauc a 21

<210> 819
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 819
cuuccaaaaa aaagagaauc a 21

<210> 820
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 820
uuccaaaaaa aagagaauca a 21

<210> 821
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 821
uuccaaaaaa aagagaauca a 21

<210> 822
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 822
uccaaaaaaa agagaaucaa a 21

<210> 823
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 823
uccaaaaaaa agagaaucaa a 21

<210> 824
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 824
ccaaaaaaaa gagaaucaaa a 21

<210> 825
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 825
ccaaaaaaaa gagaaucaaa a 21

<210> 826
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 826
caaaaaaaag agaaucaaaa u 21

<210> 827
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 827

caaaaaaaag agaaucaaaa u 21

<210> 828
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 828
aaaaaaaaga gaaucaaaau u 21

<210> 829
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 829
aaaaaaaaga gaaucaaaau u 21

<210> 830
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 830
aaaaaaagag aaucaaaauu u 21

<210> 831
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 831
aaaaaaagag aaucaaaauu u 21

<210> 832
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 832
aaaaaagaga aucaaaauuu u 21

<210> 833
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 833
aaaaaagaga aucaaaauuu u 21

<210> 834
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 834
aaaaagagaa ucaaaauuuu a 21

<210> 835
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 835
aaaaagagaa ucaaaauuuu a 21

<210> 836
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 836
aaaagagaau caaaauuuua c 21

<210> 837
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 837
aaaagagaau caaaauuuua c 21

<210> 838
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 838
aaagagaauc aaaauuuuac a 21

<210> 839
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 839
aaagagaauc aaaauuuuac a 21

<210> 840
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 840
aagagaauca aaauuuuaca a 21

<210> 841
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 841
aagagaauca aaauuuuaca a 21

<210> 842
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 842
agagaaucaa aauuuuacaa a 21

<210> 843
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 843
agagaaucaa aauuuuacaa a 21

<210> 844
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 844
gagaaucaaa auuuuacaaa g 21

<210> 845
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 845
gagaaucaaa auuuuacaaa g 21

<210> 846
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 846
agaaucaaaa uuuuacaaag a 21

<210> 847
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 847
agaaucaaaa uuuuacaaag a 21

<210> 848
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 848
gaaucaaaau uuuacaaaga a 21

<210> 849
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 849
gaaucaaaau uuuacaaaga a 21

<210> 850
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 850
aaucaaaauu uuacaaagaa u 21

<210> 851
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético

<400> 851
aaucaaaauu uuacaaagaa u 21

<210> 852
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 852
aucaaaauuu uacaaagaau c 21

<210> 853
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 853
aucaaaauuu uacaaagaau c 21

<210> 854
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 854
ucaaaauuuu acaaagaauc a 21

<210> 855
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 855
ucaaaauuuu acaaagaauc a 21

<210> 856
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 856
caaaauuuua caaagaauca a 21

<210> 857
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 857
caaaauuuua caaagaauca a 21

<210> 858
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 858
aaaauuuuac aaagaaucaa a 21

<210> 859
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 859
aaaauuuuac aaagaaucaa a 21

<210> 860
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 860
aaauuuuaca aagaaucaaa g 21

<210> 861
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 861
aaauuuuaca aagaaucaaa g 21

<210> 862
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 862
aauuuuacaa agaaucaaag g 21

<210> 863
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 863
aauuuuacaa agaaucaaag g 21

<210> 864
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 864
auuuuacaaa gaaucaaagg a 21

<210> 865
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 865
auuuuacaaa gaaucaaagg a 21

<210> 866
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 866
uuuuacaaag aaucaaagga a 21

<210> 867
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 867
uuuuacaaag aaucaaagga a 21

<210> 868
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 868
uuuacaaaga aucaaaggaa u 21

<210> 869
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 869
uuuacaaaga aucaaaggaa u 21

<210> 870
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 870
uuacaaagaa ucaaaggaau u 21

<210> 871
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 871
uuacaaagaa ucaaaggaau u 21

<210> 872
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 872
uacaaagaau caaaggaauu c 21

<210> 873
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 873
uacaaagaau caaaggaauu c 21

<210> 874
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 874
acaaagaauc aaaggaauuc u 21

<210> 875
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 875
acaaagaauc aaaggaauuc u 21

<210> 876
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 876
caaagaauca aaggaauucu a 21

<210> 877
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 877
caaagaauca aaggaauucu a 21

<210> 878
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 878
aaagaaucaa aggaauucua g 21

<210> 879
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 879
aaagaaucaa aggaauucua g 21

<210> 880
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 880
aagaaucaaa ggaauucuag a 21

<210> 881
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 881
aagaaucaaa ggaauucuag a 21

<210> 882
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 882
agaaucaaag gaauucuaga a 21

<210> 883
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 883
agaaucaaag gaauucuaga a 21

<210> 884
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 884
gaaucaaagg aauucuagaa a 21

<210> 885
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 885
gaaucaaagg aauucuagaa a 21

<210> 886
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 886
aaucaaagga auucuagaaa g 21

<210> 887
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 887
aaucaaagga auucuagaaa g 21

<210> 888
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 888
aucaaaggaa uucuagaaag u 21

<210> 889
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 889
aucaaaggaa uucuagaaag u 21

<210> 890
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 890
ucaaaggaau ucuagaaagu a 21

<210> 891
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 891
ucaaaggaau ucuagaaagu a 21

<210> 892
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 892
caaaggaauu cuagaaagua u 21

<210> 893
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 893
caaaggaauu cuagaaagua u 21

<210> 894
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 894
aaaggaauuc uagaaaguau c 21

<210> 895
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 895
aaaggaauuc uagaaaguau c 21

<210> 896
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 896
aaggaauucu agaaaguauc u 21

<210> 897
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 897
aaggaauucu agaaaguauc u 21

<210> 898
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 898
aggaauucua gaaaguaucu g 21

<210> 899

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 899
aggaauucua gaaaguaucu g 21

<210> 900
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 900
ggaauucuag aaaguaucug g 21

<210> 901
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 901
ggaauucuag aaaguaucug g 21

<210> 902
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 902
gaauucuaga aaguaucugg g 21

<210> 903
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 903
gaauucuaga aaguaucugg g 21

<210> 904
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 904
aauucuagaa aguaucuggg c 21

<210> 905
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 905
aauucuagaa aguaucuggg c 21

<210> 906
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 906
auucuagaaa guaucugggc a 21

<210> 907
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 907
auucuagaaa guaucugggc a 21

<210> 908
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 908
uucuagaaag uaucugggca g 21

<210> 909
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 909
uucuagaaag uaucugggca g 21

<210> 910
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 910
ucuagaaagu aucugggcag a 21

<210> 911
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 911
ucuagaaagu aucugggcag a 21

<210> 912
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 912
cuagaaagua ucugggcaga a 21

<210> 913
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 913
cuagaaagua ucugggcaga a 21

<210> 914
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 914
uagaaaguau cugggcagaa c 21

<210> 915
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 915
uagaaaguau cugggcagaa c 21

<210> 916
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 916
agaaaguauc ugggcagaac g 21

<210> 917
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 917
agaaaguauc ugggcagaac g 21

<210> 918
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 918
gaaaguaucu gggcagaacg c 21

<210> 919
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 919
gaaaguaucu gggcagaacg c 21

<210> 920
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 920
aaaguaucug ggcagaacgc u 21

<210> 921
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 921
aaaguaucug ggcagaacgc u 21

<210> 922
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 922
aaguaucugg gcagaacgcu a 21

<210> 923
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 923
aaguaucugg gcagaacgcu a 21

<210> 924
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 924
aguaucuggg cagaacgcua g 21

<210> 925
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 925
aguaucuggg cagaacgcua g 21

<210> 926
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 926
guaucugggc agaacgcuag g 21

<210> 927
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 927
guaucugggc agaacgcuag g 21

<210> 928
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 928
uaucugggca gaacgcuagg a 21

<210> 929
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 929
uaucugggca gaacgcuagg a 21

<210> 930
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 930

aucugggcag aacgcuagga g 21

<210> 931
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 931
aucugggcag aacgcuagga g 21

<210> 932
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 932
ucugggcaga acgcuaggag a 21

<210> 933
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 933
ucugggcaga acgcuaggag a 21

<210> 934
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 934
cugggcagaa cgcuaggaga g 21

<210> 935
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 935
cugggcagaa cgcuaggaga g 21

<210> 936
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 936
ugggcagaac gcuaggagag a 21

<210> 937
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 937
ugggcagaac gcuaggagag a 21

<210> 938
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 938
gggcagaacg cuaggagaga u 21

<210> 939
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 939
gggcagaacg cuaggagaga u 21

<210> 940
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 940
ggcagaacgc uaggagagau c 21

<210> 941
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 941
ggcagaacgc uaggagagau c 21

<210> 942
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 942
gcagaacgcu aggagagauc c 21

<210> 943
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 943
gcagaacgcu aggagagauc c 21

<210> 944
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 944
cagaacgcua ggagagaucc a 21

<210> 945
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 945
cagaacgcua ggagagaucc a 21

<210> 946
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 946
agaacgcuag gagagaucca a 21

<210> 947
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 947
agaacgcuag gagagaucca a 21

<210> 948
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 948
gaacgcuagg agagauccaa a 21

<210> 949
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 949
gaacgcuagg agagauccaa a 21

<210> 950
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 950
aacgcuagga gagauccaaa u 21

<210> 951
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 951
aacgcuagga gagauccaaa u 21

<210> 952
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 952
acgcuaggag agauccaaau u 21

<210> 953
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 953
acgcuaggag agauccaaau u 21

<210> 954
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético

<400> 954
cgcuaggaga gauccaaauu u 21

<210> 955
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 955
cgcuaggaga gauccaaauu u 21

<210> 956
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 956
gcuaggagag auccaaauuu c 21

<210> 957
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 957
gcuaggagag auccaaauuu c 21

<210> 958
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 958
cuaggagaga uccaaauuuc c 21

<210> 959
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 959
cuaggagaga uccaaauuuc c 21

<210> 960
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 960
uaggagagau ccaaauuucc a 21

<210> 961
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 961
uaggagagau ccaaauuucc a 21

<210> 962
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 962
aggagagauc caaauuucca u 21

<210> 963
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 963
aggagagauc caaauuucca u 21

<210> 964
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 964
ggagagaucc aaauuuccau u 21

<210> 965
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 965
ggagagaucc aaauuuccau u 21

<210> 966
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 966
gagagaucca aauuuccauu g 21

<210> 967
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 967
gagagaucca aauuuccauu g 21

<210> 968
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 968
agagauccaa auuuccauug u 21

<210> 969
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 969
agagauccaa auuuccauug u 21

<210> 970
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 970
gagauccaaa uuuccauugu c 21

<210> 971
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 971
gagauccaaa uuuccauugu c 21

<210> 972
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 972
agauccaaau uuccauuguc u 21

<210> 973
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 973
agauccaaau uuccauuguc u 21

<210> 974
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 974
gauccaaauu uccauugucu u 21

<210> 975
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 975
gauccaaauu uccauugucu u 21

<210> 976
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 976
auccaaauuu ccauugucuu g 21

<210> 977
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 977
auccaaauuu ccauugucuu g 21

<210> 978
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 978
uccaaauuuc cauugucuug c 21

<210> 979
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 979
uccaaauuuc cauugucuug c 21

<210> 980
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 980
ccaaauuucc auugucuugc a 21

<210> 981
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 981
ccaaauuucc auugucuugc a 21

<210> 982
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 982
caaauuucca uugucuugca a 21

<210> 983
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 983
caaauuucca uugucuugca a 21

<210> 984
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 984
aaauuuccau ugucuugcaa g 21

<210> 985
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 985
aaauuuccau ugucuugcaa g 21

<210> 986
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 986
aauuuccauu gucuugcaag c 21

<210> 987
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 987
aauuuccauu gucuugcaag c 21

<210> 988
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 988
auuuccauug ucuugcaagc a 21

<210> 989
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 989
auuuccauug ucuugcaagc a 21

<210> 990
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 990
uuuccauugu cuugcaagca a 21

<210> 991
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 991
uuuccauugu cuugcaagca a 21

<210> 992
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 992
uuccauuguc uugcaagcaa a 21

<210> 993
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 993
uuccauuguc uugcaagcaa a 21

<210> 994
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 994
uccauugucu ugcaagcaaa g 21

<210> 995
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 995
uccauugucu ugcaagcaaa g 21

<210> 996
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 996
ccauugucuu gcaagcaaag c 21

<210> 997
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 997
ccauugucuu gcaagcaaag c 21

<210> 998
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 998
cauugucuug caagcaaagc a 21

<210> 999
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 999
cauugucuug caagcaaagc a 21

<210> 1000
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1000
auugucuugc aagcaaagca c 21

<210> 1001
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1001
auugucuugc aagcaaagca c 21

<210> 1002

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1002
uugucuugca agcaaagcac g 21

<210> 1003
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1003
uugucuugca agcaaagcac g 21

<210> 1004
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1004
ugucuugcaa gcaaagcacg u 21

<210> 1005
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1005
ugucuugcaa gcaaagcacg u 21

<210> 1006
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1006
gucuugcaag caaagcacgu a 21

<210> 1007
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1007
gucuugcaag caaagcacgu a 21

<210> 1008
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1008
ucuugcaagc aaagcacgua u 21

<210> 1009
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1009
ucuugcaagc aaagcacgua u 21

<210> 1010
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1010
cuugcaagca aagcacguau u 21

<210> 1011
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1011
cuugcaagca aagcacguau u 21

<210> 1012
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1012
uugcaagcaa agcacguauu a 21

<210> 1013
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1013
uugcaagcaa agcacguauu a 21

<210> 1014
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1014
ugcaagcaaa gcacguauua a 21

<210> 1015
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1015
ugcaagcaaa gcacguauua a 21

<210> 1016
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1016
gcaagcaaag cacguauuaa a 21

<210> 1017
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1017
gcaagcaaag cacguauuaa a 21

<210> 1018
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1018
caagcaaagc acguauuaaa u 21

<210> 1019
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1019
caagcaaagc acguauuaaa u 21

<210> 1020
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1020
aagcaaagca cguauuaaau a 21

<210> 1021
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1021
aagcaaagca cguauuaaau a 21

<210> 1022
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1022
agcaaagcac guauuaaaua u 21

<210> 1023
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1023
agcaaagcac guauuaaaua u 21

<210> 1024
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1024
gcaaagcacg uauuaaauau g 21

<210> 1025
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1025
gcaaagcacg uauuaaauau g 21

<210> 1026
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1026
caaagcacgu auuaaauaug a 21

<210> 1027
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1027
caaagcacgu auuaaauaug a 21

<210> 1028
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1028
aaagcacgua uuaaauauga u 21

<210> 1029
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1029
aaagcacgua uuaaauauga u 21

<210> 1030
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1030
aagcacguau uaaauaugau c 21

<210> 1031
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1031
aagcacguau uaaauaugau c 21

<210> 1032
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1032
agcacguauu aaauaugauc u 21

<210> 1033
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1033

agcacguauu aaauaugauc u 21

<210> 1034
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1034
gcacguauua aauaugaucu g 21

<210> 1035
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1035
gcacguauua aauaugaucu g 21

<210> 1036
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1036
cacguauuaa auaugaucug c 21

<210> 1037
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1037
cacguauuaa auaugaucug c 21

<210> 1038
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1038
acguauuaaa uaugaucugc a 21

<210> 1039
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1039
acguauuaaa uaugaucugc a 21

<210> 1040
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1040
cguauuaaau augaucugca g 21

<210> 1041
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1041
cguauuaaau augaucugca g 21

<210> 1042
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1042
guauuaaaua ugaucugcag c 21

<210> 1043
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1043
guauuaaaua ugaucugcag c 21

<210> 1044
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1044
uauuaaauau gaucugcagc c 21

<210> 1045
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1045
uauuaaauau gaucugcagc c 21

<210> 1046
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1046
auuaaauaug aucugcagcc a 21

<210> 1047
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1047
auuaaauaug aucugcagcc a 21

<210> 1048
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1048
uuaaauauga ucugcagcca u 21

<210> 1049
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1049
uuaaauauga ucugcagcca u 21

<210> 1050
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1050
uaaauaugau cugcagccau u 21

<210> 1051
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1051
uaaauaugau cugcagccau u 21

<210> 1052
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1052
aaauaugauc ugcagccauu a 21

<210> 1053
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1053
aaauaugauc ugcagccauu a 21

<210> 1054
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1054
aauaugaucu gcagccauua a 21

<210> 1055
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1055
aauaugaucu gcagccauua a 21

<210> 1056
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1056
auaugaucug cagccauuaa a 21

<210> 1057
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético

<400> 1057
auaugaucug cagccauuaa a 21

<210> 1058
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1058
uaugaucugc agccauuaaa a 21

<210> 1059
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1059
uaugaucugc agccauuaaa a 21

<210> 1060
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1060
augaucugca gccauuaaaa a 21

<210> 1061
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1061
augaucugca gccauuaaaa a 21

<210> 1062
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1062
ugaucugcag ccauuaaaaa g 21

<210> 1063
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1063
ugaucugcag ccauuaaaaa g 21

<210> 1064
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1064
gaucugcagc cauuaaaaag a 21

<210> 1065
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1065
gaucugcagc cauuaaaaag a 21

<210> 1066
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1066
aucugcagcc auuaaaaaga c 21

<210> 1067
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1067
aucugcagcc auuaaaaaga c 21

<210> 1068
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1068
ucugcagcca uuaaaaagac a 21

<210> 1069
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1069
ucugcagcca uuaaaaagac a 21

<210> 1070
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1070
cugcagccau uaaaaagaca c 21

<210> 1071
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1071
cugcagccau uaaaaagaca c 21

<210> 1072
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1072
ugcagccauu aaaaagacac a 21

<210> 1073
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1073
ugcagccauu aaaaagacac a 21

<210> 1074
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1074
gcagccauua aaaagacaca u 21

<210> 1075
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1075
gcagccauua aaaagacaca u 21

<210> 1076
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1076
cagccauuaa aaagacacau u 21

<210> 1077
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1077
cagccauuaa aaagacacau u 21

<210> 1078
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1078
agccauuaaa aagacacauu c 21

<210> 1079
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1079
agccauuaaa aagacacauu c 21

<210> 1080
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1080
gccauuaaaa agacacauuc u 21

<210> 1081
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1081
gccauuaaaa agacacauuc u 21

<210> 1082
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1082
ccauuaaaaa gacacauucu g 21

<210> 1083
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1083
ccauuaaaaa gacacauucu g 21

<210> 1084
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1084
cauuaaaaag acacauucug u 21

<210> 1085
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1085
cauuaaaaag acacauucug u 21

<210> 1086
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1086
auuaaaaaga cacauucugu a 21

<210> 1087
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1087
auuaaaaaga cacauucugu a 21

<210> 1088
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1088
uuaaaaagac acauucugua a 21

<210> 1089
<211> 21
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1089
uuaaaaagac acauucugua a 21

<210> 1090
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1090
uaaaaagaca cauucuguaa a 21

<210> 1091
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1091
uaaaaagaca cauucuguaa a 21

<210> 1092
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1092
aaaaagacac auucuguaaa a 21

<210> 1093
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1093
aaaaagacac auucuguaaa a 21

<210> 1094
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1094
aaaagacaca uucuguaaaa a 21

<210> 1095
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1095
aaaagacaca uucuguaaaa a 21

<210> 1096
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1096
aaagacacau ucuguaaaaa a 21

<210> 1097
<211> 21

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1097
aaagacacau ucuguaaaaa a 21

<210> 1098
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1098
aagacacauu cuguaaaaaa a 21

<210> 1099
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1099
aagacacauu cuguaaaaaa a 21

<210> 1100
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1100
agacacauuc uguaaaaaaa a 21

<210> 1101
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1101
agacacauuc uguaaaaaaa a 21

<210> 1102
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1102
gacacauucu guaaaaaaaa a 21

<210> 1103
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1103
gacacauucu guaaaaaaaa a 21

<210> 1104
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1104
acacauucug uaaaaaaaaa a 21

<210> 1105

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1105
acacauucug uaaaaaaaaa a 21

<210> 1106
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1106
cacauucugu aaaaaaaaaa a 21

<210> 1107
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1107
cacauucugu aaaaaaaaaa a 21

<210> 1108
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1108
acauucugua aaaaaaaaaa a 21

<210> 1109
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1109
acauucugua aaaaaaaaaa a 21

<210> 1110
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1110
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1111
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1111
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1112
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1112
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1113
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1113
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1114
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1114
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1115
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1115
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1116
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1116
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1117
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1117
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1118
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1118
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1119
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1119
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1120
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1120
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1121
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1121
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1122
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1122
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1123
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1123
auggaauacu cuuggutaca tga 23

<210> 1124
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1124
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1125
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1125
auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1126
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1126
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1127
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1127
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1128
<211> 23
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1128
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1129
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1129
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1130
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1130
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1131
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1131
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1132
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1132
uctuggtuac augaaauccc atc 23

<210> 1133
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1133
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1134
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1134
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1135
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1135
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1136
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1136
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1137
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1137
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1138
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1138
atggaatact cuugguuaca uga 23

<210> 1139
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1139
auggaatacu cutggutaca tga 23

<210> 1140
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1140
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1141
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1141
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1142
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1142
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1143
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1143
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1144
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1144
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1145
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1145
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1146
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1146
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1147
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1147
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1148
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1148
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1149
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1149
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1150
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1150
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1151

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1151
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1152
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1152
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1153
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1153
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1154
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1154
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1155
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1155
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1156
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1156
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1157
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1157
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1158
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1158
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1159
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1159
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1160
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1160
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1161
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1161
auggaauact ctuggtuaca uga 23

<210> 1162
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1162
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1163
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1163
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1164
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1164
atggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1165
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1165
auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1166
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1166
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1167
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1167
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1168
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1168
auggaauact ctuggtuaca uga 23

<210> 1169
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1169
auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1170
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1170
atggaatact cuugguuaca tga 23

<210> 1171
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1171
atggaauact cuugguuaca uga 23

<210> 1172
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1172
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1173
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1173
atggaauact cutggutaca tga 23

<210> 1174
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1174
atggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1175
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1175
auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1176
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1176
atggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1177
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1177
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1178
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1178

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1179
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1179
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1180
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1180
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1181
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1181
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1182
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1182
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1183
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1183
auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1184
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1184
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1185
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1185
auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1186

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

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1186
auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1187
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1187
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1188
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1188
auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1189
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1189
auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1190
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1190
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1191
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1191
atggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1192
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>

<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1192
auggaauacu cuuggutaca uga 23

<210> 1193
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1193
atggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1194
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1194
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1195
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1195
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1196
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1196
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1197
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1197
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1198
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1198
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1199
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1199
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1200

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1200
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1201
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1201
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1202
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1202
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1203
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1203
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1204
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1204
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1205
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1205
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1206
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1206
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1207
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1207
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1208
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1208
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1209
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1209
auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1210
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1210
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1211
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1211
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1212
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1212
auggaauacu ctugguuaca uga 23

<210> 1213
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1213
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1214
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1214
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1215
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1215
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1216
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1216
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1217
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1217
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1218
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1218
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1219
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1219
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1220
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1220
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1221
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1221
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1222
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1222
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1223
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1223
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1224
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1224
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1225
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1225
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1226
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1226
atggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1227
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1227
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1228
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1228
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1229
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1229
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1230
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético

<400> 1230
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1231
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1231
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1232
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1232
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1233
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1233
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1234
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1234
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1235
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1235
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1236
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1236
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1237
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1237
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1238
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1238
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1239
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1239
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1240
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1240
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1241
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1241
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1242
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1242
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1243
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1243
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1244
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1244
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1245
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1245
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1246
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1246
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1247
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1247
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1248
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1248
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1249
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1249
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1250
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1250
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1251
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1251
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1252
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1252
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1253
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1253
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1254
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1254
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1255
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1255
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1256
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1256
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1257
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1257
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1258
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1258
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1259
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1259
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1260
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1260
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1261
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1261
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1262
<211> 23
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1262
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1263
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1263
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1264
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1264
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1265
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1265
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1266
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1266
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1267
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1267
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1268
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1268
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1269
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1269
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1270
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1270
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1271
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1271
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1272
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1272
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1273
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1273
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1274
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1274
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1275
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1275
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1276
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1276
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1277
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1277
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1278

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1278
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1279
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1279
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1280
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1280
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1281
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1281
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1282
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1282
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1283
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1283
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1284
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1284
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1285
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1285
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1286
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1286
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1287
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1287
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1288
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1288
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1289
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1289
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1290
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1290
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1291
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1291
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1292
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1292
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1293
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1293
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1294
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1294
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1295
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1295
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1296
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1296
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1297
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1297
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1298
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1298
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1299
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1299
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1300
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1300
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1301
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:

Oligonucleótido sintético

<400> 1301
auggaauacu cuuggutaca tga 23

<210> 1302
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1302
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1303
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1303
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1304
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1304
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1305
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1305
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1306
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1306
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1307
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1307
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1308
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1308
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1309
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1309
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1310
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1310
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1311
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1311
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1312
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1312
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1313
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1313
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1314
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1314
atggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1315
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1315
auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1316
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>

<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1316
atggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1317
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1317
atggaauact cuugguuaca uga 23

<210> 1318
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1318
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1319
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1319
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1320
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1320
auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1321
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1321
auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1322
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1322
auggaauacu cuuggutaca tga 23

<210> 1323
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1323
atggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1324
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1324
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1325
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1325
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1326
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1326
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1327
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1327
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1328
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1328
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1329
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1329
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1330
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1330
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1331
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1331
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1332
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1332
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1333
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1333
auggaauacu cuugguuaca aga 23

<210> 1334
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1334
auggaauacu cutgguuaca uga 23

<210> 1335
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1335
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1336
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1336
auggaauacu ctugguuaca uga 23

<210> 1337
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1337
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1338
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1338
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1339
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1339
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1340
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1340
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1341
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1341
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1342
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1342
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1343
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1343
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1344
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1344
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1345
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1345
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1346
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1346
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1347
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1347
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1348
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1348
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1349
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1349
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1350
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1350
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1351
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1351
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1352
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1352
auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1353
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1353
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1354
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1354
auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1355
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1355
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1356
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1356
auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1357
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1357
atggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1358
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1358
tuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1359
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1359
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1360
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1360
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1361
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1361
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1362
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1362
uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1363
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1363
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1364
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1364
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1365
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1365

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1366
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1366
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1367
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1367
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1368
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1368
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1369
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1369
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1370
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1370
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1371
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1371
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1372
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1372
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1373
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1373
uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1374
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1374
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1375
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1375
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1376
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1376
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1377
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1377
tuauagagca agaacacagu uuu 23

<210> 1378
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1378
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1379
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1379
uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1380
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1380
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1381
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1381
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1382
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1382
uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1383
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1383
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1384
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1384
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1385
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1385
uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1386
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1386
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1387
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1387
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1388
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1388
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1389
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1389
uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1390
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1390
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1391
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1391
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1392
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1392
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1393
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1393
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1394
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1394
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1395
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1395
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1396
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1396
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1397
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1397
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1398
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1398
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1399
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1399
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1400
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1400
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1401
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1401
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1402
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1402
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1403
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético

<400> 1403
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1404
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1404
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1405
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1405
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1406
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1406
ttauagagca agaacactgu ttu 23

<210> 1407
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1407
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1408
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1408
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1409
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1409
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1410
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1410
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1411
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1411
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1412
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1412
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1413
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1413
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1414
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1414
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1415
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1415
utatagagca agaacacugt tuu 23

<210> 1416
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1416
tuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1417
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1417
tuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1418
<211> 23

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1418
tuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1419
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1419
tuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1420
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1420
tuauagagca agaacacagu uuu 23

<210> 1421
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1421
ttatagagca agaacacagu uuu 23

<210> 1422
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1422
tuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1423
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1423
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1424
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético

<400> 1424
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1425
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1425
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1426
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1426
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1427
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1427
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1428
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1428
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1429
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1429
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1430
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1430
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1431
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1431
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1432
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1432
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1433
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1433
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1434
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1434
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1435
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1435
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1436
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1436
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1437
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1437
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1438
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1438
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1439
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1439
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1440
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1440
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1441
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1441
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1442
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1442
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1443
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1443
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1444
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1444
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1445
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1445
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1446
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1446
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1447
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1447
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1448
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1448
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1449
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1449
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1450
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1450
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1451
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1451
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1452
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1452
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1453
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1453
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1454
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1454
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1455
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1455
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1456
<211> 23
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1456
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1457
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1457
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1458
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1458
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1459
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1459
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1460
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1460
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1461
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1461
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1462
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1462
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1463
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1463
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1464
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1464
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1465
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1465
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1466
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1466
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1467
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1467
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1468
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1468
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1469
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1469
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1470
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1470
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1471
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1471
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1472

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1472
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1473
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1473
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1474
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1474
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1475
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1475
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1476
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1476
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1477
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1477
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1478
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1478
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1479
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1479
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1480
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1480
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1481
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1481
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1482
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1482
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1483
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1483
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1484
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1484
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1485
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1485
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1486
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1486
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1487
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1487
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1488
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1488
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1489
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1489
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1490
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1490
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1491
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1491
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1492
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1492
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1493
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1493
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1494
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1494
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1495
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1495
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1496
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1496
uuauagagca agaacacugt tuu 23

<210> 1497
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1497
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1498
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1498
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1499
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1499
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1500
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1500
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1501
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1501
uuauagagca agaacacugu tuu 23

<210> 1502
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1502
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1503
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1503
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1504
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1504
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1505
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1505
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1506
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1506
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1507
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1507
uuatagagca agagcacagu uuu 23

<210> 1508
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1508
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1509
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1509
utatagagca agaacactgt utu 23

<210> 1510
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1510
uuauagagca agagcacagu uuu 23

<210> 1511
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1511
uuauagagca agagcacagu uuu 23

<210> 1512
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1512
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1513
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1513
utauagagca agagcacagu uuu 23

<210> 1514
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1514
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1515
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1515
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1516
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 1516
utauagagca agagcacagu uuu 23

<210> 1517
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1517
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1518
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1518
utatagagca agaacacagu uuu 23

<210> 1519
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1519
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1520
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1520
utatagagca agagcacagu uuu 23

<210> 1521
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1521
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1522
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada:
Oligonucleótido sintético

<400> 1522
utatagagca agaacacugt tuu 23

<210> 1523
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1523
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1524
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1524
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1525
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1525
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1526
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1526
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1527
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1527
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1528
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1528
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1529
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1529
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1530
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1530
agguccacug gaggagaagu ccc 23

<210> 1531
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1531
agguccacug gaggagaagu ccc 23

<210> 1532

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1532
cagguccacu ggaggagaag ucc 23

<210> 1533
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1533
cagguccacu ggaggagaag ucc 23

<210> 1534
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1534
ucagguccac uggaggagaa guc 23

<210> 1535
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1535
ucagguccac uggaggagaa guc 23

<210> 1536
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1536
uucaggucca cuggaggaga agu 23

<210> 1537
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1537
uucaggucca cuggaggaga agu 23

<210> 1538
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1538
cuucaggucc acuggaggag aag 23

<210> 1539
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1539
cuucaggucc acuggaggag aag 23

<210> 1540
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1540
ccuucagguc cacuggagga gaa 23

<210> 1541
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1541
ccuucagguc cacuggagga gaa 23

<210> 1542
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1542
uccuucaggu ccacuggagg aga 23

<210> 1543
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1543
uccuucaggu ccacuggagg aga 23

<210> 1544
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1544
guccuucagg uccacuggag gag 23

<210> 1545
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1545
guccuucagg uccacuggag gag 23

<210> 1546
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1546
cguccuucag guccacugga gga 23

<210> 1547
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1547
cguccuucag guccacugga gga 23

<210> 1548
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1548
ucguccuuca gguccacugg agg 23

<210> 1549
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1549
ucguccuuca gguccacugg agg 23

<210> 1550
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1550
cucguccuuc agguccacug gag 23

<210> 1551
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1551
cucguccuuc agguccacug gag 23

<210> 1552
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1552
ccucguccuu cagguccacu gga 23

<210> 1553
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1553
ccucguccuu cagguccacu gga 23

<210> 1554
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1554
cccucguccu ucagguccac ugg 23

<210> 1555
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1555
cccucguccu ucagguccac ugg 23

<210> 1556
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1556
ucccucgucc uucaggucca cug 23

<210> 1557
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1557
ucccucgucc uucaggucca cug 23

<210> 1558
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1558
aucccucguc cuucaggucc acu 23

<210> 1559
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1559
aucccucguc cuucaggucc acu 23

<210> 1560
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1560
caucccucgu ccuucagguc cac 23

<210> 1561
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1561
caucccucgu ccuucagguc cac 23

<210> 1562
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1562
ccaucccucg uccuucaggu cca 23

<210> 1563
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1563

ccaucccucg uccuucaggu cca 23

<210> 1564
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1564
cccaucccuc guccuucagg ucc 23

<210> 1565
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1565
cccaucccuc guccuucagg ucc 23

<210> 1566
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1566
ucccaucccu cguccuucag guc 23

<210> 1567
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1567
ucccaucccu cguccuucag guc 23

<210> 1568
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1568
aucccauccc ucguccuuca ggu 23

<210> 1569
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1569
aucccauccc ucguccuuca ggu 23

<210> 1570
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1570
aaucccaucc cucguccuuc agg 23

<210> 1571
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1571
aaucccaucc cucguccuuc agg 23

<210> 1572
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1572
aaaucccauc ccucguccuu cag 23

<210> 1573
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1573
aaaucccauc ccucguccuu cag 23

<210> 1574
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1574
gaaaucccau cccucguccu uca 23

<210> 1575
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1575
gaaaucccau cccucguccu uca 23

<210> 1576
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1576
ugaaauccca ucccucgucc uuc 23

<210> 1577
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1577
ugaaauccca ucccucgucc uuc 23

<210> 1578
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1578
augaaauccc aucccucguc cuu 23

<210> 1579
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1579
augaaauccc aucccucguc cuu 23

<210> 1580
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1580
caugaaaucc caucccucgu ccu 23

<210> 1581
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1581
caugaaaucc caucccucgu ccu 23

<210> 1582
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1582
acaugaaauc ccaucccucg ucc 23

<210> 1583
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1583
acaugaaauc ccaucccucg ucc 23

<210> 1584
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1584
uacaugaaau cccaucccuc guc 23

<210> 1585
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1585
uacaugaaau cccaucccuc guc 23

<210> 1586
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1586
uuacaugaaa ucccaucccu cgu 23

<210> 1587
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético

<400> 1587
uuacaugaaa ucccaucccu cgu 23

<210> 1588
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1588
guuacaugaa aucccauccc ucg 23

<210> 1589
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1589
guuacaugaa aucccauccc ucg 23

<210> 1590
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1590
gguuacauga aaucccaucc cuc 23

<210> 1591
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1591
gguuacauga aaucccaucc cuc 23

<210> 1592
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1592
ugguuacaug aaaucccauc ccu 23

<210> 1593
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1593
ugguuacaug aaaucccauc ccu 23

<210> 1594
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1594
uuggguuacau gaaaucccau ccc 23

<210> 1595
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1595
uugguuacau gaaaucccau ccc 23

<210> 1596
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1596
cuugguuaca ugaaauccca ucc 23

<210> 1597
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1597
cuugguuaca ugaaauccca ucc 23

<210> 1598
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1598
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1599
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1599
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1600
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1600
cucuugguua caugaaaucc cau 23

<210> 1601
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1601
cucuugguua caugaaaucc cau 23

<210> 1602
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1602
acucuugguu acaugaaauc cca 23

<210> 1603
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1603
acucuugguu acaugaaauc cca 23

<210> 1604
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1604
uacucuuggu uacaugaaau ccc 23

<210> 1605
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1605
uacucuuggu uacaugaaau ccc 23

<210> 1606
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1606
auacucuugg uuacaugaaa ucc 23

<210> 1607
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1607
auacucuugg uuacaugaaa ucc 23

<210> 1608
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1608
aauacucuug guuacaugaa auc 23

<210> 1609
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1609
aauacucuug guuacaugaa auc 23

<210> 1610
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1610
gaauacucuu gguuacauga aau 23

<210> 1611
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1611
gaauacucuu gguuacauga aau 23

<210> 1612
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1612
ggaauacucu ugguuacaug aaa 23

<210> 1613
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1613
ggaauacucu ugguuacaug aaa 23

<210> 1614
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1614
uggaauacuc uugguuacau gaa 23

<210> 1615
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1615
uggaauacuc uugguuacau gaa 23

<210> 1616
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1616
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1617
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1617
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1618
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1618
aauggaauac ucuugguuac aug 23

<210> 1619
<211> 23
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1619
aauggaauac ucuuggguac aug 23

<210> 1620
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1620
aaauggaaua cucuuggguua cau 23

<210> 1621
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1621
aaauggaaua cucuuggguua cau 23

<210> 1622
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1622
aaaauggaau acucuugguu aca 23

<210> 1623
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1623
aaaauggaau acucuugguu aca 23

<210> 1624
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1624
aaaaauggaa uacucuuggu uac 23

<210> 1625
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1625
aaaaauggaa uacucuuggu uac 23

<210> 1626
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1626
uaaaaaugga auacucuugg uua 23

<210> 1627
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1627
uaaaaaugga auacucuugg uua 23

<210> 1628
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1628
guaaaaaugg aauacucuug guu 23

<210> 1629
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1629
guaaaaaugg aauacucuug guu 23

<210> 1630
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1630
aguaaaaaug gaauacucuu ggu 23

<210> 1631
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1631
aguaaaaaug gaauacucuu ggu 23

<210> 1632
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1632
uaguaaaaau ggaauacucu ugg 23

<210> 1633
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1633
uaguaaaaau ggaauacucu ugg 23

<210> 1634
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1634
uuaguaaaaa uggaauacuc uug 23

<210> 1635

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1635
uuaguaaaaa uggaauacuc uug 23

<210> 1636
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1636
uuuaguaaaa auggaauacu cuu 23

<210> 1637
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1637
uuuaguaaaa auggaauacu cuu 23

<210> 1638
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1638
cuuuaguaaa aauggaauac ucu 23

<210> 1639
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1639
cuuuaguaaa aauggaauac ucu 23

<210> 1640
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1640
gcuuuaguaa aaauggaaua cuc 23

<210> 1641
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1641
gcuuuaguaa aaauggaaua cuc 23

<210> 1642
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1642
ugcuuuagua aaaauggaau acu 23

<210> 1643
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1643
ugcuuuagua aaaauggaau acu 23

<210> 1644
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1644
cugcuuuagu aaaaauggaa uac 23

<210> 1645
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1645
cugcuuuagu aaaaauggaa uac 23

<210> 1646
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1646
acugcuuuag uaaaaaugga aua 23

<210> 1647
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1647
acugcuuuag uaaaaaugga aua 23

<210> 1648
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1648
cacugcuuua guaaaaaugg aau 23

<210> 1649
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1649
cacugcuuua guaaaaaugg aau 23

<210> 1650
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1650
acacugcuuu aguaaaaaug gaa 23

<210> 1651
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1651
acacugcuuu aguaaaaaug gaa 23

<210> 1652
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1652
aacacugcuu uaguaaaaau gga 23

<210> 1653
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1653
aacacugcuu uaguaaaaau gga 23

<210> 1654
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1654
aaacacugcu uuaguaaaaa ugg 23

<210> 1655
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1655
aaacacugcu uuaguaaaaa ugg 23

<210> 1656
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1656
aaaacacugc uuuaguaaaa aug 23

<210> 1657
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1657
aaaacacugc uuuaguaaaa aug 23

<210> 1658
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1658
gaaaacacug cuuuaguaaa aau 23

<210> 1659
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1659
gaaaacacug cuuuaguaaa aau 23

<210> 1660
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1660
ugaaaacacu gcuuuaguaa aaa 23

<210> 1661
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1661
ugaaaacacu gcuuuaguaa aaa 23

<210> 1662
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1662
gugaaaacac ugcuuuagua aaa 23

<210> 1663
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1663
gugaaaacac ugcuuuagua aaa 23

<210> 1664
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1664
ggugaaaaca cugcuuuagu aaa 23

<210> 1665
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1665
ggugaaaaca cugcuuuagu aaa 23

<210> 1666
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1666

aggugaaaac acugcuuuag uaa 23

<210> 1667
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1667
aggugaaaac acugcuuuag uaa 23

<210> 1668
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1668
gaggugaaaa cacugcuuua gua 23

<210> 1669
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1669
gaggugaaaa cacugcuuua gua 23

<210> 1670
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1670
ugaggugaaa acacugcuuu agu 23

<210> 1671
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1671
ugaggugaaa acacugcuuu agu 23

<210> 1672
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1672
augaggugaa aacacugcuu uag 23

<210> 1673
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1673
augaggugaa aacacugcuu uag 23

<210> 1674
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1674
uaugagguga aaacacugcu uua 23

<210> 1675
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1675
uaugagguga aaacacugcu uua 23

<210> 1676
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1676
auaugaggug aaaacacugc uuu 23

<210> 1677
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1677
auaugaggug aaaacacugc uuu 23

<210> 1678
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1678
cauaugaggu gaaaacacug cuu 23

<210> 1679
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1679
cauaugaggu gaaaacacug cuu 23

<210> 1680
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1680
gcauaugagg ugaaaacacu gcu 23

<210> 1681
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1681
gcauaugagg ugaaaacacu gcu 23

<210> 1682
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1682
agcauaugag gugaaaacac ugc 23

<210> 1683
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1683
agcauaugag gugaaaacac ugc 23

<210> 1684
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1684
uagcauauga ggugaaaaca cug 23

<210> 1685
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1685
uagcauauga ggugaaaaca cug 23

<210> 1686
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1686
auagcauaug aggugaaaac acu 23

<210> 1687
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1687
auagcauaug aggugaaaac acu 23

<210> 1688
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1688
cauagcauau gaggugaaaa cac 23

<210> 1689
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1689
cauagcauau gaggugaaaa cac 23

<210> 1690
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético

<400> 1690
acauagcaua ugaggugaaa aca 23

<210> 1691
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1691
acauagcaua ugaggugaaa aca 23

<210> 1692
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1692
aacauagcau augaggugaa aac 23

<210> 1693
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1693
aacauagcau augaggugaa aac 23

<210> 1694
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1694
uaacauagca uaugagguga aaa 23

<210> 1695
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1695
uaacauagca uaugagguga aaa 23

<210> 1696
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1696
cuaacauagc auaugaggug aaa 23

<210> 1697
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1697
cuaacauagc auaugaggug aaa 23

<210> 1698
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1698
ucuaacauag cauaugaggu gaa 23

<210> 1699
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1699
ucuaacauag cauaugaggu gaa 23

<210> 1700
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1700
uucuaacaua gcauaugagg uga 23

<210> 1701
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1701
uucuaacaua gcauaugagg uga 23

<210> 1702
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1702
cuucuaacau agcauaugag gug 23

<210> 1703
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1703
cuucuaacau agcauaugag gug 23

<210> 1704
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1704
acuucuaaca uagcauauga ggu 23

<210> 1705
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1705
acuucuaaca uagcauauga ggu 23

<210> 1706
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1706
gacuucuaac auagcauaug agg 23

<210> 1707
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1707
gacuucuaac auagcauaug agg 23

<210> 1708
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1708
ggacuucuaa cauagcauau gag 23

<210> 1709
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1709
ggacuucuaa cauagcauau gag 23

<210> 1710
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1710
uggacuucua acauagcaua uga 23

<210> 1711
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1711
uggacuucua acauagcaua uga 23

<210> 1712
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1712
cuggacuucu aacauagcau aug 23

<210> 1713
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1713
cuggacuucu aacauagcau aug 23

<210> 1714
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1714
ccuggacuuc uaacauagca uau 23

<210> 1715
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1715
ccuggacuuc uaacauagca uau 23

<210> 1716
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1716
gccuggacuu cuaacauagc aua 23

<210> 1717
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1717
gccuggacuu cuaacauagc aua 23

<210> 1718
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1718
ugccuggacu ucuaacauag cau 23

<210> 1719
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1719
ugccuggacu ucuaacauag cau 23

<210> 1720
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1720
cugccuggac uucuaacaua gca 23

<210> 1721
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1721
cugccuggac uucuaacaua gca 23

<210> 1722
<211> 23
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1722
ucugccugga cuucuaacau agc 23

<210> 1723
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1723
ucugccugga cuucuaacau agc 23

<210> 1724
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1724
cucugccugg acuucuaaca uag 23

<210> 1725
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1725
cucugccugg acuucuaaca uag 23

<210> 1726
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1726
ucucugccug gacuucuaac aua 23

<210> 1727
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1727
ucucugccug gacuucuaac aua 23

<210> 1728
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1728
gucucugccu ggacuucuaa cau 23

<210> 1729
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1729
gucucugccu ggacuucuaa cau 23

<210> 1730
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1730
ugucucugcc uggacuucua aca 23

<210> 1731
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1731
ugucucugcc uggacuucua aca 23

<210> 1732
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1732
uugucucugc cuggacuucu aac 23

<210> 1733
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1733
uugucucugc cuggacuucu aac 23

<210> 1734
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1734
auugucucug ccuggacuuc uaa 23

<210> 1735
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1735
auugucucug ccuggacuuc uaa 23

<210> 1736
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1736
uauugucucu gccuggacuu cua 23

<210> 1737
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1737
uauugucucu gccuggacuu cua 23

<210> 1738

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1738
uuauugucuc ugccuggacu ucu 23

<210> 1739
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1739
uuauugucuc ugccuggacu ucu 23

<210> 1740
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1740
uuuauugucu cugccuggac uuc 23

<210> 1741
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1741
uuuauugucu cugccuggac uuc 23

<210> 1742
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1742
uuuuauuguc ucugccugga cuu 23

<210> 1743
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1743
uuuuauuguc ucugccugga cuu 23

<210> 1744
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1744
guuuuauugu cucugccugg acu 23

<210> 1745
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1745
guuuuauugu cucugccugg acu 23

<210> 1746
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1746
uguuuuauug ucucugccug gac 23

<210> 1747
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1747
uguuuuauug ucucugccug gac 23

<210> 1748
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1748
auguuuuauu gucucugccu gga 23

<210> 1749
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1749
auguuuuauu gucucugccu gga 23

<210> 1750
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1750
aauguuuuau ugucucugcc ugg 23

<210> 1751
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1751
aauguuuuau ugucucugcc ugg 23

<210> 1752
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1752
gaauguuuua uugucucugc cug 23

<210> 1753
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1753
gaauguuuua uugucucugc cug 23

<210> 1754
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1754
ggaauguuuu auugucucug ccu 23

<210> 1755
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1755
ggaauguuuu auugucucug ccu 23

<210> 1756
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1756
aggaauguuu uauugucucu gcc 23

<210> 1757
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1757
aggaauguuu uauugucucu gcc 23

<210> 1758
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1758
caggaauguu uuauugucuc ugc 23

<210> 1759
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1759
caggaauguu uuauugucuc ugc 23

<210> 1760
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1760
acaggaaugu uuuauugucu cug 23

<210> 1761
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1761
acaggaaugu uuuauugucu cug 23

<210> 1762
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1762
cacaggaaug uuuuauuguc ucu 23

<210> 1763
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1763
cacaggaaug uuuuauuguc ucu 23

<210> 1764
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1764
ucacaggaau guuuuauugu cuc 23

<210> 1765
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1765
ucacaggaau guuuuauugu cuc 23

<210> 1766
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1766
uucacaggaa uguuuuauug ucu 23

<210> 1767
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1767
uucacaggaa uguuuuauug ucu 23

<210> 1768
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1768
uuucacagga auguuuuauu guc 23

<210> 1769
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1769

uuucacagga auguuuuauu guc 23

<210> 1770
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1770
cuuucacagg aauguuuuau ugu 23

<210> 1771
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1771
cuuucacagg aauguuuuau ugu 23

<210> 1772
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1772
ccuuucacag gaauguuuua uug 23

<210> 1773
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1773
ccuuucacag gaauguuuua uug 23

<210> 1774
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1774
gccuuucaca ggaauguuuu auu 23

<210> 1775
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1775
gccuuucaca ggaauguuuu auu 23

<210> 1776
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1776
ugccuuucac aggaauguuu uau 23

<210> 1777
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1777
ugccuuucac aggaauguuu uau 23

<210> 1778
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1778
gugccuuuca caggaauguu uua 23

<210> 1779
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1779
gugccuuuca caggaauguu uua 23

<210> 1780
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1780
agugccuuuc acaggaaugu uuu 23

<210> 1781
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1781
agugccuuuc acaggaaugu uuu 23

<210> 1782
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1782
aagugccuuu cacaggaaug uuu 23

<210> 1783
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1783
aagugccuuu cacaggaaug uuu 23

<210> 1784
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1784
aaagugccuu ucacaggaau guu 23

<210> 1785
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1785
aaagugccuu ucacaggaau guu 23

<210> 1786
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1786
aaaagugccu uucacaggaa ugu 23

<210> 1787
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1787
aaaagugccu uucacaggaa ugu 23

<210> 1788
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1788
gaaaagugcc uuucacagga aug 23

<210> 1789
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1789
gaaaagugcc uuucacagga aug 23

<210> 1790
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1790
ugaaaagugc cuuucacagg aau 23

<210> 1791
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1791
ugaaaagugc cuuucacagg aau 23

<210> 1792
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1792
augaaaagug ccuuucacag gaa 23

<210> 1793
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético

<400> 1793
augaaaagug ccuuucacag gaa 23

<210> 1794
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1794
aaugaaaagu gccuuucaca gga 23

<210> 1795
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1795
aaugaaaagu gccuuucaca gga 23

<210> 1796
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1796
gaaugaaaag ugccuuucac agg 23

<210> 1797
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1797
gaaugaaaag ugccuuucac agg 23

<210> 1798
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1798
ggaaugaaaa gugccuuuca cag 23

<210> 1799
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1799
ggaaugaaaa gugccuuuca cag 23

<210> 1800
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1800
uggaaugaaa agugccuuuc aca 23

<210> 1801
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1801
uggaaugaaa agugccuuuc aca 23

<210> 1802
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1802
guggaaugaa aagugccuuu cac 23

<210> 1803
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1803
guggaaugaa aagugccuuu cac 23

<210> 1804
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1804
aguggaauga aaagugccuu uca 23

<210> 1805
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1805
aguggaauga aaagugccuu uca 23

<210> 1806
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1806
aaguggaaug aaaagugccu uuc 23

<210> 1807
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1807
aaguggaaug aaaagugccu uuc 23

<210> 1808
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1808
aaaguggaau gaaaagugcc uuu 23

<210> 1809
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1809
aaaguggaau gaaaagugcc uuu 23

<210> 1810
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1810
uaaaguggaa ugaaaagugc cuu 23

<210> 1811
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1811
uaaaguggaa ugaaaagugc cuu 23

<210> 1812
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1812
uuaaagugga augaaaagug ccu 23

<210> 1813
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1813
uuaaagugga augaaaagug ccu 23

<210> 1814
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1814
guuaaagugg aaugaaaagu gcc 23

<210> 1815
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1815
guuaaagugg aaugaaaagu gcc 23

<210> 1816
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1816
aguuaaagug gaaugaaaag ugc 23

<210> 1817
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1817
aguuaaagug gaaugaaaag ugc 23

<210> 1818
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1818
aaguuaaagu ggaaugaaaa gug 23

<210> 1819
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1819
aaguuaaagu ggaaugaaaa gug 23

<210> 1820
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1820
caaguuaaag uggaaugaaa agu 23

<210> 1821
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1821
caaguuaaag uggaaugaaa agu 23

<210> 1822
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1822
ucaaguuaaa guggaaugaa aag 23

<210> 1823
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1823
ucaaguuaaa guggaaugaa aag 23

<210> 1824
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1824
aucaaguuaa aguggaauga aaa 23

<210> 1825
<211> 23
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1825
aucaaguuaa aguggaauga aaa 23

<210> 1826
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1826
aaucaaguua aaguggaaug aaa 23

<210> 1827
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1827
aaucaaguua aaguggaaug aaa 23

<210> 1828
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1828
aaaucaaguu aaaguggaau gaa 23

<210> 1829
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1829
aaaucaaguu aaaguggaau gaa 23

<210> 1830
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1830
aaaaucaagu uaaaguggaa uga 23

<210> 1831
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1831
aaaaucaagu uaaaguggaa uga 23

<210> 1832
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1832
aaaaaucaag uuaaagugga aug 23

<210> 1833
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1833
aaaaaucaag uuaaagugga aug 23

<210> 1834
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1834
aaaaaaucaa guuaaagugg aau 23

<210> 1835
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1835
aaaaaaucaa guuaaagugg aau 23

<210> 1836
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1836
uaaaaaauca aguuaaagug gaa 23

<210> 1837
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1837
uaaaaaauca aguuaaagug gaa 23

<210> 1838
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1838
uuaaaaaauc aaguuaaagu gga 23

<210> 1839
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1839
uuaaaaaauc aaguuaaagu gga 23

<210> 1840
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1840
uuuaaaaaau caaguuaaag ugg 23

<210> 1841

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1841
uuuaaaaaau caaguuaaag ugg 23

<210> 1842
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1842
auuuaaaaaa ucaaguuaaa gug 23

<210> 1843
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1843
auuuaaaaaa ucaaguuaaa gug 23

<210> 1844
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1844
aauuuaaaaa aucaaguuaa agu 23

<210> 1845
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1845
aauuuaaaaa aucaaguuaa agu 23

<210> 1846
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1846
gaauuuaaaa aaucaaguua aag 23

<210> 1847
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1847
gaauuuaaaa aaucaaguua aag 23

<210> 1848
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1848
ggaauuuaaa aaaucaaguu aaa 23

<210> 1849
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1849
ggaauuuaaa aaaucaaguu aaa 23

<210> 1850
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1850
gggaauuuaa aaaaucaagu uaa 23

<210> 1851
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1851
gggaauuuaa aaaaucaagu uaa 23

<210> 1852
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1852
agggaauuua aaaaaucaag uua 23

<210> 1853
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1853
agggaauuua aaaaaucaag uua 23

<210> 1854
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1854
aagggaauuu aaaaaaucaa guu 23

<210> 1855
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1855
aagggaauuu aaaaaaucaa guu 23

<210> 1856
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1856
uaagggaauu uaaaaaauca agu 23

<210> 1857
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1857
uaagggaauu uaaaaaauca agu 23

<210> 1858
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1858
auaagggaau uuaaaaaauc aag 23

<210> 1859
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1859
auaagggaau uuaaaaaauc aag 23

<210> 1860
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1860
aauaagggaa uuuaaaaaau caa 23

<210> 1861
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1861
aauaagggaa uuuaaaaaau caa 23

<210> 1862
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1862
caauaaggga auuuaaaaaa uca 23

<210> 1863
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1863
caauaaggga auuuaaaaaa uca 23

<210> 1864
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1864
acaauaaggg aauuuaaaaa auc 23

<210> 1865
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1865
acaauaaggg aauuuaaaaa auc 23

<210> 1866
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1866
gacaauaagg gaauuuaaaa aau 23

<210> 1867
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1867
gacaauaagg gaauuuaaaa aau 23

<210> 1868
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1868
ggacaauaag ggaauuuaaa aaa 23

<210> 1869
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1869
ggacaauaag ggaauuuaaa aaa 23

<210> 1870
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1870
gggacaauaa gggaauuuaa aaa 23

<210> 1871
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1871
gggacaauaa gggaauuuaa aaa 23

<210> 1872
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1872

agggacaaua agggaauuua aaa 23

<210> 1873
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1873
agggacaaua agggaauuua aaa 23

<210> 1874
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1874
aagggacaau aagggaauuu aaa 23

<210> 1875
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1875
aagggacaau aagggaauuu aaa 23

<210> 1876
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1876
gaagggacaa uaagggaauu uaa 23

<210> 1877
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1877
gaagggacaa uaagggaauu uaa 23

<210> 1878
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1878
ggaagggaca auaagggaau uua 23

<210> 1879
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1879
ggaagggaca auaagggaau uua 23

<210> 1880
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1880
uggaagggac aauaagggaa uuu 23

<210> 1881
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1881
uggaagggac aauaagggaa uuu 23

<210> 1882
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1882
uuggaaggga caauaaggga auu 23

<210> 1883
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1883
uuggaaggga caauaaggga auu 23

<210> 1884
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1884
uuuggaaggg acaauaaggg aau 23

<210> 1885
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1885
uuuggaaggg acaauaaggg aau 23

<210> 1886
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1886
uuuuggaagg gacaauaagg gaa 23

<210> 1887
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1887
uuuuggaagg gacaauaagg gaa 23

<210> 1888
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1888
uuuuuggaag ggacaauaag gga 23

<210> 1889
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1889
uuuuuggaag ggacaauaag gga 23

<210> 1890
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1890
uuuuuuggaa gggacaauaa ggg 23

<210> 1891
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1891
uuuuuuggaa gggacaauaa ggg 23

<210> 1892
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1892
uuuuuuugga agggacaaua agg 23

<210> 1893
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1893
uuuuuuugga agggacaaua agg 23

<210> 1894
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1894
uuuuuuuugg aagggacaau aag 23

<210> 1895
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1895
uuuuuuuugg aagggacaau aag 23

<210> 1896
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético

<400> 1896
cuuuuuuuug gaagggacaa uaa 23

<210> 1897
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1897
cuuuuuuuug gaagggacaa uaa 23

<210> 1898
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1898
ucuuuuuuuu ggaagggaca aua 23

<210> 1899
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1899
ucuuuuuuuu ggaagggaca aua 23

<210> 1900
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1900
cucuuuuuuu uggaagggac aau 23

<210> 1901
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1901
cucuuuuuuu uggaagggac aau 23

<210> 1902
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1902
ucucuuuuuu uuggaaggga caa 23

<210> 1903
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1903
ucucuuuuuu uuggaaggga caa 23

<210> 1904
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1904
uucucuuuuu uuuggaaggg aca 23

<210> 1905
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1905
uucucuuuuu uuuggaaggg aca 23

<210> 1906
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1906
auucucuuuu uuuuggaagg gac 23

<210> 1907
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1907
auucucuuuu uuuuggaagg gac 23

<210> 1908
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1908
gauucucuuu uuuuuggaag gga 23

<210> 1909
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1909
gauucucuuu uuuuuggaag gga 23

<210> 1910
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1910
ugauucucuu uuuuuuggaa ggg 23

<210> 1911
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1911
ugauucucuu uuuuuuggaa ggg 23

<210> 1912
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1912
uugauucucu uuuuuuugga agg 23

<210> 1913
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1913
uugauucucu uuuuuuugga agg 23

<210> 1914
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1914
uuugauucuc uuuuuuuugg aag 23

<210> 1915
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1915
uuugauucuc uuuuuuuugg aag 23

<210> 1916
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1916
uuuugauucu cuuuuuuuug gaa 23

<210> 1917
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1917
uuuugauucu cuuuuuuuug gaa 23

<210> 1918
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1918
auuuugauuc ucuuuuuuuu gga 23

<210> 1919
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1919
auuuugauuc ucuuuuuuuu gga 23

<210> 1920
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1920
aauuuugauu cucuuuuuuu ugg 23

<210> 1921
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1921
aauuuugauu cucuuuuuuu ugg 23

<210> 1922
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1922
aaauuuugau ucucuuuuuu uug 23

<210> 1923
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1923
aaauuuugau ucucuuuuuu uug 23

<210> 1924
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1924
aaaauuuuga uucucuuuuu uuu 23

<210> 1925
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1925
aaaauuuuga uucucuuuuu uuu 23

<210> 1926
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1926
uaaaauuuug auucucuuuu uuu 23

<210> 1927
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1927
uaaaauuuug auucucuuuu uuu 23

<210> 1928
<211> 23
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1928
guaaaauuuu gauucucuuu uuu 23

<210> 1929
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1929
guaaaauuuu gauucucuuu uuu 23

<210> 1930
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1930
uguaaaauuu ugauucucuu uuu 23

<210> 1931
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1931
uguaaaauuu ugauucucuu uuu 23

<210> 1932
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1932
uuguaaaauu uugauucucu uuu 23

<210> 1933
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1933
uuguaaaauu uugauucucu uuu 23

<210> 1934
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1934
uuuguaaaau uuugauucuc uuu 23

<210> 1935
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1935
uuuguaaaau uuugauucuc uuu 23

<210> 1936
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1936
cuuuguaaaa uuuugauucu cuu 23

<210> 1937
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1937
cuuuguaaaa uuuugauucu cuu 23

<210> 1938
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1938
ucuuuguaaa auuuugauuc ucu 23

<210> 1939
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1939
ucuuuguaaa auuuugauuc ucu 23

<210> 1940
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1940
uucuuuguaa aauuuugauu cuc 23

<210> 1941
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1941
uucuuuguaa aauuuugauu cuc 23

<210> 1942
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1942
auucuuugua aaauuuugau ucu 23

<210> 1943
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1943
auucuuugua aaauuuugau ucu 23

<210> 1944

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1944
gauucuuugu aaaauuuuga uuc 23

<210> 1945
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1945
gauucuuugu aaaauuuuga uuc 23

<210> 1946
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1946
ugauucuuug uaaaauuuug auu 23

<210> 1947
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1947
ugauucuuug uaaaauuuug auu 23

<210> 1948
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1948
uugauucuuu guaaaauuuu gau 23

<210> 1949
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1949
uugauucuuu guaaaauuuu gau 23

<210> 1950
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1950
uuugauucuu uguaaaauuu uga 23

<210> 1951
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1951
uuugauucuu uguaaaauuu uga 23

<210> 1952
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1952
cuuugauucu uuguaaaauu uug 23

<210> 1953
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1953
cuuugauucu uuguaaaauu uug 23

<210> 1954
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1954
ccuuugauuc uuuguaaaau uuu 23

<210> 1955
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1955
ccuuugauuc uuuguaaaau uuu 23

<210> 1956
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1956
uccuuugauu cuuuguaaaa uuu 23

<210> 1957
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1957
uccuuugauu cuuuguaaaa uuu 23

<210> 1958
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1958
uuccuuugau ucuuuguaaa auu 23

<210> 1959
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1959
uuccuuugau ucuuuguaaa auu 23

<210> 1960
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1960
auuccuuuga uucuuuguaa aau 23

<210> 1961
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1961
auuccuuuga uucuuuguaa aau 23

<210> 1962
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1962
aauuccuuug auucuuugua aaa 23

<210> 1963
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1963
aauuccuuug auucuuugua aaa 23

<210> 1964
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1964
gaauuccuuu gauucuuugu aaa 23

<210> 1965
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1965
gaauuccuuu gauucuuugu aaa 23

<210> 1966
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1966
agaauuccuu ugauucuuug uaa 23

<210> 1967
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1967
agaauuccuu ugauucuuug uaa 23

<210> 1968
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1968
uagaauuccu uugauucuuu gua 23

<210> 1969
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1969
uagaauuccu uugauucuuu gua 23

<210> 1970
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1970
cuagaauucc uuugauucuu ugu 23

<210> 1971
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1971
cuagaauucc uuugauucuu ugu 23

<210> 1972
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1972
ucuagaauuc cuuugauucu uug 23

<210> 1973
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1973
ucuagaauuc cuuugauucu uug 23

<210> 1974
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1974
uucuagaauu ccuuugauuc uuu 23

<210> 1975
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 1975

uucuagaauu ccuuugauuc uuu 23

<210> 1976
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1976
uuucuagaau uccuuugauu cuu 23

<210> 1977
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1977
uuucuagaau uccuuugauu cuu 23

<210> 1978
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1978
cuuucuagaa uuccuuugau ucu 23

<210> 1979
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1979
cuuucuagaa uuccuuugau ucu 23

<210> 1980
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1980
acuuucuaga auuccuuuga uuc 23

<210> 1981
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1981
acuuucuaga auuccuuuga uuc 23

<210> 1982
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1982
uacuuucuag aauuccuuug auu 23

<210> 1983
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1983
uacuuucuag aauuccuuug auu 23

<210> 1984
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1984
auacuuucua gaauuccuuu gau 23

<210> 1985
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1985
auacuuucua gaauuccuuu gau 23

<210> 1986
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1986
gauacuuucu agaauuccuu uga 23

<210> 1987
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1987
gauacuuucu agaauuccuu uga 23

<210> 1988
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1988
agauacuuuc uagaauuccu uug 23

<210> 1989
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1989
agauacuuuc uagaauuccu uug 23

<210> 1990
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1990
cagauacuuu cuagaauucc uuu 23

<210> 1991
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1991
cagauacuuu cuagaauucc uuu 23

<210> 1992
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1992
ccagauacuu ucuagaauuc cuu 23

<210> 1993
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1993
ccagauacuu ucuagaauuc cuu 23

<210> 1994
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1994
cccagauacu uucuagaauu ccu 23

<210> 1995
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1995
cccagauacu uucuagaauu ccu 23

<210> 1996
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1996
gcccagauac uuucuagaau ucc 23

<210> 1997
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1997
gcccagauac uuucuagaau ucc 23

<210> 1998
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 1998
ugcccagaua cuuucuagaa uuc 23

<210> 1999
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético

<400> 1999
ugcccagaua cuuucuagaa uuc 23

<210> 2000
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2000
cugcccagau acuuucuaga auu 23

<210> 2001
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2001
cugcccagau acuuucuaga auu 23

<210> 2002
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2002
ucugcccaga uacuuucuag aau 23

<210> 2003
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2003
ucugcccaga uacuuucuag aau 23

<210> 2004
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2004
uucugcccag auacuuucua gaa 23

<210> 2005
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2005
uucugcccag auacuuucua gaa 23

<210> 2006
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2006
guucugccca gauacuuucu aga 23

<210> 2007
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2007
guucugccca gauacuuucu aga 23

<210> 2008
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2008
cguucugccc agauacuuuc uag 23

<210> 2009
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2009
cguucugccc agauacuuuc uag 23

<210> 2010
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2010
gcguucugcc cagauacuuu cua 23

<210> 2011
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2011
gcguucugcc cagauacuuu cua 23

<210> 2012
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2012
agcguucugc ccagauacuu ucu 23

<210> 2013
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2013
agcguucugc ccagauacuu ucu 23

<210> 2014
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2014
uagcguucug cccagauacu uuc 23

<210> 2015
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2015
uagcguucug cccagauacu uuc 23

<210> 2016
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2016
cuagcguucu gcccagauac uuu 23

<210> 2017
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2017
cuagcguucu gcccagauac uuu 23

<210> 2018
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2018
ccuagcguuc ugcccagaua cuu 23

<210> 2019
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2019
ccuagcguuc ugcccagaua cuu 23

<210> 2020
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2020
uccuagcguu cugcccagau acu 23

<210> 2021
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2021
uccuagcguu cugcccagau acu 23

<210> 2022
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2022
cuccuagcgu ucugcccaga uac 23

<210> 2023
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2023
cuccuagcgu ucugcccaga uac 23

<210> 2024
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2024
ucuccuagcg uucugcccag aua 23

<210> 2025
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2025
ucuccuagcg uucugcccag aua 23

<210> 2026
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2026
cucuccuagc guucugccca gau 23

<210> 2027
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2027
cucuccuagc guucugccca gau 23

<210> 2028
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2028
ucucuccuag cguucugccc aga 23

<210> 2029
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2029
ucucuccuag cguucugccc aga 23

<210> 2030
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2030
aucucuccua gcguucugcc cag 23

<210> 2031
<211> 23
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2031
aucucuccua gcguucugcc cag 23

<210> 2032
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2032
gaucucuccu agcguucugc cca 23

<210> 2033
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2033
gaucucuccu agcguucugc cca 23

<210> 2034
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2034
ggaucucucc uagcguucug ccc 23

<210> 2035
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2035
ggaucucucc uagcguucug ccc 23

<210> 2036
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2036
uggaucucuc cuagcguucu gcc 23

<210> 2037
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2037
uggaucucuc cuagcguucu gcc 23

<210> 2038
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2038
uuggaucucu ccuagcguuc ugc 23

<210> 2039
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2039
uuggaucucu ccuagcguuc ugc 23

<210> 2040
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2040
uuuggaucuc uccuagcguu cug 23

<210> 2041
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2041
uuuggaucuc uccuagcguu cug 23

<210> 2042
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2042
auuuggaucu cuccuagcgu ucu 23

<210> 2043
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2043
auuuggaucu cuccuagcgu ucu 23

<210> 2044
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2044
aauuuggauc ucuccuagcg uuc 23

<210> 2045
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2045
aauuuggauc ucuccuagcg uuc 23

<210> 2046
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2046
aaauuuggau cucuccuagc guu 23

<210> 2047

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2047
aaauuuggau cucuccuagc guu 23

<210> 2048
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2048
gaaauuugga ucucuccuag cgu 23

<210> 2049
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2049
gaaauuugga ucucuccuag cgu 23

<210> 2050
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2050
ggaaauuugg aucucuccua gcg 23

<210> 2051
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2051
ggaaauuugg aucucuccua gcg 23

<210> 2052
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2052
uggaaauuug gaucucuccu agc 23

<210> 2053
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2053
uggaaauuug gaucucuccu agc 23

<210> 2054
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2054
auggaaauuu ggaucucucc uag 23

<210> 2055
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2055
auggaaauuu ggaucucucc uag 23

<210> 2056
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2056
aauggaaauu uggaucucuc cua 23

<210> 2057
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2057
aauggaaauu uggaucucuc cua 23

<210> 2058
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2058
caauggaaau uuggaucucu ccu 23

<210> 2059
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2059
caauggaaau uuggaucucu ccu 23

<210> 2060
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2060
acaauggaaa uuuggaucuc ucc 23

<210> 2061
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2061
acaauggaaa uuuggaucuc ucc 23

<210> 2062
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2062
gacaauggaa auuuggaucu cuc 23

<210> 2063
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2063
gacaauggaa auuuggaucu cuc 23

<210> 2064
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2064
agacaaugga aauuuggauc ucu 23

<210> 2065
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2065
agacaaugga aauuuggauc ucu 23

<210> 2066
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2066
aagacaaugg aaauuuggau cuc 23

<210> 2067
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2067
aagacaaugg aaauuuggau cuc 23

<210> 2068
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2068
caagacaaug gaaauuugga ucu 23

<210> 2069
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2069
caagacaaug gaaauuugga ucu 23

<210> 2070
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2070
gcaagacaau ggaaauuugg auc 23

<210> 2071
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2071
gcaagacaau ggaaauuugg auc 23

<210> 2072
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2072
ugcaagacaa uggaaauuug gau 23

<210> 2073
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2073
ugcaagacaa uggaaauuug gau 23

<210> 2074
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2074
uugcaagaca auggaaauuu gga 23

<210> 2075
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2075
uugcaagaca auggaaauuu gga 23

<210> 2076
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2076
cuugcaagac aauggaaauu ugg 23

<210> 2077
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2077
cuugcaagac aauggaaauu ugg 23

<210> 2078
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2078

gcuugcaaga caauggaaau uug 23

<210> 2079
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2079
gcuugcaaga caauggaaau uug 23

<210> 2080
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2080
ugcuugcaag acaauggaaa uuu 23

<210> 2081
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2081
ugcuugcaag acaauggaaa uuu 23

<210> 2082
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2082
uugcuugcaa gacaauggaa auu 23

<210> 2083
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2083
uugcuugcaa gacaauggaa auu 23

<210> 2084
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2084
uuugcuugca agacaaugga aau 23

<210> 2085
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2085
uuugcuugca agacaaugga aau 23

<210> 2086
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2086
cuuugcuugc aagacaaugg aaa 23

<210> 2087
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2087
cuuugcuugc aagacaaugg aaa 23

<210> 2088
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2088
gcuuugcuug caagacaaug gaa 23

<210> 2089
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2089
gcuuugcuug caagacaaug gaa 23

<210> 2090
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2090
ugcuuugcuu gcaagacaau gga 23

<210> 2091
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2091
ugcuuugcuu gcaagacaau gga 23

<210> 2092
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2092
gugcuuugcu ugcaagacaa ugg 23

<210> 2093
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2093
gugcuuugcu ugcaagacaa ugg 23

<210> 2094
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2094
cgugcuuugc uugcaagaca aug 23

<210> 2095
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2095
cgugcuuugc uugcaagaca aug 23

<210> 2096
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2096
acgugcuuug cuugcaagac aau 23

<210> 2097
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2097
acgugcuuug cuugcaagac aau 23

<210> 2098
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2098
uacgugcuuu gcuugcaaga caa 23

<210> 2099
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2099
uacgugcuuu gcuugcaaga caa 23

<210> 2100
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2100
auacgugcuu ugcuugcaag aca 23

<210> 2101
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2101
auacgugcuu ugcuugcaag aca 23

<210> 2102
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido

sintético

<400> 2102
aauacgugcu uugcuugcaa gac 23

<210> 2103
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2103
aauacgugcu uugcuugcaa gac 23

<210> 2104
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2104
uaauacgugc uuugcuugca aga 23

<210> 2105
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2105
uaauacgugc uuugcuugca aga 23

<210> 2106
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2106
uuaauacgug cuuugcuugc aag 23

<210> 2107
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2107
uuaauacgug cuuugcuugc aag 23

<210> 2108
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2108
uuuaauacgu gcuuugcuug caa 23

<210> 2109
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2109
uuuaauacgu gcuuugcuug caa 23

<210> 2110
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2110
auuuaauacg ugcuuugcuu gca 23

<210> 2111
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2111
auuuaauacg ugcuuugcuu gca 23

<210> 2112
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2112
uauuuaauac gugcuuugcu ugc 23

<210> 2113
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2113
uauuuaauac gugcuuugcu ugc 23

<210> 2114
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2114
auauuuaaua cgugcuuugc uug 23

<210> 2115
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2115
auauuuaaua cgugcuuugc uug 23

<210> 2116
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2116
cauauuuaau acgugcuuug cuu 23

<210> 2117
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2117
cauauuuaau acgugcuuug cuu 23

<210> 2118
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2118
ucauauuuaa uacgugcuuu gcu 23

<210> 2119
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2119
ucauauuuaa uacgugcuuu gcu 23

<210> 2120
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2120
aucauauuua auacgugcuu ugc 23

<210> 2121
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2121
aucauauuua auacgugcuu ugc 23

<210> 2122
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2122
gaucauauuu aauacgugcu uug 23

<210> 2123
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2123
gaucauauuu aauacgugcu uug 23

<210> 2124
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2124
agaucauauu uaauacgugc uuu 23

<210> 2125
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2125
agaucauauu uaauacgugc uuu 23

<210> 2126
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2126
cagaucauau uuaauacgug cuu 23

<210> 2127
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2127
cagaucauau uuaauacgug cuu 23

<210> 2128
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2128
gcagaucaua uuuaauacgu gcu 23

<210> 2129
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2129
gcagaucaua uuuaauacgu gcu 23

<210> 2130
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2130
ugcagaucau auuuaauacg ugc 23

<210> 2131
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2131
ugcagaucau auuuaauacg ugc 23

<210> 2132
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2132
cugcagauca uauuuaauac gug 23

<210> 2133
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2133
cugcagauca uauuuaauac gug 23

<210> 2134
<211> 23
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2134
gcugcagauc auauuuaaua cgu 23

<210> 2135
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2135
gcugcagauc auauuuaaua cgu 23

<210> 2136
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2136
ggcugcagau cauauuuaau acg 23

<210> 2137
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2137
ggcugcagau cauauuuaau acg 23

<210> 2138
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2138
uggcugcaga ucauauuuaa uac 23

<210> 2139
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2139
uggcugcaga ucauauuuaa uac 23

<210> 2140
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2140
auggcugcag aucauauuua aua 23

<210> 2141
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2141
auggcugcag aucauauuua aua 23

<210> 2142
<211> 23

<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2142
aauggcugca gaucauauuu aau 23

<210> 2143
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2143
aauggcugca gaucauauuu aau 23

<210> 2144
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2144
uaauggcugc agaucauauu uaa 23

<210> 2145
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2145
uaauggcugc agaucauauu uaa 23

<210> 2146
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2146
uuaauggcug cagaucauau uua 23

<210> 2147
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2147
uuaauggcug cagaucauau uua 23

<210> 2148
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2148
uuuaauggcu gcagaucaua uuu 23

<210> 2149
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2149
uuuaauggcu gcagaucaua uuu 23

<210> 2150

<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2150
uuuuaauggc ugcagaucau auu 23

<210> 2151
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2151
uuuuaauggc ugcagaucau auu 23

<210> 2152
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2152
uuuuuaaugg cugcagauca uau 23

<210> 2153
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2153
uuuuuaaugg cugcagauca uau 23

<210> 2154
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2154
cuuuuuaaug gcugcagauc aua 23

<210> 2155
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2155
cuuuuuaaug gcugcagauc aua 23

<210> 2156
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2156
ucuuuuuaau ggcugcagau cau 23

<210> 2157
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2157
ucuuuuuaau ggcugcagau cau 23

<210> 2158
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2158
gucuuuuuaa uggcugcaga uca 23

<210> 2159
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2159
gucuuuuuaa uggcugcaga uca 23

<210> 2160
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2160
ugucuuuuua auggcugcag auc 23

<210> 2161
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2161
ugucuuuuua auggcugcag auc 23

<210> 2162
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2162
gugucuuuuu aauggcugca gau 23

<210> 2163
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2163
gugucuuuuu aauggcugca gau 23

<210> 2164
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2164
ugugucuuuu uaauggcugc aga 23

<210> 2165
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2165
ugugucuuuu uaauggcugc aga 23

<210> 2166
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2166
augugucuuu uuaauggcug cag 23

<210> 2167
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2167
augugucuuu uuaauggcug cag 23

<210> 2168
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2168
aaugugucuu uuuaauggcu gca 23

<210> 2169
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2169
aaugugucuu uuuaauggcu gca 23

<210> 2170
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2170
gaaugugucu uuuuaauggc ugc 23

<210> 2171
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2171
gaaugugucu uuuuaauggc ugc 23

<210> 2172
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2172
agaauguguc uuuuuaaugg cug 23

<210> 2173
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2173
agaauguguc uuuuuaaugg cug 23

<210> 2174
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2174
cagaaugugu cuuuuuaaug gcu 23

<210> 2175
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2175
cagaaugugu cuuuuuaaug gcu 23

<210> 2176
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2176
acagaaugug ucuuuuuaau ggc 23

<210> 2177
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2177
acagaaugug ucuuuuuaau ggc 23

<210> 2178
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2178
uacagaaugu gucuuuuuaa ugg 23

<210> 2179
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2179
uacagaaugu gucuuuuuaa ugg 23

<210> 2180
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2180
uuacagaaug ugucuuuuua aug 23

<210> 2181
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2181

uuacagaaug ugucuuuuua aug 23

<210> 2182
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2182
uuuacagaau gugucuuuuu aau 23

<210> 2183
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2183
uuuacagaau gugucuuuuu aau 23

<210> 2184
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2184
uuuuacagaa ugugucuuuu uaa 23

<210> 2185
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2185
uuuuacagaa ugugucuuuu uaa 23

<210> 2186
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2186
uuuuuacaga augugucuuu uua 23

<210> 2187
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2187
uuuuuacaga augugucuuu uua 23

<210> 2188
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2188
uuuuuuacag aaugugucuu uuu 23

<210> 2189
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2189
uuuuuuacag aaugugucuu uuu 23

<210> 2190
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2190
uuuuuuuaca gaaugugucu uuu 23

<210> 2191
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2191
uuuuuuuaca gaaugugucu uuu 23

<210> 2192
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2192
uuuuuuuuac agaauguguc uuu 23

<210> 2193
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2193
uuuuuuuuac agaauguguc uuu 23

<210> 2194
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2194
uuuuuuuuua cagaaugugu cuu 23

<210> 2195
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2195
uuuuuuuuua cagaaugugu cuu 23

<210> 2196
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2196
uuuuuuuuuu acagaaugug ucu 23

<210> 2197
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2197
uuuuuuuuuu acagaaugug ucu 23

<210> 2198
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2198
uuuuuuuuuu uacagaaugu guc 23

<210> 2199
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2199
uuuuuuuuuu uacagaaugu guc 23

<210> 2200
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2200
uuuuuuuuuu uuacagaaug ugu 23

<210> 2201
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2201
uuuuuuuuuu uuacagaaug ugu 23

<210> 2202
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 2202
cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 2203
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<220>
<223> Descripción de molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético

<400> 2203
ucgaagucuc agcguaagtt 20

<210> 2204
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 2204
ggatgggatt tcatgtaacc aaga 24

<210> 2205
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2205
ttcatgtaac caagagtatt ccat 24

<210> 2206
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2206
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 2207
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2207
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 2208
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2208
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 2209
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2209
ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 2210
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2210
ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 2211
<211> 21
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2211
ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 2212
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2212
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 2213
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2213
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 2214
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2214
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 2215
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2215
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 2216
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2216
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 2217
<211> 23
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Oligonucleótido
sintético

<400> 2217
ucuugguuac augaaauccc auc 23