

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 744**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/6895 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2014 E 21215711 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2024 EP 4032985**

54 Título: **Micropéptidos y su utilización para la modulación de la expresión de genes**

30 Prioridad:

31.10.2013 FR 1360727
03.06.2014 FR 1455044

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.10.2024

73 Titular/es:

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER TOULOUSE III
(50.0%)
118 route de Narbonne
31062 Toulouse Cedex 9, FR y
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (50.0%)

72 Inventor/es:

COMBIER, JEAN-PHILIPPE;
LAURESSERGUES, DOMINIQUE;
BECARD, GUILLAUME;
PAYRE, FRANÇOIS;
PLAZA, SERGÉ y
CAVILLE, JÉRÔME

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 983 744 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Micropéptidos y su utilización para la modulación de la expresión de genes

La presente invención se refiere a micropéptidos (péptidos codificados por microARN o "miPEP") y su utilización para la modulación de la expresión de genes.

5 Los microARN (miR) son pequeños ARN no codificantes, de aproximadamente 21 nucleótidos después de la maduración, que controlan la expresión de genes diana a nivel postranscripcional, degradando el ARNm diana o inhibiendo su traducción. Los miR se encuentran en las plantas y los animales.

Los genes diana están seguidos de genes clave en los procesos del desarrollo. Codifican por ejemplo los factores de transcripción o las proteínas del proteasoma.

10 La regulación de la expresión de los miR es muy poco conocida, pero se sabe principalmente que puede intervenir, del mismo modo que en la mayoría de los genes codificantes, una ARN polimerasa II: esta enzima produce una transcripción primaria, denominada "*pri-miR*", que a continuación madura por un complejo proteico que contiene principalmente enzimas tipo Dicer. Esta maduración conduce en primer lugar a la formación de un precursor de miR denominado "*pre-miR*", que tiene una estructura secundaria de tallo-bucle que contiene el
15 *miR* y su secuencia *miR** complementaria. Después, el precursor madura, lo que conduce a la formación de un ARN bicatenario más corto que contiene el miR y el miR*. Entonces el complejo RISC se hace cargo del miR que escinde el ARN del gen diana o bien inhibe su traducción.

20 Por otra parte, se ha demostrado que la presencia de intrones en la transcripción primaria del microARN aumenta la expresión del microARN maduro (Schwab y col., EMBO Rep., 14(7):615-21, 2013). Sin embargo, debido a las dificultades experimentales, las transcripciones primarias de los microARN, o *pri-miR* están poco estudiadas.

Aproximadamente un 50 % de los genes de eucariotas poseen, en el seno de su región UTR 5' (Región no Traducida 5') corriente arriba de la secuencia codificante, pequeñas fases de lectura abierta. Estas pequeñas
25 fases de lectura abierta (o "uORF" del inglés *upstream*, corriente arriba), pueden tener un papel regulador de la traducción, principalmente en *cis*, modulando la fijación y la velocidad de los ribosomas sobre el ARNm, pero igualmente en *trans* según un mecanismo aún desconocido, por medio de péptidos codificados por dichas uORF (Combiar y col., Gene Dev, 22:1549-1559, 2008). Por definición, las uORF están presentes corriente arriba de los genes codificantes. Recientemente, se han descubierto igualmente pequeñas ORF en los ARN
30 largos intergénicos no codificantes (lincARN) de las que su supuesta función, si es que existe, no se conoce (Ingolia y col., Cell, 147(4):789-802, 2011; Guttman & Rinn, Nature, 482(7385):339-46, 2012). Sin embargo, no se ha expuesto ningún ejemplo con respecto a la existencia de ORF que codifiquen péptidos en el seno de microARN no codificantes. Hasta el presente, los microARN, y por extensión su transcripción primaria, siempre se han considerado, por su modo de acción particular, como ARN reguladores no codificantes que no producen ningún péptido.

35 Brennincke (2010), Crappé et al. (2011) y Galindo et al. (2007) describieron la identificación de micropéptidos que tienen actividad reguladora sobre la función de ciertos genes. Estos micropéptidos están codificados por microORF.

La invención se define en las reivindicaciones.

40 Por tanto, la invención se refiere a un procedimiento de detección e identificación de un micropéptido (miPEP) codificado por una secuencia de nucleótidos contenida en la secuencia de la transcripción primaria de un microARN, que comprende:

- a) una etapa de detección de una fase de lectura abierta de 12 a 303 nucleótidos contenida en la secuencia de la transcripción primaria de dicho microARN, después
- b) una etapa de comparación entre:

- 45 • el fenotipo de una planta que expresa dicho miR, en presencia de un péptido codificado por una secuencia de nucleótidos idéntica o degenerada con respecto a la de dicha fase de lectura abierta, estando dicho péptido presente en la planta independientemente de la transcripción del transcrito primario de dicho miR, y
- 50 • el fenotipo de la misma planta que expresa dicho miR en ausencia de dicho péptido, en el que, un cambio en el fenotipo de la planta en presencia de dicho péptido en comparación con el fenotipo de la planta en ausencia de dicho péptido indica la existencia de un miPEP codificado por dicho marco de lectura abierto.

55 En una primera etapa, el procedimiento de detección e identificación de un micropéptido consiste por tanto en la detección de la existencia en la transcripción primaria de un microARN de una fase de lectura abierta que

codifica potencialmente un péptido.

La segunda etapa permite, por su parte, caracterizar dicho péptido, es decir, determinar si dicho péptido corresponde realmente a un péptido producido por la célula, investigando un efecto de dicho péptido sobre la acumulación de dicho microARN.

5 Para poner en evidencia un efecto del péptido sobre la acumulación del microARN, se introduce una cantidad importante de péptido en una primera célula que expresa dicho microARN. Después, la acumulación del microARN en esta primera célula se mide y se compara con la acumulación del microARN en una segunda célula idéntica a la primera, pero que no contiene dicho péptido.

10 La observación de una variación de las cantidades de microARN entre las células en presencia y ausencia del péptido indica también (i) que existe un péptido codificado por la transcripción primaria de dicho microARN, (ii) que la secuencia de este péptido está codificada por la fase de lectura abierta identificada en la transcripción primaria de dicho microARN, y (iii) que dicho péptido actúa sobre la acumulación de dicho microARN.

15 La invención se basa en la doble observación inesperada hecha por los inventores de que, por una parte, existen fases de lectura abierta que puedan codificar los micropéptidos presentes en las transcripciones primarias de microARN, y por otra parte que dichos micropéptidos son capaces de modular la acumulación de dichos microARN.

En la invención, las expresiones "*microARN*", "*microARN no codificante*" y "*miR*" son equivalentes y pueden utilizarse indistintamente. Definen pequeñas moléculas de ARN de aproximadamente 21 nucleótidos, que no se traducen y no dan lugar a un péptido o una proteína.

20 Sin embargo, bajo esta forma madura, los microARN aseguran una función de regulación de ciertos genes mediante mecanismos postranscripcionales, como por ejemplo, por la intervención del complejo RISC.

25 La transcripción primaria del microARN o "*pri-miR*" corresponde a la de la molécula de ARN obtenida directamente de la transcripción de la molécula de ADN. Generalmente, esta transcripción primaria se somete a una o más modificaciones postranscripcionales, que dan lugar, por ejemplo, a una estructura particular del ARN o a una escisión de ciertas partes del ARN por fenómenos de corte y empalme, y que conducen a la forma precursora del microARN o "*pre-miR*", y después a la forma madura del microARN o "*miR*".

30 Los términos "*micropéptidos*" y "*miPEP*" (PÉptidos codificados por *microARN*) son equivalentes y pueden utilizarse indistintamente. Definen un péptido que está codificado por una fase de lectura abierta presente en la transcripción primaria de un microARN, y que es capaz de modular la acumulación de dicho microARN. Los micropéptidos de acuerdo con la presente invención no se deben considerar como que son necesariamente péptidos de tamaño pequeño, de manera que "*micro*" no se corresponde con el tamaño del péptido.

35 Según la invención, un miPEP puede considerarse un modulador de la transcripción, y principalmente un activador transcripcional. Dicho modulador de la transcripción puede actuar a nivel de la transcripción para modular la acumulación de *pri-miR*, de *pre-miR* y de *miR*. Teniendo en cuenta la degeneración del código genético, un mismo micropéptido puede estar codificado por varias secuencias de nucleótidos. Dichas secuencias de nucleótidos, diferentes entre ellas al menos en un nucleótido pero que codifican un mismo péptido, se llaman "*secuencias degeneradas*".

40 Las expresiones "*fase de lectura abierta*" u "*ORF*" (por las siglas del inglés *open reading frame*) son equivalentes y pueden utilizarse indistintamente. Se corresponden con una secuencia de nucleótidos en una molécula de ADN o ARN que pueden potencialmente codificar un péptido o una proteína: dicha fase de lectura abierta comienza con un codón de inicio (el codón de inicio codifica generalmente una metionina), seguido por una serie de codones (cada codón codifica un aminoácido) y se termina con un codón de parada (el codón de parada no se traduce).

45 En la invención, las ORF pueden ser denominadas de manera específica "*miORF*" cuando están presentes en las transcripciones primarias de microARN.

Las miORF como se definen en la invención particular pueden tener un tamaño de 12 a 303 nucleótidos y codificar péptidos de 3 a 100 aminoácidos.

50 En particular, las miORF como se definen en la invención pueden tener un tamaño de 15 a 303 nucleótidos. Como un aminoácido está codificado por un codón de 3 nucleótidos, las miORF de 15 a 303 nucleótidos codifican miPEP de 4 a 100 aminoácidos.

En particular, las miORF tienen un tamaño de:

15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 47, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, 72, 75, 78, 81, 84, 87, 90, 93, 96, 99, 102, 105, 108, 111, 114, 117, 120, 123, 126, 129, 132, 135, 138, 141, 144, 147, 150, 153, 156, 159, 162, 165, 168, 171, 174, 177, 180, 183, 186, 189, 192, 195, 198, 201, 204, 207, 210, 213, 216, 219, 222, 225, 228, 231,

234, 237, 240, 243, 246, 249, 252, 255, 258, 261, 264, 267, 270, 273, 276, 279, 282, 285, 288, 291, 294, 297, 300 o 303 nucleótidos, y codifican respectivamente miPEP que tienen un tamaño de: 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 aminoácidos.

En la invención, por "*acumulación*", se entiende la producción de una molécula, tal como un microARN o un micropéptido, en la célula.

De esta manera, la "*modulación*" de la acumulación de una molécula en una célula corresponde a una modificación de la cantidad de dicha molécula presente en la célula.

Por otra parte, el efecto de un miPEP puede observarse mediante la modulación de la acumulación del miR, pero también a través de la modulación de la acumulación del pri-miR o del pre-miR correspondiente.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento de detección e identificación de un miPEP como se ha definido anteriormente, en el que la modulación de la acumulación de dicho microARN es una disminución o un aumento de la acumulación de dicho microARN, en particular un aumento.

Una "*disminución de la acumulación*" corresponde a una bajada de la cantidad de dicha molécula en la célula.

Por el contrario, un "*aumento de la acumulación*" corresponde a una subida de la cantidad de dicha molécula en la célula.

En una realización ventajosa, la invención se refiere a un procedimiento de detección e identificación de un miPEP como se ha definido anteriormente, en el que la modulación de la acumulación de dicho microARN es un aumento de la acumulación de dicho microARN. En una realización, la invención se refiere a un procedimiento de detección e identificación de un miPEP como se ha definido anteriormente, en el que la presencia de dicho péptido en la célula es el resultado de:

- la introducción en la célula de un ácido nucleico que codifica dicho péptido, o
- la introducción en la célula de dicho péptido.

Para caracterizar un miPEP, es necesario disponer de un modelo celular que exprese un microARN y en el que dicho péptido a ensayar esté presente. Para esto, es posible introducir un péptido en la célula, poniendo la célula en contacto con dicho péptido, o introduciendo en la célula un ácido nucleico que codifique dicho péptido, de manera que el ácido nucleico se traduzca entonces en un péptido en el interior de la célula.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento de detección e identificación de un miPEP como se ha definido anteriormente, en el que dicha fase de lectura abierta de la etapa a) está contenida en la parte 5' o 3' de dicha transcripción primaria de microARN, preferentemente en la parte 5'.

Las partes 5' o 3' de la transcripción primaria del microARN se corresponden con las partes terminales de la molécula del ARN que son escindidas en el curso de la maduración del microARN.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento de detección e identificación de un miPEP como se ha definido anteriormente, en el que dicho microARN está presente en una célula vegetal natural.

En la invención, una célula vegetal natural corresponde a una célula vegetal que no ha sido modificada genéticamente por el hombre.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento de detección e identificación de un miPEP como se ha definido anteriormente, en el que dicha célula eucariota determinada y dicha célula eucariota del mismo tipo que dicha célula eucariota determinada, que se utilizan en la etapa b, son células vegetales de una planta crucífera tal como *Arabidopsis thaliana*, de una planta leguminosa tal como *Glycine max* (soja), *Medicago truncatula* y *Medicago sativa* (alfalfa) o de una planta solanácea tal como *Nicotiana benthamiana* (tabaco), *Solanum tuberosum* (patata), *Solanum lycopersicum* (tomate) o *Solanum melongena* (berenjena).

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento de detección e identificación de un miPEP como se ha definido anteriormente, en el que dicha célula eucariota determinada y dicha célula eucariota del mismo tipo que dicha célula eucariota determinada, que se utilizan en la etapa b, son células vegetales, preferentemente células de *Medicago truncatula*, de *Nicotiana benthamiana* o de *Arabidopsis thaliana*.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento de detección e identificación de un miPEP como se ha definido anteriormente, en el que dicha célula eucariota determinada y dicha célula eucariota del mismo tipo que dicha célula eucariota determinada, que se utilizan en la etapa b, son células animales, preferentemente células humanas o de drosófila. En el procedimiento de detección e identificación de un micropéptido como se ha definido anteriormente, después de haber identificado una ORF que pueda codificar

un péptido en la transcripción primaria de un microARN, es necesario proporcionar un modelo celular que posea dicho microARN y dicho péptido, para poder demostrar un eventual efecto del péptido sobre dicho microARN. Por lo tanto, se pueden prever dos opciones:

- 5
- el modelo celular en el que se ha identificado la miORF y en el que se ha puesto en evidencia el efecto del péptido sobre el miR son idénticos, o
 - el modelo celular en el que se ha identificado la miORF y en el que se ha puesto en evidencia el efecto del péptido sobre el miR son diferentes.

10 En la primera opción, el modelo celular que se utiliza para observar un efecto del péptido es el mismo que en el que se aísla la transcripción primaria de dicho microARN. En este modelo celular, las células eucariotas determinadas contienen naturalmente dicho microARN y solo se debe introducir el péptido a ensayar en estas células. En este contexto, dicho microARN se califica como de "origen endógeno" ya que existe naturalmente en las células. No obstante, en una célula, pueden añadirse otras copias de un microARN de origen endógeno, como por ejemplo, introduciendo en la célula un vector que codifique dicho microARN de origen endógeno.

15 En la segunda opción, el modelo celular que se utiliza para observar un efecto del péptido es diferente del que se aísla la transcripción primaria de dicho microARN. En este modelo celular, las células eucariotas determinadas no contienen ni el microARN, ni el péptido a ensayar. Estos dos elementos deberán introducirse entonces en esas células. En este contexto, dicho microARN se califica como de "origen exógeno" ya que no existe naturalmente en las células.

20 En una realización, la invención se refiere a un procedimiento de detección e identificación de un miPEP como se ha definido anteriormente, en el que dicho microARN es de origen endógeno en dicha célula eucariota y en dicha célula eucariota del mismo tipo que dicha célula eucariota determinada, que se utilizan en la etapa b).

25 En una realización, la invención se refiere a un procedimiento de detección e identificación de un miPEP como se ha definido anteriormente, en el que dicho microARN es de origen exógeno en dicha célula eucariota y en dicha célula eucariota del mismo tipo que dicha célula eucariota determinada, que se utilizan en la etapa b), conteniendo dichas células un vector que permite la expresión de dicho microARN.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento de detección e identificación de un miPEP como se ha definido anteriormente, en el que la acumulación de dicho microARN se determina llevando a cabo una RT-PCR cuantitativa o una transferencia de Northern.

30 En una realización, la invención se refiere a un procedimiento de detección e identificación de un miPEP como se ha definido anteriormente, en el que la acumulación de dicho microARN se determina llevando a cabo un chip de ADN o ARN.

La acumulación de dicho microARN puede determinarse con la ayuda de técnicas de biología molecular que permiten la dosificación de moléculas de ácido nucleico específicas.

35 En una realización, la invención se refiere a un procedimiento de detección e identificación de un microARN como se ha definido anteriormente, en el que la modulación de la acumulación de dicho microARN es una disminución o un aumento de la acumulación de dicho microARN, en particular un aumento.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento de detección e identificación de un microARN como se ha definido anteriormente, en el que la presencia de dicho péptido en la célula es el resultado de:

- 40
- la introducción en la célula de un ácido nucleico que codifica dicho péptido, o
 - la introducción en la célula de dicho péptido.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento de detección e identificación de un microARN como se ha definido anteriormente, en el que dicha fase de lectura abierta de la etapa a) está contenida en la parte 5' o 3' de dicha transcripción primaria de microARN, preferentemente en la parte 5'.

45 En una realización, la invención se refiere a un procedimiento de detección e identificación de un microARN como se ha definido anteriormente, en el que dicho microARN está presente en una célula vegetal natural.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento de detección e identificación de un microARN como se ha definido anteriormente, en el que dicha célula eucariota y dicha célula eucariota del mismo tipo que dicha célula eucariota determinada, que se utilizan en la etapa b), son células vegetales, preferentemente células de *Medicago truncatula*.

50 En una realización, la invención se refiere a un procedimiento de detección e identificación de un microARN como se ha definido anteriormente, en el que dicho microARN es de origen endógeno en dicha célula eucariota y en dicha célula eucariota del mismo tipo que dicha célula eucariota determinada, que se utilizan en la etapa b).

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento de detección e identificación de un microARN como se ha definido anteriormente, en el que dicho microARN es de origen exógeno en dicha célula eucariota y en dicha célula eucariota del mismo tipo que dicha célula eucariota determinada, que se utilizan en la etapa b), conteniendo dichas células un vector que permite la expresión de dicho microARN.

5 En una realización, se describe un procedimiento de detección e identificación de un microARN como se ha definido anteriormente, en el que la acumulación de dicho microARN se determina llevando a cabo una RT-PCR cuantitativa o una transferencia de Northern.

10 En una realización, se describe un procedimiento de detección e identificación de un microARN como se ha definido anteriormente, en el que la acumulación de dicho microARN se determina llevando a cabo un chip de ADN o ARN.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso de al menos:

- un miPEP como se ha definido anteriormente,
- un ácido nucleico que codifica dicho miPEP, o
- un vector que contiene dicho ácido nucleico,

15 como agente fitofarmacéutico,

- promover el crecimiento y/o desarrollo de plantas, en particular para la modulación de los parámetros fisiológicos de una planta, en particular biomasa, superficie de las hojas, floración, tamaño de los frutos; O
- para prevenir o tratar enfermedades de las plantas, en particular para promover la resistencia a enfermedades infecciosas, teniendo dicho miPEP:

20 • un tamaño de 3 a 100 aminoácidos, preferiblemente de 4 a 20 aminoácidos;

- una secuencia peptídica idéntica a la codificada por una secuencia de nucleótidos contenida en el transcrito primario de un microARN que regula la expresión de dicho gen; Y

- ser capaz de modular la acumulación de dicho miR,

aplicándose dicha composición mediante pulverización foliar.

25 La invención se basa en la observación sorprendente de los inventores de que es posible modular la expresión de uno o varios genes diana de un mismo microARN modulando la acumulación de dicho microARN con la ayuda de un miPEP.

En una realización la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicha célula eucariota determinada es una célula vegetal.

30 En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicha célula eucariota determinada es una célula vegetal de una planta crucífera tal como *Arabidopsis thaliana*, de una planta leguminosa tal como *Glycine max* (soja), *Medicago truncatula* y *Medicago sativa* (alfalfa) o de una planta solanácea tal como *Nicotiana benthamiana* (tabaco), *Solanum tuberosum* (patata), *Solanum lycopersicum* (tomate) o *Solanum melongena* (berenjena).

35 En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicho microARN y dicho gen son de origen endógeno en dicha célula eucariota determinada.

En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicho microARN y dicho gen son de origen exógeno en dicha célula eucariota determinada, conteniendo dicha célula eucariota determinada al menos un vector que permite la expresión de dicho microARN de dicho gen.

40 En la invención, las expresiones "*de origen endógeno*" y "*de origen exógeno*", se utilizan para distinguir dichos microARN y/o los genes de especies diferentes, dada la conservación de secuencias entre especies.

De esta manera, la expresión "*de origen endógeno*" indica que el microARN y/o el gen pueden estar presentes de manera natural en la célula en cuestión. No obstante, a la célula en cuestión, pueden añadirse de manera artificial otras copias del microARN y/o del gen de origen endógeno, como por ejemplo, por clonación.

45 Por el contrario, la expresión "*de origen exógeno*" indica que el microARN y/o el gen no están nunca presentes de manera natural en la célula en cuestión. Se trata de un microARN y/o de un gen identificado en otro tipo celular o en un organismo de otra especie, por tanto este microARN y/o este gen se introduce necesariamente de manera artificial en la célula en cuestión.

50 En la invención, una célula transformada genéticamente puede contener por tanto 2 grupos de microARN y/o genes potencialmente próximos en términos de secuencia, uno de origen endógeno y el otro de origen exógeno.

En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que la transcripción primaria del microARN y dicho gen son de origen exógeno en dicha célula eucariota determinada, conteniendo dicha célula eucariota determinada al menos un vector que permite la expresión de la transcripción primaria del microARN.

- 5 En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que la transcripción primaria del microARN está codificada por un vector introducido artificialmente en la célula.

En la invención, el término "*célula eucariota modificada*" significa que dicha célula eucariota contiene un miPEP introducido artificialmente en la célula, ya sea como un péptido o mediante un vector que codifica dicho miPEP.

- 10 Además de un miPEP introducido artificialmente en la célula, una célula eucariota modificada según la invención también contiene al menos un ácido nucleico correspondiente al miORF que codifica dicho miPEP.

Además de un miPEP introducido artificialmente en la célula y de la miORF, una célula eucariota modificada según la invención contiene igualmente al menos un miR, cuya transcripción primaria contiene dicha miORF.

- 15 Los inventores han constatado de manera sorprendente que la utilización de péptidos en los que la secuencia comprende o consiste en una secuencia idéntica a la de los miPEP codificados por las transcripciones primarias de los miR, permiten favorecer el crecimiento de las plantas.

Según la invención, el término "planta" se refiere, en general, a toda la planta, o a una parte de ella, en cualquier fase de desarrollo (incluida la planta en forma de semilla o de brote joven), a uno o varios órganos de la planta (como por ejemplo, las hojas, las raíces, el tallo, las flores), a una o varias células de la planta, o incluso a un conjunto de células de la planta.

- 20 Según la invención, el término "*crecimiento*" se refiere al desarrollo de toda la planta, o a una parte de ella, a lo largo del tiempo. El crecimiento de la planta puede determinarse y cuantificarse así siguiendo los parámetros evolutivos que se pueden observar en ciertas partes, células u órganos de la planta, tales como las hojas, las raíces, los tallos o incluso las flores.

- 25 De manera no limitante, los parámetros que permiten determinar y cuantificar el crecimiento de una planta pueden ser principalmente:

- el tamaño, la superficie, el volumen, la masa y el número de hojas,
- el tamaño y el número de flores,
- el tamaño del tallo (o del tallo floral),
- la longitud y número de raíces,
- 30 - la precocidad de germinación,
- la precocidad de los brotes,
- la precocidad de la inducción floral (o transición floral),
- o incluso el número de células.

- 35 En el caso de las plantas leguminosas, el crecimiento de la planta puede estar ligado igualmente a la velocidad de nodulación, o incluso al tamaño y número de nódulos en las raíces.

Por otra parte, según la invención, la expresión "*favorecer el crecimiento de la planta*" o "*mejorar el crecimiento de la planta*", indica:

- sea una aceleración del desarrollo (como por ejemplo un tamaño de las hojas más importante para la planta en un momento dado con respecto a una planta de referencia),
- 40 - sea un aumento del desarrollo (como por ejemplo, un tamaño de las hojas más importante en una planta, que no pueda alcanzar una planta de referencia),
- sea una aceleración y un aumento del desarrollo de la planta.

- 45 Es importante señalar que la utilización según la invención tiene la ventaja de ser ecológica, en comparación con los procedimientos químicos utilizados clásicamente en la industria botánica o en la agricultura, ya que el miPEP es un péptido que está presente naturalmente en la planta.

Según la invención, la expresión "*miPEP introducido*" se refiere a un miPEP introducido artificialmente en la planta a diferencia de "*miPEP naturalmente presente en la planta*". La introducción de un miPEP en la planta implica entonces una etapa técnica, en la que la etapa no es un fenómeno natural y no corresponde ni a un cruzamiento, ni a una selección.

- 50 El miPEP introducido puede ser o bien un péptido producido fuera de la planta (como por ejemplo un péptido aislado y/o purificado, un péptido sintético o un péptido recombinante), o bien un péptido producido por la planta después de la introducción no natural de un ácido nucleico que codifique dicho miPEP en dicha planta.

La planta en la que no se ha introducido el miPEP posee una cantidad basal de dicho miPEP, que corresponde

a la de dicho miPEP presente naturalmente. La utilización de un miPEP que comprende, o consiste en, una secuencia idéntica a la de dicho miPEP conlleva un aumento de la cantidad total de miPEP, lo que modula la acumulación del miR cuya transcripción primaria contiene la secuencia codificante de dicho miPEP.

5 Por otra parte, el miPEP introducido se encuentra en la planta y su introducción no tiene un impacto sobre su estabilidad.

En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicho gen, implicado en el desarrollo de las partes vegetativas o reproductoras de la planta, se selecciona entre el grupo que consiste en: *NAC1* (n.º de referencia AT1G56010.1), *NAC4* (n.º de referencia AT5G07680.1), *NAC5* (n.º de referencia AT5G61430.1), *CUC1* (n.º de referencia AT3G15170.1), *CUC2* (n.º de referencia AT5G53950.1), *TCP3* (n.º de referencia AT1G53230.1) y *TCP4* (n.º de referencia AT3G15030.1) (números de referencia según el banco de datos *The Arabidopsis Information Resource "TAIR"*).

15 En particular, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicho gen, implicado en el desarrollo de las partes vegetativas o reproductoras de la planta, se selecciona entre el grupo que consiste en: *NAC1*, *NAC4*, *NAC5*, *CUC1* y *CUC2*. En una realización, se describe la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicho gen, implicado en el desarrollo de las partes vegetativas o reproductoras de la planta, se selecciona entre el grupo que consiste en: *TCP3* y *TCP4*.

En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicho miARN se selecciona entre el miR164a y el miR319a.

20 En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicho miARN se selecciona entre el miR164a, el miR319a, el miR171b, el miR165a, el miR160b, el miR169d y el miR171e.

En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicho miPEP se selecciona entre el AtmiPEP164a1, el AtmiPEP319a1, el AtmiPEP319a2, el MtmPEP171b1, el AtmiPEP165a1, el AtmiPEP160b1, el MtmPEP169d, el MtmPEP171e.

25 En particular, se describe la utilización como se ha definido anteriormente, en la que, dicho miR164a tiene una secuencia de nucleótidos que consiste en la SEQ ID NO: 297.

30 En particular, se describe la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicho miR164a tiene una secuencia de nucleótidos que presenta al menos un 80% de identidad, preferentemente al menos un 90% de identidad, con la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 297. En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicho miPEP es el AtmiPEP164a1, en particular, en la que dicho AtmiPEP164a1 tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la SEQ ID NO: 24.

En particular, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que, dicho miR319a tiene una secuencia de nucleótidos que consiste en la SEQ ID NO: 331.

35 En particular, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicho miR319a tiene una secuencia de nucleótidos que presenta al menos un 80% de identidad, preferentemente al menos un 90% de identidad, con la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 331. En una realización, se describe la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicho miPEP es el AtmiPEP319a1, en particular, en la que dicho AtmiPEP319a1 tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la SEQ ID NO: 76.

40 En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicha planta es una planta crucífera tal como *Arabidopsis thaliana*, una planta leguminosa tal como *Glycine max* (soja), *Medicago truncatula* y *Medicago sativa* (alfalfa) o una planta solanácea tal como *Nicotiana benthamiana* (tabaco), *Solanum tuberosum* (patata), *Solanum lycopersicum* (tomate) o *Solanum melongena* (berenjena). En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicha planta es una planta crucífera.

45 En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicha planta es *Arabidopsis thaliana*.

50 En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, para favorecer el crecimiento de una planta de *Arabidopsis thaliana*, en la que el AtmiPEP164a1 se introduce en dicha planta de *Arabidopsis thaliana*, estando dicho AtmiPEP164a1 igualmente presente de manera natural en dicha planta de *Arabidopsis thaliana*, siendo dicho AtmiPEP164a1 introducido, un péptido cuya secuencia comprende o consiste en una secuencia idéntica a la de dicho AtmiPEP164a1 presente naturalmente, estando dicha secuencia del AtmiPEP164a1 presente naturalmente, codificada por una fase de lectura abierta situada en 5' de la transcripción primaria de miR164a, en el que el miR164a regula la expresión de al menos un gen implicado en el desarrollo de las partes vegetativas o reproductoras de *Arabidopsis thaliana*,

55

siendo la suma de la cantidad de dicho AtmiPEP164a1 introducido y la de dicho AtmiPEP164a1 presente naturalmente estrictamente superior a la cantidad de dicho AtmiPEP164a1 naturalmente presente en dicha planta de *Arabidopsis thaliana*.

5 En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, para favorecer el crecimiento de una planta de *Arabidopsis thaliana*, en la que el AtmiPEP319a1 se introduce en dicha planta de *Arabidopsis thaliana*, estando dicho AtmiPEP319a1 igualmente presente de manera natural en dicha planta de *Arabidopsis thaliana*, siendo dicho AtmiPEP319a1 introducido, un péptido cuya secuencia comprende o
10 consiste en una secuencia idéntica a la de dicho AtmiPEP319a1 presente naturalmente, estando dicha secuencia del AtmiPEP319a1 presente naturalmente, codificada por una fase de lectura abierta situada en 5' de la transcripción primaria de miR319a, en el que el miR319a regula la expresión de al menos un gen implicado en el desarrollo de las partes vegetativas o reproductoras de *Arabidopsis thaliana*, siendo la suma de la cantidad de dicho AtmiPEP319a1 introducido y la de dicho AtmiPEP319a1 presente naturalmente estrictamente superior a la cantidad de dicho AtmiPEP319a1 naturalmente presente en dicha planta de *Arabidopsis thaliana*.

15 En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicho miPEP se introduce por vía externa en la planta, preferentemente por riego, por pulverización o con la adición de un fertilizante, de tierra, de un sustrato de cultivo o de un soporte inerte.

En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicho miPEP se introduce por riego y pulverización.

20 En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicho miPEP se introduce por riego y por la adición de un fertilizante.

En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicho miPEP se introduce por pulverización y por la adición de un fertilizante.

En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicho miPEP se introduce, por riego, por pulverización y por adición de un fertilizante.

25 Los inventores han constatado en efecto de manera inesperada que es posible aplicar directamente una composición que comprende un miPEP sobre la planta para modular la acumulación del miR correspondiente en la planta, lo que indica que el miPEP es captado por la planta.

30 En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que la planta se trata con una composición que comprende de 10^{-9} M a 10^{-4} M de dicho miPEP, principalmente 10^{-9} M, 10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M o 10^{-4} M de dicho miPEP.

Preferentemente, las composiciones tienen de 10^{-8} M a 10^{-5} M para una aplicación por riego o por pulverización sobre la planta.

35 De manera complementaria, pueden contemplarse composiciones más o menos concentradas para tratar la planta con el miPEP. Por ejemplo, y de manera no limitante, pueden utilizarse composiciones más concentradas que comprendan de 10^{-1} M a 10^{-3} M de miPEP, principalmente 10^{-2} M, cuando el miPEP introducido por vía exógena se administre a la planta por fumigación.

En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que dicho miPEP se introduce en la planta por medio de un ácido nucleico que codifica dicho miPEP, introduciéndose dicho ácido nucleico en la planta.

40 En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que el tamaño del tallo aumenta en la planta en la que se ha introducido dicho miPEP con respecto al tamaño del tallo de una planta idéntica y de la misma edad en la que no se ha introducido ningún miPEP, o bien con respecto al tamaño del tallo de una planta idéntica y de la misma edad en la que dicho miPEP no se ha introducido.

45 En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que el número de hojas aumenta en la planta en la que se ha introducido dicho miPEP con respecto al número de hojas de una planta idéntica y de la misma edad en la que no se ha introducido ningún miPEP, o bien con respecto al número de hojas de una planta idéntica y de la misma edad en la que dicho miPEP no se ha introducido.

50 En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que el tamaño de las hojas aumenta en la planta en la que se ha introducido dicho miPEP con respecto al tamaño de las hojas de una planta idéntica y de la misma edad en la que no se ha introducido ningún miPEP, o bien con respecto al tamaño de las hojas de una planta idéntica y de la misma edad en la que dicho miPEP no se ha introducido.

En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que el

número de raíces aumenta en la planta en la que se ha introducido dicho miPEP con respecto al número de raíces de una planta idéntica y de la misma edad en la que no se ha introducido ningún miPEP, o bien con respecto al número de raíces de una planta idéntica y de la misma edad en la que dicho miPEP no se ha introducido.

5 En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que la longitud de las raíces aumenta en la planta en la que se ha introducido dicho miPEP con respecto a la longitud de las raíces de una planta idéntica y de la misma edad en la que no se ha introducido ningún miPEP, o bien con respecto a la longitud de las raíces de una planta idéntica y de la misma edad en la que dicho miPEP no se ha introducido. En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente,
10 en la que la velocidad de nodulación aumenta en la planta en la que se ha introducido dicho miPEP con respecto a la velocidad de nodulación de una planta idéntica y de la misma edad en la que no se ha introducido ningún miPEP, o bien con respecto a la velocidad de nodulación de una planta idéntica y de la misma edad en la que dicho miPEP no se ha introducido.

15 En una realización, la invención se refiere a la utilización como se ha definido anteriormente, en la que el número de nódulos aumenta en la planta en la que se ha introducido dicho miPEP con respecto al número de nódulos de una planta idéntica y de la misma edad en la que no se ha introducido ningún miPEP, o bien con respecto al número de nódulos de una planta idéntica y de la misma edad en la que dicho miPEP no se ha introducido.

20 El aumento de los parámetros que permiten determinar y cuantificar el crecimiento de la planta en la que se ha introducido el miPEP (tales como el tamaño del tallo, el número y tamaño de las hojas, el número y la longitud de las raíces, la velocidad de nodulación o incluso el número de nódulos en las raíces) se pone en evidencia preferentemente por comparación con una planta idéntica (es decir, una planta de la misma especie y/o variedad), de la misma edad y cultivada en las mismas condiciones pero en la que no se ha introducido ningún
25 miPEP.

El conjunto de secuencias de miPEP, miORF, miR y las transcripciones primarias de los miR se indican en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

30 La tabla 7 presenta un análisis del polimorfismo de la secuencia de ADN de diferentes regiones del pri-miR171b se define un haplotipo cuando difiere al menos un aminoácido de otros haplotipos).

Tabla 1. Lista de los miPEP (miPEP) potenciados

miPEP (pl/tamaño PM)	miR	Organismo	Genes diana del miR	Secuencia del miPEP	SEQ ID NO:
AtmiPEP156a1 (10,57/3824)	miR156a	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia del gen SPL, implicado en el desarrollo del tallo y la floración	MFCSIQCVARHLFPLHYREIKKATRAI KKGKTL	SEQ ID NO: 1
AtmiPEP156a2	miR156a	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MRROTSVPFACKRDKESDKSHKER	SEQ ID NO: 2
AtmiPEP156a3	miR156a	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MVMFFLDLDDKNPRFDLLKGLKWNLF SSHISPSLPPSL	SEQ ID NO: 3
AtmiPEP156c1 (8,5/1359)	miR156c	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MKDNFPLLRLL	SEQ ID NO: 4
AtmiPEP156c2	miR156c	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MSDD	SEQ ID NO: 5
AtmiPEP156e1 (4,03 /1818)	miR156e	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MIYINKYGSISAVEDD	SEQ ID NO: 6
AtmiPEP156f1 (9,5 / 520)	miR156f	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MSQR	SEQ ID NO: 7

(continuación)

miPEP (pI/tamaño PM)	miR	Organismo	Genes diana del miR	Secuencia del miPEP	SEQ ID NO:
AtmiPEP159a	miR159a	<i>Arabidopsis lyrata</i>	Familia del gen MYB, implicado en la germinación y la floración	MTQPLLSLSFLLSKYI	SEQ ID NO: 8
AtmiPEP159a1 (8,34 / 1898)	miR159a	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MTWPLLSLSFLLSKYV	SEQ ID NO: 9
CrmiPEP159a	miR159a	<i>Capsella rubella</i>		MTCTLSALSLSLNMFRVY	SEQ ID NO: 10
AtmiPEP159b1 (5,27 / 659)	miR159b	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MFYLS	SEQ ID NO: 11
AtmiPEP159b2	miR159b	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MVNTSFFISSFILPLYLSESNCLLFRRI YKFSMVLY	SEQ ID NO: 12
AtmiPEP160a1 (8,02 / 2936)	miR160a	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MFCLLIPIFSFVSPNRHLRLQEQ	SEQ ID NO: 13
AtmiPEP160b1 (5,28 / 608)	miR160b	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MFSPQ	SEQ ID NO: 14
AtmiPEP160b2	miR160b	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MKYIHILFKSRSTYKLSLNHF	SEQ ID NO: 15
AtmiPEP161 (10/1199)	miR161	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MKIPLFLPKL	SEQ ID NO: 16
AtmiPEP162a1 (4,03 / 3045)	miR162a	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MVSGQEDSWLKLSSLCFLFLSLDLSLI	SEQ ID NO: 17
			Familia del gen PFR		
			Gen DCL1, implicado en el desarrollo		

(continuación)

miPEP (pl/tamaño PM)	miR	Organismo	Genes diana del miR	Secuencia del miPEP	SEQ ID NO:
AtmiPEP162b1 (5,71/4114)	miR162b	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MFLLIFLRLIMICVCSSTIDFLRSVNYFC LFYDL	SEQ ID NO: 18
AtmiPEP163-1 (6,5/1076)	miR163	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia del gen <i>SAMT</i> , implicado en la producción de metabolitos secundarios	MSTTQEHRS	SEQ ID NO: 19
AtmiPEP163-2	miR163	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MILKCWSSRFLRVSPYQNAHSLSLG	SEQ ID NO: 20
AtmiPEP164a1	miR164a	<i>Arabidopsis lyrata</i>		MPLAVIROGNWVP	SEQ ID NO: 21
AtmiPEP164a2	miR164a	<i>Arabidopsis lyrata</i>		MPSWHDMLVLLPYVKHTHANTRHIT	SEQ ID NO: 22
AtmiPEP164a3	miR164a	<i>Arabidopsis lyrata</i>		MTWFFCLT	SEQ ID NO: 23
AtmiPEP164a1 (7,05/4256)	miR164a	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MPSWHGCMVLLPYVKHTHASTHTHTH NIYGCACELVFIH	SEQ ID NO: 24
AtmiPEP164a2	miR164a	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MAWYGSFALRKTHSRQHTHTHT	SEQ ID NO: 25
AtmiPEP164a3	miR164a	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MVWFFCLT	SEQ ID NO: 26

(continuación)

miPEP (pI/tamaño PM)	miR	Organismo	Genes diana del miR	Secuencia del miPEP	SEQ ID NO:
BirmiPEP164a1	miR164a	<i>Brassica rapa</i>		MMHLWK	SEQ ID NO: 27
BirmiPEP164a2	miR164a	<i>Brassica rapa</i>		MLWAKLVSFSTLHSLVLLSPSFA	SEQ ID NO: 28
BirmiPEP164a3	miR164a	<i>Brassica rapa</i>		MPSWHGIVILPFVKHITHANIHYSYSC VCI	SEQ ID NO: 29
CpmiPEP164a1	miR164a	<i>Carica papaya</i>		MIACHPYLPPFLFLSLTFYSIFFSPSPPS PSLPL	SEQ ID NO: 30
CpmiPEP164a2	miR164a	<i>Carica papaya</i>	Familia del gen NAC, implicado en el desarrollo radicular, foliar y floral	MPSLLAFSPFPFNILLNLLLPLPPFPLS AHTHKPLSLPLSLSLSGFSV	SEQ ID NO: 31
CirmiPEP164a1	miR164a	<i>Capsella rubella</i>		MELKGLRTWQLLDKV	SEQ ID NO: 32
CirmiPEP164a2	miR164a	<i>Capsella rubella</i>		MPSWHGMACFYCLT	SEQ ID NO: 33
CirmiPEP164a3	miR164a	<i>Capsella rubella</i>		MAWHGMFLLPYVKHITHANTYSLYM	SEQ ID NO: 34
GirmiPEP164a1	miR164a	<i>Gossypium raimondii</i>		MMRSRLKFKQYRFGMGIGGRKQLKN QLCQIQGRIS	SEQ ID NO: 35

(continuación)

miPEP (p/tamaño PM)	miR	Organismo	Genes diana del miR	Secuencia del miPEP	SEQ ID NO.
GmPEP164a2	miR164a	<i>Gossypium raimondii</i>		MSNSRSYQLK	SEQ ID NO. 36
GmPEP164a3	miR164a	<i>Gossypium raimondii</i>		MNEDLEISTRKRTPQLC	SEQ ID NO. 37
MtmiPEP164a1	miR164a	<i>Medicago truncatula</i>		MPKFDIFFYIFV	SEQ ID NO. 38
MtmiPEP164a2	miR164a	<i>Medicago truncatula</i>		MSYISLSPKLLPINTKPPFWLVQFNFY FSSNTKCNKHLHFLGKLLVGEAGHVQ ILFLHSLIMHINIFCTCSPSPTRLPHPSL	SEQ ID NO. 39
OsmiPEP164a1	miR164a	<i>Oryza sativa</i>		MQTHSNTPQSTYSLSLSLSE	SEQ ID NO. 40
OsmiPEP164a2	miR164a	<i>Oryza sativa</i>		MCVCDINMHSMLMLL	SEQ ID NO. 41
AimiPEP165a	miR165a	<i>Arabidopsis lyrata</i>		MRIKLFQLRGMLSGSRILYYTCVC	SEQ ID NO. 42
AimiPEP165a (12,3/2105)	miR165a	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MRVKLFQLRGMLSGSRIL	SEQ ID NO. 43
BcimiPEP165a	miR165a	<i>Brassica carinata</i>		MRMKLFQLRGMLSGSRILYIHKYVY MLIQVFDHICI	SEQ ID NO. 44

(continuación)

miPEP (pl/tamaño PM)	miR	Organismo	Genes diana del miR	Secuencia del miPEP	SEQ ID NO.
BjmiPEP165a	miR 165a	<i>Brassica juncea</i>		MRM ¹ KLFQLRGMLSGSRILYHKYVYI C	SEQ ID NO. 45
BnmiPEP165a	miR 165a	<i>Brassica napus</i>		MRM ¹ KLFQLRGMLSGSRILYHKYVYI MIQVFDHICI	SEQ ID NO. 46
BomiPEP165a	miR 165a	<i>Brassica oleracea</i>		MRM ¹ KLFQLRGMLSGSRILYHKYVYI MLIQVFDHICI	SEQ ID NO. 47
BirmiPEP165a	miR 165a	<i>Brassica rapa</i>		MRM ¹ KLFQLRGMLSGSRILYHKYVYI C	SEQ ID NO. 48
AtmiPEP166a(4,68 / 2372)	miR 166a	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia del gen <i>HD-ZIP III</i> , implicado en el desarrollo vascular, radicular, foliar, floral, nodulación	MLDLFRSNNRIEPSDFRFD	SEQ ID NO. 49
AtmiPEP166b(9,35 / 576)	miR 166b	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MRDR	SEQ ID NO. 50
AtmiPEP167a (11 / 1148)	miR 167a	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia del gen <i>ARF</i> , implicado en el desarrollo radicular y floral	MNRKISLSLS	SEQ ID NO. 51
AtmiPEP167b1 (5,27/891)	miR 167b	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MMGCFVGF	SEQ ID NO. 52
AtmiPEP167b2	miR 167b	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MQEETYEG	SEQ ID NO. 53

(continuación)

miPEP (pI/tamaño PM)	miR	Organismo	Genes diana del miR	Secuencia del miPEP	SEQ ID NO:
AtmiPEP169c1 (9,3/7110)	miR169c	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia del gen del factor de unión a CCAAT, implicado en la nodulación, resistencia a la sequía, la resistencia a la carencia de nitrógeno	MPHTNLKDLFIKSPNVFESFAIYLHNS WKNYIHKRENFHNTSEALIFFESSIM SINYG	SEQ ID NO: 54
AtmiPEP169c2	miR169c	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MFFRLLFISTILGKTTFTNERIFTTPL LLSFFFFRPL	SEQ ID NO: 55
AtmiPEP1691 (8,52/786)	miR1691	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MRHKES	SEQ ID NO: 56
AtmiPEP171a1 (11,05/4057)	miR171a	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia del gen GRAS, implicado en el desarrollo floral, foliar, radicular, la micorización, la nodulación	MNLLKKERQRRQRSIGSHCIASLVL KDGVMKKI	SEQ ID NO: 57
AtmiPEP171b (8,5/995)	miR171b	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MVLSGKLTf	SEQ ID NO: 58
MtmiPEP171b1	miR171b	<i>Medicago truncatula</i>		MLLHRLSKFCKIERDIVYIS	SEQ ID NO: 59
MtmiPEP171b2	miR171b	<i>Medicago truncatula</i>	MKIEE	SEQ ID NO: 60	
ZnmiPEP171b	miR171b	<i>Zea mays</i>	Familia del gen GRAS, implicado en el desarrollo floral, foliar, radicular, la micorización, la nodulación	MHLPTPSRPPPPQHTLSLFLGKEMTKG TTTACFG	SEQ ID NO: 61
AtmiPEP171c1 (6,68 / 1187)	miR171c	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MLSLSHFHC	SEQ ID NO: 62

(continuación)

miPEP (p/tamaño PW)	miR	Organismo	Genes diana del miR	Secuencia del miPEP	SEQ ID NO.
MtmiPEP171e	miR171e	<i>Medicago truncatula</i>		MMVFGKPKKAMLVRFNPKTDLHV	SEQ ID NO: 63
MtmiPEP171h	miR171h	<i>Medicago truncatula</i>		MASAAKVYMA	SEQ ID NO: 64
AtmiPEP172a1 (8,5/734)	miR172a	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MASKIW	SEQ ID NO: 65
AtmiPEP172a3	miR172a	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MVRFOLSIRD	SEQ ID NO: 66
AtmiPEP172b1 (7,9/1621)	miR172b	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia del gen AP2, implicado en el desarrollo floral	MCTYYLKYF	SEQ ID NO: 67
AtmiPEP172c1 (7,98 / 1367)	miR172c	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MFPKWCRLES	SEQ ID NO: 68
AtmiPEP172e1 (8,35 / 2452)	miR172e	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MGSLSLFKSQLEILMLLSLSK	SEQ ID NO: 69
AtmiPEP172e2	miR172e	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MSVYIHVPISLNCFSKSSC	SEQ ID NO: 70
AtmiPEP172e3	miR172e	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MGVFNFRNR	SEQ ID NO: 71

(continuación)

miPEP (pl/tamaño PM)	miR	Organismo	Genes diana del miR	Secuencia del miPEP	SEQ ID NO:
AcmiPEP319a1	miR319a	<i>Arabidopsis cebernensis</i>		MRSRVSFFFFKIMLFRLLGYRSM	SEQ ID NO: 72
AcmiPEP319a2	miR319a	<i>Arabidopsis cebernensis</i>		MHTYHTISNISSIFFCKRSFSPTYIRI IVVIDPFRIALTFR	SEQ ID NO: 73
AhmiPEP319a	miR319a	<i>Arabidopsis halleri</i>		MRSRVSLFLSFSSNFAAYSPRS	SEQ ID NO: 74
AtmiPEP319a	miR319a	<i>Arabidopsis lyrata</i>		MHTYIPSSFPISNISSVFFCYKRSFSPY TYIRIIVVIDPFRIALTFR	SEQ ID NO: 75
AtmiPEP319a1 (6.56/5917)	miR319a	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MNIHTYHMLLFPSSLVFHQSSDVPNAL LHIHTYIYIIVVIDPFRIALTFR	SEQ ID NO: 76
AtmiPEP319a2	miR319a	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MFQTYLFIYIHTNILLS	SEQ ID NO: 77
BirmiPEP319a	miR319a	<i>Brassica rapa</i>	Familia del gen TCP, implicado en el desarrollo floral y foliar	MFKLYFSAILSTQYMHHTYHHRIALJFL SILYPSTNYLMSPILNPT	SEQ ID NO: 78
CpmiPEP319a	miR319a	<i>Carica papaya</i>		MKIKLGFSLKIHILLDKNS	SEQ ID NO: 79
CrimiPEP319a	miR319a	<i>Capsella rubella</i>		MHPHTYIHPSSSFLISSFCL	SEQ ID NO: 80

(continuación)

miPEP (pI/tamaño PM)	miR	Organismo	Genes diana del miR	Secuencia del miPEP	SEQ ID NO.
EgmiPEP319a	miR319a	<i>Eucalyptus grandis</i>		MKHIQRWRYGETSQRQGDWKRLEIK VHSNPSLKVKKNTNPFSSSL	SEQ ID NO: 81
GirmiPEP319a	miR319a	<i>Gossypium raimondii</i>		MHFENLSQWRAICMANFHILTYSELFGL VL	SEQ ID NO: 82
MtmiPEP319a	miR319a	<i>Medicago truncatula</i>		MHVYLELFMVIKGLGFLLLVK	SEQ ID NO: 83
OsmiPEP319a	miR319a	<i>Oryza sativa</i>		MEMIQRPCLIKFFFKLSTLYIP	SEQ ID NO: 84
PpmiPEP319a	miR319a	<i>Physcomitrella patens</i>		MFHRRSSVLLPPFGQTQPNPRCLPDL RFPSCFTPCTA	SEQ ID NO: 85
ThmiPEP319a1	miR319a	<i>Thellungiella halophila</i>		MTICKVSKACFYAGKIENSRLIKKIGIP KREGAPFSPIRENQ	SEQ ID NO: 86
ThmiPEP319a2	miR319a	<i>Thellungiella halophila</i>		MEIQIKKKNLYIMNTQKLPNLYIYYK YVFIKLMVVE	SEQ ID NO: 87
AtmiPEP319b1 (8,04/5120)	miR319b	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MVPQINLWSSRVILKIRIDSSTHREED HCIQNHKHGLSFIFSF	SEQ ID NO: 88
AtmiPEP394a1 (9,7/1977)	miR394a	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia del gen con caja F, implicado en el desarrollo foliar y resistencia a la sequia	MSLQFYERVSFKNTVK	SEQ ID NO: 89

(continuación)

miPEP (pl/tamaño PM)	miR	Organismo	Genes diana del miR	Secuencia del miPEP	SEQ ID NO.
AtmiPEP395c1 (3.58 / 1429)	miR395c	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia de genes APS y AST, implicados en la germinación y el metabolismo del azufre	MTEQEESQMST	SEQ ID NO: 90
AtmiPEP395e1 (9.98/4700)	miR395e	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MYLQYIDNVISYISNNRRVGRMFSSRV PLSTSLEIQFFIK	SEQ ID NO: 91
AtmiPEP397b1 (4.53/1418)	miR397b	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia de genes de lacasas, implicados en el metabolismo del cobre, su sobreexpresión mejora el crecimiento	MSKEIFFSPGFE	SEQ ID NO: 92
AtmiPEP398c1	miR398c	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia del gen CSD, implicado en el metabolismo del cobre, su sobreexpresión mejora el crecimiento	MRTHEQSTAITTLRHCSYSSRFMCSQV TPAELFLYRPFCHNAVAVAR	SEQ ID NO: 93
AtmiPEP399b (11/678)	miR399b	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia del gen PHO2, implicado en el metabolismo del fósforo	MKRNMI	SEQ ID NO: 94
AtmiPEP399d1 (4/622)	miR399d	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MQCEI	SEQ ID NO: 95
AtmiPEP403 (5,27470)	miR403	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia del gen AGO	MFCA	SEQ ID NO: 96
AtmiPEP447a1 (6.69 / 724)	miR447a	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia de genes de fosfoglicerato cinasa	MVMAHH	SEQ ID NO: 97
AtmiPEP447 a2	miR447a	<i>Arabidopsis thaliana</i>		VIMKPRWNCSLYGITIEWTNNQNKSK RKGRKKTQWRIQRDLDTVECTILML SAY	SEQ ID NO: 98

(continuación)

miPEP (pl/tamaño PM)	miR	Organismo	Genes diana del miR	Secuencia del miPEP	SEQ ID NO:
AtmiPEP447b1 (4/1156)	miR447b	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MLLIVELVL	SEQ ID NO: 99
AtmiPEP447b2	miR447b	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MLCFNFRVRRFAE	SEQ ID NO: 100
AtmiPEP447c	miR447c	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MYTYQLDNSFSWFLCTRFCLYRYFLF NFCFRFESE	SEQ ID NO: 101
DmmiPEP1a	miR1	<i>Drosophila melanogaster</i>	<i>Diferenciación muscular</i>	MWREVCQAQKSQTKRNNFITGNQR RNKTKANRKAETKQKQVYEFFVQ ARERCKTRKHEKTKLKKTKKIQ NRYRAVSENEWGKGFPSHI	SEQ ID NO: 102
DmmiPEP1b	miR1	<i>Drosophila melanogaster</i>	<i>Diferenciación muscular</i>	MRTKKSNNKKAQFYGGQPTTKQNK SOPKSRNKAAKSL	SEQ ID NO: 103
DmmiPEP8	miR8	<i>Drosophila melanogaster</i>	Crecimiento	MEPGFVFLFPHTLSTQHTQREKSI LVMGLNLQSAKQSDKQNSKERKK NTQINSQRIPYRQGGQCSKVLSP	SEQ ID NO: 104
HsmiPEP155	miR155	<i>Homo sapiens</i>	inflamación	MEMALMVAQTRKGSVW	SEQ ID NO: 355
AtmiPEP157c (5.95 / 1776)	miR157c	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia del gen <i>SPL</i> , implicado en el desarrollo del tallo y la floración	MMLHITHRFESDVGC	SEQ ID NO: 375
AtmiPEP157d (5.27 / 524)	miR157d	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MLYV	SEQ ID NO: 376

(continuación)

miPEP (píltamaño PM)	miR	Organismo	Genes diana del miR	Secuencia del miPEP	SEQ ID NO:
AtmiPEP160c(9,98 /1790)	miR160c	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia del gen ARF, implicado en la germinación, el desarrollo y la floración	MFMRRLVYNNIYI	SEQ ID NO: 377
AtmiPEP164b (4,72/1949)	miR164b	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia del gen NAC, implicado en el desarrollo radicular, foliar y floral	MMKVCDEQDGEAGHVHY	SEQ ID NO: 378
AtmiPEP166c (10,42/3407)	miR166c	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia del gen HD-ZIPIII, implicado en el desarrollo vascular, radicular, foliar, floral, nodulación	MKKRITRINLEEQIKKTLDDSRTRL HSP	SEQ ID NO: 379
AtmiPEP166d (8,35 /1125)	miR166d	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MKKIGSIDSF	SEQ ID NO: 380
AtmiPEP169a (9,5/784)	miR169a	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia del gen del factor de unión a CCAAT, implicado en la nodulación, la resistencia a la sequía, la resistencia a la carencia de nitrógeno	MTCRFK	SEQ ID NO: 381
AtmiPEP169h1 (5,28 / 349)	miR169h	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MVT	
AtmiPEP169h2	miR169h	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MKNENLCCSQG	SEQ ID NO: 382
AtmiPEP169n (8,96/5315)	miR169n	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia del gen GRAS, implicado en el desarrollo floral, foliar, radicular, en la micorrización y en la nodulación	MKCMKKRGLTWRKASCLVAKD DLPDLFRLHDSISNSCILDYYTF	SEQ ID NO: 383
AtmiPEP170 (5,75 / 879)	miR170	<i>Arabidopsis thaliana</i>		MFPRESL	SEQ ID NO: 384
AtmiPEP396a (5,3/3636)	miR396a	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia de genes GRF implicados en el desarrollo radicular, en la proliferación celular y en la micorrización	MTLVFFHSFLELQNFFRFFFSFDI SYA	SEQ ID NO: 385

(continuación)

miPEP (pl/tamaño PM)	miR	Organismo	Genes diana del miR	Secuencia del miPEP	SEQ ID NO:
AtmiPEP399c (8,66/2703)	miR399c	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Familia del gen PHO2, implicado en el metabolismo del fósforo	MSLAKGELPCHCFRLNTVYNRFC	386
MtmiPEP169d	miR169d	<i>Medicago truncatula</i>	Familia de genes NF-YA (o HAP2)	MVKESFMERLKVR	424

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de la miORF	SEQ ID
AtmiPEP160b1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGTTTCCCTCAATGA	SEQ ID NO: 118
AtmiPEP160b2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGAAATACATACACATTTGATTTTATTTAAATCAAGATCGAGG TATAAGCTATCCACCAATCATATTTAA	SEQ ID NO: 119
AtmiPEP161	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGAAAATCCATTGTTCTGCCGAAGCTTTGA	SEQ ID NO: 120
AtmiPEP162a1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGGTACTGTGTCAGAAGATTCCCTGGTTAAACCTTCACTCTCT GTTCCCTTTTCTTCTTGTGGATTCATTAATTGA	SEQ ID NO: 121
AtmiPEP162b1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGTTCTTTTAAICTTTTGAGATTAATAAATGATTTGTTGTTTC ATCAACCGATTTCTCAGATCTGTCAAATTAATTTTGTATTTATTT ATGATTTATGA	SEQ ID NO: 122
AtmiPEP163-1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGTCCACTACTCAAGAGCATAGGTCCTTGA	SEQ ID NO: 123
AtmiPEP163-2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGATACTAAAGTGTGGAGTTCCTCCGGTCTTGAGAGTGAGTCCA TATCAAAAATGCCCATTCCTTATCACCTTGGTTGA	SEQ ID NO: 124
AtmiPEP164a1	<i>Arabidopsis lyrata</i>	ATGCCCTTAGCAGTTATTAGACAAGGGATTGTTGGCCCTAG	SEQ ID NO: 125
AtmiPEP164a2	<i>Arabidopsis lyrata</i>	ATGCCATCATGGCATGACATGGTCTTTTGGCCTTACGTAAACAC ACTCACGCCAGCACACACACACACACATAACATATACGGATG	SEQ ID NO: 126
AtmiPEP164a3	<i>Arabidopsis lyrata</i>	ATGCATGGTCTTTTGGCCTTACGTAA	SEQ ID NO: 127
AtmiPEP164a1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGCCATCATGGCATGGTATGGTCTTTTGGCCTTACGTAAACAC ACTCACGCCAGCACACACACACACACATAACATATACGGATG TCCGTGTGAGCTAGTCTTCCATFAA	SEQ ID NO: 128
AtmiPEP164a2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGGCATGGTATGGTCTTTTGGCCTTACGTAAACACACTCACCG CAGCACACACACACACACATAA	SEQ ID NO: 129
AtmiPEP164a3	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGGTATGGTCTTTTGGCCTTACGTAA	SEQ ID NO: 130
BirmiPEP164a1	<i>Brassica rapa</i>	ATGATGATAATTTTGTGGAATAA	SEQ ID NO: 131
BirmiPEP164a2	<i>Brassica rapa</i>	ATGCTTTGGCCAAAGCTAGTCTTTTGTAGCACTTCTTCACTACTAG TTTTTCTTCTCAGCCCTTCTTTTGGCGTGA	SEQ ID NO: 132

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de la miORF	SEQ ID
MimiPEP164a2	<i>Medicago truncatula</i>	ATGTCATATAATCCTCTCTCTCCCTAAGTTGGCTACCTATAAAATACTA AGCCTTTCCTTGGTTGGTTCAATTCAACTCTACTCTCATCAAAA CACAAAGTGC AATAAGCTTCATTTCCCTGGGTGAGAAAGCTCCTTGT TGGAGAACGAGGCACGTGCAAAATCCCTTTCTGATTCATCTCT CATAATGCATAICAATAATCTTTTGCACGGTGTCCCTTCTCCAAC AGG	SEQ ID NO: 143
OsmiPEP164a1	<i>Oryza sativa</i>	ATGCAAAACCCACTCCAAACACTCCACAATCCACATACTCTCTCTCT CTCTCTCTCTGAGTAG	SEQ ID NO: 144
OsmiPEP164a2	<i>Oryza sativa</i>	ATGTGTGTGTGTGATATCAATATGCAATTCGATGTTGATGCTACTGT AG	SEQ ID NO: 145
AlmiPEP165a	<i>Arabidopsis lyrata</i>	ATGAGAAATTAAGCTATTTTCAGTTGAGGGGGAATGTTGTCTGGATCG AGGATATTATACATATATACATAAATGTAATGTTGTAATGTTGA	SEQ ID NO: 146
AtmiPEP165a	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGAGGGTTAAAGCTATTTTCAGTTGAGGGGGAATGTTGTCTGGATCG AGGATATTATAG	SEQ ID NO: 147
BcmiPEP165a	<i>Brassica carinata</i>	ATGAGAAATGAAGCTATTTTCAGTTGAGGGGGAATGTTGTCTGGATCG AGGATATTATATATACACAAATACGTATATATGTTAATACAAAGTG TTTGATCATATATGATATAG	SEQ ID NO: 148
BjmiPEP165a	<i>Brassica juncea</i>	ATGAGAAATGAAGCTATTTTCAGTTGAGGGGGAATGTTGTCTGGATCG AGGATATTATATATACACAAATATGTAATATATATGTTAA	SEQ ID NO: 149
BnmiPEP165a	<i>Brassica napus</i>	ATGAGAAATGAAGCTATTTTCAGTTGAGGGGGAATGTTGTCTGGATCG AGGATATTATATATACACAAATACGTATATAIGATAATACAAAGTG TTTGATCATATATGATATAG	SEQ ID NO: 150
BomiPEP165a	<i>Brassica oleracea</i>	ATGAGAAATGAAGCTATTTTCAGTTGAGGGGGAATGTTGTCTGGATCG AGGATATTATATATACACAAAGTATATGTTAATACAAAGTG TTTGATCATATATGATATAG	SEQ ID NO: 151
BrmiPEP165a	<i>Brassica rapa</i>	ATGAGAAATGAAGCTATTTTCAGTTGAGGGGGAATGTTGTCTGGATCG AGGATATTATATATACACAAATATGTAATATATATGTTAA	SEQ ID NO: 152

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de la miORF	SEQ ID
AtmiPEP166a	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGTTGGATCTCTTTCGGATCTAACAAATCGAAATTGAACCTTCAGATT TCAGATTGATTAG	SEQ ID NO: 153
AtmiPEP166b	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGAGAGATAGATAA	SEQ ID NO: 154
AtmiPEP167a	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGAACAGAAAAATCTCTTCTCTTCTTTTGA	SEQ ID NO: 155
AtmiPEP167b1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGATGGGTTGTTTTGTGGGATTTTAA	SEQ ID NO: 156
AtmiPEP167b2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGCAGGAGGAAACATATGAGGGGTGA	SEQ ID NO: 157
AtmiPEP169c1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGCCACATACAAACTTGAAAGATCTCTTCATCTTTCTCCAAAATG TTTTTTTTTCGTTGGCTAATTAATCTCCACAATCTTTGGAAACAAAA CTACATTCACAAAACGAGAGAAATTTTCACACAACACCTCTTTTGTCTCTC ATTTTTTTTTTTCGTCCATTAATGAGTATTAATTAATGTTAG	SEQ ID NO: 158
AtmiPEP169c2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGTTTTTTTTTTCGTTTGTCTAATTAATCTCCACAATTTCTTGGAAACA AAACTACATTCACAAACGAGAGAAATTTTCACAACACCTCTTTTTCG TCTCAATTTTTTTTTTTCGTCCATTAATGA	SEQ ID NO: 159
AtmiPEP16911	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGAGACATAAAGAGAGTTAA	SEQ ID NO: 160
AtmiPEP171a1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGAACCTCCTCAAGAAAGAAAGACAGAGGAGGAGACAAAAGAA GTATAGGTTACATTCATAGCCAGTTTAGTTTGAAGGATGGAT ATATGAAAAAATATGA	SEQ ID NO: 161
AtmiPEP171b	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGGTTCTCTCCGGTAAATTAACATTTTAG	SEQ ID NO: 162
MtmiPEP171b1	<i>Medicago truncatula</i>	AIGCTTCTTCATAGGCTCTCCAAATTTTGCAAAATTTGAAAGAGAC ATAGTATATATATCTTAG	SEQ ID NO: 163
MtmiPEP171b2	<i>Medicago truncatula</i>	ATGAAGATTGAAGAGTAA	SEQ ID NO: 164
ZmmiPEP171b	<i>Zea mays</i>	ATGCACTCTGCCCTTCAACTCCCTCTCGCCCCCCCCACCCCAACACACAT CTCTCTCTTTTCTAGGGAAGGAAATGACCGAAGGGGACGACGACG GCATGCTTCGGCTAG	SEQ ID NO: 165
AtmiPEP171c1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGTTGTCITTTCTCATTTTCATATCTGCTAA	SEQ ID NO: 166

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de la miORF	SEQ ID
MtmiPEP171e	<i>Medicago truncatula</i>	ATGATGGTGTGGGAAAGCCGAAAAAGCGATGTGGTGAGGTT CAATCCGAAGACCGAATTACATGTATAG	SEQ ID NO: 167
MtmiPF.P.171h	<i>Medicago truncatula</i>	ATGGCTTCAGCTGCAAAAAGTATACATGGCCGTGA	SEQ ID NO: 168
AtmiPEP172a1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGGCTTCCAAGATCTGGTAA	SEQ ID NO: 169
AtmiPEP172a3	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGGTTAGGTTCCAACTAAGTATACGAGATTAA	SEQ ID NO: 170
AtmiPEP172b1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGTGTACGTACTATTATCTCATAAAATAAATATTTTTAA	SEQ ID NO: 171
AtmiPEP172c1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGTTTCCAGCAAAAATGGTGCCGCTTGAGTCTTGA	SEQ ID NO: 172
AtmiPEP172e1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGGGATCTCTCTCTTTTATTTAAAAAGTCAATTAGAGATCTTGATGC TACTTCTGTCCCTTTCCAAGTGA	SEQ ID NO: 173
AtmiPEP172e2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGAGTGTATATATTCATGTACCTAICTCTCTCAATTGCTTCTCAC CAAAAATCATCTTGCTGA	SEQ ID NO: 174
AtmiPEP172e3	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGGGAGTTCCTCCAACTTTAGACCTCGAAAACCGATAA	SEQ ID NO: 175
AcmiPEP319a1	<i>Arabidopsis cebennensis</i>	ATGAGATCTAGGGTTCCTTCTTCTTCTTCAAAAATCATGCTTTTTC GCTTGTCTAGGTTATAGATCCATGTAA	SEQ ID NO: 176
AcmiPEP319a2	<i>Arabidopsis cebennensis</i>	ATGCATACATACATACATACCATCTCTAATATTTCATCAATCTTCT TTTGTTCCAAACGGCTTCTCTCCATTTACATACATACGAAATCAT GTTGTATAGATCCGTTTAGAAATGGCTTTAACTTTTAGATGA	SEQ ID NO: 177
AlmiPEP319a	<i>Arabidopsis halleri</i>	ATGAGATCTAGGGTTCCTTGTGTTTCTTTCGTTTCTTCAAAATTTTGC TGCATATCTCCCAAGATCAIGA	SEQ ID NO: 178
AlmiPEP319a	<i>Arabidopsis lyrata</i>	ATGCATACATACATACCATCATCTCTTTCCTCCCACTCTAATAATTT CATCAGTCTTCTTTTGTACAAAACGGCTTCTTCTCGCCATATACATA CATAAGAATCATTTGTTGTATAGATCCGTTTAGAAATGCTTTAACT TTTAGATGA	SEQ ID NO: 179

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de la miORF	SEQ ID
AtmiPEP319a1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGAATATACATACATACCATCATCTCTTCCATCTCTAGTTT TTCATCAATCTTCTGATGTTCCAAAAGGCTCTATCTCTTCATATACA TACATACGAATATATATTGTTGTCATAGATCCATTTAGAAATCACT TTAGCTTTTAGATGA	SEQ ID NO: 180
AtmiPEP319a2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGTTCCAAAACGGCTCATCTCTTCATATACATACATACGAATATAT TATTGTTGTCATAG	SEQ ID NO: 181
BrimiPEP319a	<i>Brassica rapa</i>	ATGTTTTAAGCTCTACTTCTCAGCAATTCTCTCCACCCAATACATGC ATACATACCATCATCGTATCGCTCTAATTTTTCTATCAATCTTGTGA TCTTCCACAAAATTAICTTAATGCTCTCCCATTTTAAATCCTACATAG	SEQ ID NO: 182
CpmiPEP319a	<i>Carica papaya</i>	ATGAAGATTA AATTAGGTTTTAGTCTTATTAAGATTAATTAATTAC TAGACAAAACAGTTAA	SEQ ID NO: 183
CrimiPEP319a	<i>Capsella rubella</i>	ATGCATCCACATACATACATACATATACCATCATCTCTTCTTCTCA TCTCTAGTTTTTGTATAAA	SEQ ID NO: 184
EgmiPEP319a	<i>Eucalyptus grandis</i>	ATGAAGCATATTCAAAAGGTGGAGATATGGGGAGACTTCCGGGAAG GCCAAGGGGATTTGGAAAAGGCTCGAGATCAAAGTGCAATAGCAACC CTTCGCTAAAGGTGAAAAGAAATACGAATAACTTTCAGTAGCTCAC TTTTAA	SEQ ID NO: 185
GrimiPEP319a	<i>Gossypium raimondii</i>	ATGATCCCAATTTCAACCTGTCCACAGTGGAGAGCAATTTGTATGGCT AATTTCCATCTCACCTATCTTTTCTGTGTTGGGGTCTCTAG	SEQ ID NO: 186
MitmiPEP319a	<i>Medicago truncatula</i>	ATGCATGTATATCTTGAATTTGTTAATGGTAATAAAGGGGTTAGGA TTTCTCCTTTGGTGAAGTGA	SEQ ID NO: 187
OsmiPEP319a	<i>Oryza sativa</i>	ATGGAAATGATACA AAGGCCGTGTTTAAATTTAAAATTTTTTTTCA AACTTTCAACAC TTTACATCCCATAA	SEQ ID NO: 188
PpmiPEP319a	<i>Physcomitrella patens</i>	ATGTTCCACCGTGGGAGATCCTCGGTGCTACCCCGTTCCGGC CAAACCCAACCAACCTAGGTGTCTGCCGGACCCTCCGCTTCCCC TCCGTCTCACCCCTGCACCCGCTTAA	SEQ ID NO: 189

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de la miORF	SEQ ID
ThmiPEP319a1	<i>Thellungiella halophila</i>	ATGACGATATGTA AAGTAAGCA AGGCAATGTTTTT ATGCAGGGAA GATTGAAAATTC AAGATTAATCAAGAAAATTTGGAATACCAAAAA GAGAGGAGCTCCCTTCAGTCCAATCAGAGAGAATCAATGA	SEQ ID NO:190
ThmiPEP319a2	<i>Thellungiella halophila</i>	ATGGAGATTCAAAATTA AAAAAGAAAACCTTATATATAATGAATAC ACAAAAGCTACCTAATCTGTATATATATAATATAAATAATGTCCT CATTAATAATATGGTCTGGAATAG	SEQ ID NO:191
AtmiPEP319b1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGGTACCTCAAAAATTAATCTATGGTCATCTAGGGTTAICTTGAAG ATTAGAAATTGATTTCTAGCACGCCACAGAGAGGAAGATCATTTGCATC CAGAAATCAAAAACATG ³ CCCTATCTTTTATCTTTTCTTTTGA	SEQ ID NO: 192
AtmiPEP394a1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGTCCTCCAAATTTTATGAGAGGGTTTCCCTTCAAGAACACAGTA AAATAG	SEQ ID NO: 193
AtmiPEP395c1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGACAGAGCAAGAAAGAAAGTCAAATGTCCACATGA	SEQ ID NO: 194
AtmiPEP395e1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGTATCTACAATAATTTGATAAATGTAATATCTATATAATTCAAAAC AAATCGTCTGTTGGTGGATGTTTCTAGAGTTCCTCTGAGCACTT CATTGGAGATACAAATTTTTTATAAAAAATAG	SEQ ID NO: 195
AtmiPEP397b1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGAGCAAGGAGATATTTTTTCCCTGGGTTTGAATGA	SEQ ID NO: 196
AtmiPEP398c1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGAGAAACACAGAGCAATCAACGGCTATAACGACGCTACGTCA TTGTTACAGCTCTCGTTTCATGTTCTCAGGTCACCCCTGCTGAG CTCTTCTCACCGTCCAAGTHTTATCAACGCCGTGGCCCGTG	SEQ ID NO: 197
AtmiPEP399b	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGAAGAGAAAACATGTAA	SEQ ID NO: 198
AtmiPEP399d1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGCAATGTGAAATATGA	SEQ ID NO: 199
AtmiPEP403	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGTTTTGTGCTTGA	SEQ ID NO 200
AtmiPEP447a1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGGTCATGGCTCATCATTAG	SEQ ID NO 201
AtmiPEP447a2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGATGAAAACCTCGATGGAACCTGCTCTCTTTATGGAATCAGGAA TGGACAAAATAATCAAAAATCAGAAAATCGAAGCGAAAAGGGAGGA GAAAACCGCAGATTTGGAGGATTTGGGACAGATTAGATACTGTT GATGCAICACCTAATGCTATCAGCCATATA	SEQ ID NO:202

(continuación)		Secuencia de la miORF	SEQ ID
miPEP	Organismo		
AtmiPEP447b1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGCTGCTTATCATCGTGGAGTTGGTTCGTAA	SEQ ID NO:203
AtmiPEP447b2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGCTTGTTCAAATTCAGGTGCGTTAGAAGGTTGCAGAGTAG	SEQ ID NO:204
AtmiPEP447c	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGTACACCTACCAGCTTGATAACTCTTTTTTCGTGGTTCGTGTA CTCGTTCTGTGTTGTACAGATCTTCTTGTTCAAATTCAGATGCTTT AGAAGGTTTTCCGGAG	SEQ ID NO:205
dmmiPEP1a	<i>Drosophila melanogaster</i>	ATGTGGCGGAAGTATGGCCACAAA AAAAGTCAAAACAAAAGGGCG CAATTTTATTACGGCAACCAACGACGAAACAAAACAAAAGCCA ACCGAAAAGCAGAAACAAGCAGCAAAAAGTTTATGAAATTTTT GTGCAGGCGGTGAAAGATGCAAAACGAGAAA AAAACATGAAA AAAAACATTA AAA AAAACAAA AAAAATCCAAAACAGATACCG AGCTGTATCCGAAAACGAGTGGGAAAAGGGTTTTCCAGTCA TATAA	SEQ ID NO:206
DmmiPEP1b	<i>Drosophila melanogaster</i>	ATGGCACAAA AAAAGTCAAAA AAAAGGCGCAATTTTATTACGG GCAACC AACGACGAAACA AAAACAAAAGCCAACCGAAAAGCAGA AACA AAGCAGCAAAAAGTTTATGA	SEQ ID NO:207
DmmiPEP8	<i>Drosophila melanogaster</i>	ATGGAGCCTGGCTTGTGTGTGTTTTATTCCAAACCCACTTGAGCA CACAGCACACACAGAGAGAAAATCAATACTGTTATGGGATTA AATTTACA AAGCGCAAGCA AAGCGACAACA AAAATTCAAAAGA AAGAAA AAAAACACTCAATAA ACTCAACA AAGAATTCCTTATC GCCAAGGGGCCAATGTTCTAAGGTTCTTTCCGCTTGA	SEQ ID NO:208
HsmiPEP155	<i>Homo sapiens</i>	TGGAGATGGCTCTAATGGTGGCAACAACCAGGAAGGGGAA ATCTGTGGTTTAA	SEQ ID NO: 356
AtmiPEP157c	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGATGTTGCATATCACACATAGGTTTGAGAGTGTGTTGGTTGT TGA	SEQ ID NO: 387
AtmiPEP157d	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGCTGTATGTATAG	SEQ ID NO: 388
AtmiPEP160c	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGTTTCATGCGTAGAGGTTGGTATACAACAATATACATATAA	SEQ ID NO: 389
AtmiPEP164b	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGATGAAGGTGTGTGATGAGCAAGATGGAGAAGCAGGGCCACGT GCAATTACTAG	SEQ ID NO: 390

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de la miORF	SEQ ID
AtmiPEP166c	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGAAGAAGAGAATCACTCGAATTAATTTGGGAAGAACAATTAA GAAACCCTAGATGATCTCGGACCAGGCTTCATTCGCCCTAA	SEQ ID NO: 391
AtmiPEP166d	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGAAGAAGATCGGTAGATTGATTCATTTTAA	SEQ ID NO: 392
AtmiPEP169a	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGACTTGCCGATTTAAATGA	SEQ ID NO: 393
AtmiPEP169h1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGGTGACATGA	SEQ ID NO: 394
AtmiPEP169h2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGAAGAATGAGAACTTGTGTGGTAGCCCAAGGATGA	SEQ ID NO: 395
AtmiPEP169n	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGAAGTGTATGATGAAGAAGAGAGAGGTTCTAAACATGGCGGAAAAGC GTCAATGTTTAGTAGCCCAAGGATGACTTGCCTGATCTTTTCGCCCTC CAGGATTCAAATTCAAAATTCATGCCAATTTGGATTATTATACCTTTT AA	SEQ ID NO: 396
AtmiPEP170	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGTTCCGAGAGTCCCTCTGA	SEQ ID NO: 397
AtmiPEP396a	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGACCCCTCTGTGATTTCTTCCACACAGCTTTCTTGAACCTGCAAAACT TCTTCAGATTTTTTTTTTTTTTTTCTTTTGTGATACTCTTACGCATAA	SEQ ID NO: 398
AtmiPEP398c	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ATGTCACTTGCCCAAAGGAGAGTTGCCCTGTGACACTTCCCTTCCGCTTA AACACAGTCTATAACCGGTTCTGCTAA	SEQ ID NO: 399
MtmiPEP169d	<i>Medicago truncatula</i>	ATGGTCAAAGAGTCTTTCATGGAGAGGTTGAAAAGTGAGATGA	SEQ ID NO: 425

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID
AtmiPEP1 56a1 AtmiPEP1 56a2 AtmiPEP1 56a3	<i>Arabidopsis thaliana</i>	<p>ATTCAATGGTTCACCTCAAAATCTCAAGGTTCAATGGCAATTTTAGGTCCTCTAF AAATTCAAAATGTTCTGTTCAAATTCAAATGCGTCGCCAGACATCTGTCCCTTTG CATGTAAGAGAGATAAAGAAAAGCGACAAGAGCCATAAAGAAAAGGTAAGAC TCTTTGAAAATAGAGAGAGATAAAGGTTTTCTCTTAATCTCTTCATCAGATCT TTGTTCTTTAACCTCTTTCTTTCTTTTTTTTGGCTTTTATGGHTATGTTTTTCT CGATTTAGACAAAACCCCTAGATTTGATCTTTCTAAAGGGTCTCAAATGGAAAT CTCCTTCCTCTCATATCTCTCCCTCTCTCCCTCCCTCTCTTTGATCTTTGCTCT TCTCCAGTTAAACTCAGATCTAACACAAAGCTTAAAGATTCCTCATCGTTTC TTGTTTCTTTGTTCACTCTGTAGATCTCTGAGTTGGACTAATTTGTAATGA AAGAGTTGGACAAGAGAAACCGCAAGAAACTGACAGAGAAGAGAGAGCA CACAAAAGGCAATTTGGATATCATTTGCACTTGCTTCTCTTGGCTGCTCACTGCT CTTCTGTCAGATTCGGTCTGATCTTT</p>	SEQ ID NO: 209
AtmiPEP1 56c1 AtmiPEP1 56c2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	<p>CTCTGCCCTTAGTTCCTTTCTTTTTGGTAAATATATTTATTTTTTCGTTACGATTTG GTCAAAACCCCTAGATTTGTTTTCCAAAAGCATATCTGAAAATGAAGGACAAC TTTCCCTCTCTCCCTGGTTATAAATATCTCTCCGGTTTGGCTTGTAAACCT AAAAGCCCTCAGATCTAACCTCCAAACACCTTCAAAGTCTGCCCTCCCTTCCAACT TCTTCTCTGTTCCGATCTCTAACTCAGAAATTTGGTCTGGTAAGGTAAGGTA GATAATGAGTGTACTGATGAGGGAGTTTTGGGACAAAATTTTAAGAGAAA CGCATAGAAAACCTGACAGAAAGAGAGTGAGCCACACAAGGCACCTTTGCATGTT CGATGCAATTTGCTTCTTTGGCTGCTCACTGCTCTATCTGTACAGATTCGGCT</p>	SEQ ID NO: 210
AtmiPEP1 56el	<i>Arabidopsis thaliana</i>	<p>TCCCACATCCAAAAGATAGAAGATGTAAGGCTAGAGTCTTGTGTTCTTAATCC CCTAACAGAAACAATGATATATAATAATAATATGGGTCGATATCGGCTGTGG AGGACGACTAGCTACGGTTTCGAGCCTGGTCACATGCCGTAGAGTGTGAAGG TAATTAGGAGGTGACAGAAAGAGAGTGAAGCACACATGGTGGTTCTTGGCAIGC TTTTTGATTAGGGTTTCATGCTTGAAGCTATGHTGCTTACTCTCTCTCTGTC ACCCT</p>	SEQ ID NO: 211

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID NO:
CrmjPEP159a	<i>Capsella rubella</i>	<p>TTCCAACGAATGACGTGTACTCTCTGCTCTATCTCTCTCTAATAATGTTTT AGGTTAATTAGGTTCTTCACTGCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT TATAGCTTCTTCCAAGATTTTTAAATTGAAGAATTTACCCTCTTTGGAGTTCT GTACATATAGAAATATCAGGAGTCTGTTCTTTTTTATCAAGGTTCTCATCTA ACCTTTATAGTATTTTCAATTAGTTGATAAAGGCTCTCATAGTTTGTCTAGATC AGACTTGTCT TTATTCGAGAGCAAAAAGATGAGAGGAGAGAGCTCTTGAAGTTCAAACG AGAGTTTAGCAGGTAGAGAAAGCTGCTAAGCTATGGATCCCATAAAGCCCT AATCCTTGTAAATGATAAAGGATTTGGTTATATGGCTTGCATATCTCAGGAGC TTTAACTTGGCCCTTAAATGCTTTTACTCTCTCTTTGGATTGAAGGGAGCTCTAC ATCTTCTTTGACTCTCTCTCTATAAGTCTTCTCTTTATTTCTCTCTCTACAATA GTTGTTTTGGATCGGAAGATCTTTTAAAGTTTCCCTTA</p>	215
AtmjPEP159b1 AtmjPEP159b2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	<p>TTTCACTTTTGTTCCTCCCTCTTTTCTTTTTCAGGATCTCTTTCTCTAT GTTTATCTTTTCATAAATAGATCTGATAATTTTGATTTTTCACATATAATATAT GGTTAACTACTAGTACTTTTCAATTTCAAGTTTATCTCTCCATTTGGTTCTTTC TGAGTCAAATTTGCTCTCTGTTCCGAACCATATATAAGTTTTCATGGTTTTGT ATTAACCTCAAGTATTCACATTATGCTCTCTTTTTTCTTGGTCTCTCTAAT GCTGTTCATATTTTAAAGCATAGGTTTAGTTAGTATGCAATGTAACCTGCCAAT AAAAGAAGTCAAGAGTTTTTGTATTGTATGATAATATGAGTTAGTCAAAGC AGATCCACACCGATTATAGAAAACAAGGAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAGCTC CTTGAAGTTCAATGGAGGTTTAGCAGGTTGAGTAAGCTGCTAAGCTATG GATCCCATAGCCCTTATCAATTCATAATAATTGATGATAAGGTTTTTTTTAT GGATGCCATAATCTCAGGAGCTTTCACCTTACCCCTTTAATGGCTTCTCTCTCT TTGGATTGAAGGGAGCTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT</p>	216

(continuación)

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID
AtmiPEP160a1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	CATCCACCCCTTAATGTTTTATATAAACCAATTTCTCCCTCCCTCCATCACC TTCAATCTCTCGATCTCTCTGGATCCCAATCTCACCTCCATGTTTTGTT TGTGATCCCACTCTCTTTTTCACCAAAATCGTCAATTTAAGGCTTC AAGAACAGTAACCCCAATTCCTCCACAGAGGGAGAGAAACAAGATCT TCCAATCCATTTCTCGTACATGCCAAATCACAATCCATGCCATAGATTCT ATTCCCTTATTTATGCTTGTATCTGTTCAATGCAATGGACCAGGTGGAGAGA GCATTACTTAAAAATAGAAATAGCTATCTGTTTTAGGGCAATTAGTTCCCTTA CATAACCAATGTATATGTCATGACGCATATACATATGTAGATGTATATTA TATAATGATGCCCTGGCTCCCTGTATGCCATATGCTGAGCCCAATCCGATATCGA TGACCTCCGGTGGATGGCGTATGAGGAGCCCATGCATAT	SEQ ID NO: 217
AtmiPEP160b1 AtmiPEP160b2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ACTCATAACTCTCCCAAAATCTTGACCACCAAAAATATCCGCCACTTCTCTCTG GTTCATGTTTTCCCTCAATGAAATACATACACATTTTGATTTTATTTAAATC AAGATCGACGTATAAGCTATCCACCAATCATATTTAAGGGTCCCGTATACA TATATACTATATATATATGGAATAATAGTCGTGCCCTGGCTCCCTGTATGCC ACAAGAAACATCGATTTAGTTTCAAAAATCGATCATACTAGTGGCGTACAGAGT AGTCAAGCATGAC	SEQ ID NO: 218
AtmiPEP161	<i>Arabidopsis thaliana</i>	CTCTAACTCAATCCCTCTTCTATGAAAATTCCAATGTTTTCTGCCGGAAGCTTTG ATCAGTACTTCCTCTTTGCTTGTATCTCGGTTTTTGACCAGTTTATTCGCTCGAT CAAATGCAATGAAAAGTGACTACATCGGGGTTCCGATTTTTTTTGTCTTCATAT GATGAAGCGGAACAGTAATCAACCCTGGTTTAGTCACTTTCACCTGCATTAA TCAATGCATTTGTAAAAAGAGGGGAAAAGCA	SEQ ID NO: 219

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID NO:
AtmiPEP162a1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	CTAGAAGAAAACCAGATCTATAAAGTTTGTATTAAAGATAGAGAGAG AGGAGGGATGTAGTAGGCCAATAGGCCAAATCAGAGAATCACAAATGGTATC TGGTCAAGAAGATTCTGGTTAAACCTTCATCTCTCTGTTCCTTTCTCTTC TTTGTTGGATTCAATAATTGACATACTCTATCATCACACTGATCTCTTCT CCCAGTTGCTGCAGATGCAATGTTGTAATCTAGGGTATAAGTTTTGTTCCA TTTGGTTTCATAAAGCAATAAAGATCCAGCTATTACTACTTTGGTATAGAT TTTGACTGTTGAATTTTCAGATCTGATGTTTCGTTTGTATCCGATCCGAAA AATTAATGTTTCGTTGACATTTGGAGTTTAGTTGGAAGAAGAGTGGAGTCCG CTGGAGGCAGCGGTTCAATCGATCTCTCTCTGTGAACACATTAATAATGTAAA AGCATGAATAGATCGATAAACCTCTGCAATCCAGCGTTGCCCCTTTGTAICTTT CTTAATTGACTT	220
AtmiPEP162b1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	CTGCATCTAICCACTCTCTCTGTAAAATTAATCTAAATGTTTCTTTAACTTT TTGAGATTAATAATGATTTGGTTTGTTCATCAACCGATTTTCTCAGATCTGT CAATTAATTTTGTATTATTTATGATTTATGATTTAGAGGAAAGAGTGAAGTC GCITGGAGGCAGCGGTTCAATCGAATCAATCCIGTGAATAATTTATTTTGTTTAC AAAAGCAAGAATCGATCGATAAACCTCTGCAATCCAGCGTTCCTTTGCTC	221
AtmiPEP163-1 AtmiPEP163-2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	TATCACAGTTTCTCATCAAAATATTTGAAGTATCAAAACAAAAGGAGAGTG AGAAAATAAAGAGAGAGATAGAGAGAGATCATGTCCACTACTCAAGAGCA TAGGTCTTGATTTGGTGGAAAGACAAGTACCTTAGATAAAACCGACCAAAAACCCG GTGGATAAAAATCGAGTTCCAACCTCTTCAACGACAACGATTTTCAACACTCTC TTCCAGGAACAACCTTCTCCAGGAGATGATACTAAAGTGTGGAGTTCCCG GTTCCGTGAGAGTCCATATCAAAATGCGCAATTCGTTATCATCTTGGTTGA ACCCAATTTGGGATTTAAATTTGGAGGTGAAATGGAACCGCTAATTGATGAC TCCACGTGGAAACCTCTTCTTAGGAAGAGCACCGTTCGAAAGAAGTAACTGCGC AGTGTCTAAATCGTAGATGCTAAAGTCTGTTGAAGAGGACTTGGAACTTCGGAT ATTAATCCCCCGTGT	222

(continuación)

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID NO:
AimiPEP164a1 AimiPEP164a2 AimiPEP164a3	<i>Arabidopsis lyrata</i>	AGTAGGGTTGGAAAATTTTACATTTTFACTCTAAAATAGAAATAGAGTTGG AGATGCCCTTAGCAGTTATTAGACAAGGGATTGTTGGCCCTAGCGATCCCTC TCTTCACTCTCACTTTTGTAGTTCAACCCTTCTTTTGGGTGAGATGCCAATCA TGGCATGACATGGTCTTTTGGCTTACGTAACAACACACTCACGCCAACACAC GCCACATAACATAAATAATATATACATATACATATACGTATGTCCGTGTGAGTC TTCCATTAATGCAATCTTTGGGCTATATATATATACAACCTTCCATAAACC AAGTTATCATACTACAAAAGCTCTCTGTACTTTGGAATGCGGGTGAAGAATC TCCATGTTGGAAAGCAGGGCAGTGGCAACCAACAACACAGAAATCCCGTC TCATGTGTTTTTGCACGTACTCCCCCTTCTCCAAACATGAGCTCCCTGACCCATTG	223
ArimiPEP164a1 ArimiPEP164a2 ArimiPEP164a3	<i>Arabidopsis thaliana</i>	AGACAAGCCCCACACTAAAACAGTAATAATGGAATAAAAATAAGCTTTT CAAAACCTTAGCAGTTATTAGACAAGGTATTGTTGGCCCTAGCTAGCGATCG TTTAGCTCTCTCACTCTCACTTTTGTAGTTCAACCCTTCTTTTGGGTGAGA TGCCATCATGGCATGGTATGGTCTTTTGGCTTACGTAACAACACACTCACGCC AGCACACACACACACATAAACATAACGGATGTGGTGTGGTGTGAGCTAGTCT TCCATTAATGCAATCTTTGGGCTATATATACAACCTTCCATAACCAAAGT TCTCATACTACAAAACGCCCTCAITGTCTTGGAAATGCGGGTGAAGAATCCTC ATGTTGGAGAAGCAGGGCACGTGCAACCAACAAACACGAAATCCGTCTCA TTTGTATTGTGCACGTACTTAACCTTCTCCAAACATGAGCTCTTCAACC	224
BrimiPEP164a1 BrimiPEP164a2 BrimiPEP164a3	<i>Brassica rapa</i>	AGACAACCCACGTTTTAAAATAAGAAAATGATGATAATTTGTGGAAAATAA AGCTAGTATCTTTTGGCAATAATTAGACAAGGTATTGATGCTTTGGGGCCAAG CTAGTTCTTTTAGCAGCTCTTCACTCACTAGTTTTTCTTCTCAGCCCTTCTTTT GGTGAAAATGCCATCATGGCATGGCATTTGCTATTTTGGCTTCCGTAATAACAC ACTCACGCCAACATACATATTTCATATTTCATGTGTATGTATGAAATGTTCCA TTAATGCCAATCTTTGGGGCTATATATACGAAAGCTTACATCACCACAAAGCTCTC ATATTACAAAAGCTCACATATATACTTGGAAATGTAGGTGAGAACCTCCATG TTGGAGAAGCAGGGCACGTGCAACCAAAAACAATGAAAATCTGTTCATAT GCTTTGCACGTGCTCCCCCTCCCAACATGA	225

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID NO:
CpmiPEP164a1 CpmiPEP164a2	<i>Carica papaya</i>	AGACAACAACCTCTCTTTGGTCCCTTCCCTCAACGATCCACTTTTGAAAATTIGTA ATTGTGTGCACCACCAATGATGTCATGCCATCCCTACTTGCCTTTTCCCCCTTTT CCTTTCTTAACAATTTACTCAATCTTCTCCCTTCCCTTCCCTTCCCTTCCCTTCC TCTGCCATTATAACCAATAAATAAACCTCTCTCCCTCTCTCTCCCTCTCTCTCTC TCTCTCTGGGTCTCAGTATAAATGCAGCTCTGCTTATACTTCCACACACCTA TATATAATAACCTGACCTTCTTCCCTTCTTCACTTCACTCCACCTCTCTCTCTCC CAAACTTCTTAACCTGCTCTGCTATACATATAATATCCACATACATATAAT ATATAAG AGCTCCCTGTGGAGAAAGCAGGGCAGGTGCAATTTCTCCATGGCTTCCCTTCC CTTTGCACGTCTCCCTTCTCCAAACATGGGTTC	226
CrmPEP164a1 CrmPEP164a2 CrmPEP164a3	<i>Capsella rubella</i>	CGGCCACCCCCACATTTAAACAAGAAAACACTGATGGAAATTAAGAAGTTTG AGAACTTGGCAGTATTAGACAAGGTATAGTTTGGCCCTAGCTTCTTTTAAAT TAGCTCTCCACTCTCACACTTTTCAACTTTCACCTTCTCTCTGCGTGAGTCCG CGAGATGCCATCATGGCATGGCATGGCATGGTCTATGCTTACGTAAAAC ACACTCACGGCAACACATACTACTACTATACATGTAATAAGTATGTCCGGTG TGAGTCTTCCATCCATCAATGCAATGCAATCTTGGGGCTATATATACAAAACCTT TCCATAACCAAGCTCTCATATAAACTACAAAAGGCTCACTTGGGAAATGCC GGTGAGAACTCTCCACGTTGGAGAAAGCAGGGCAGGTGCAAAACCAACAACAC GAAACCTCTCATGTGCTTTGCCAGTACTCCCTTCTCCAAACATG	227
GrmiPEP164a1 GrmiPEP164a2 GrmiPEP164a3	<i>Gossypium raimondii</i>	GAAAACCCAAAGTTCAGGCTAACAGTTATCTGATGATGAGATCAAGAATTTT AAAGTTTCAATATAGATTGGCATGGGTATTGGCCGCAGAAAGCAATTAATA AACCAGTTATGTCAAATTCAGGTCGTATCAGTTAAATGAATGAAGATTTA GAAATTTCAACAAGGAAGAGGACCCCAACAGCTTTTGTAAATTAAGTGTGTGG TTTTTATAATTAATCACTCGAAAGTTTTCATATAATCAATFAGATTAACAATC TCTGAATTTCAATAATCAAAACAGATAGATAGATACATGAAAACCTTAGACC CCAGAGATCTGTCTTTAAAGAAATGCCACTTCTAGACTCAATCTCTATTAATC TCTTTTTTCT TTTCTTTGCTTTCTGCACTCAACTCATGAACHTGATAATAAATAAATGACAC GTTGGTTGGGGTGGATATCTCTTGTGGAGAAAGCAGGGCAGGTGCAAGTTC CTATGTTAAGTGAACCTTTGCCAGGTCTCCCTTCTCCACCGTGAG	228

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID NO:
MtrmiPEP164a1 MtrmiPEP164a2	<i>Medicago truncatula</i>	GAAGAGAAAAAACCTAGTGTAAATAATTTGATATACICCTTTAIGTATAGTACGA AFGTTTTTAAAAAATATGTAAAAAATGATAAAAATAATAACTAACAATAAATT AACAGTAAAAATAGAAAAGTAAAAATACTATGCCCCAAATTTGATATTTTTTTTT ATATATTTGATAGATATATATTTATTTGATATGTAAGTCCAAATTA AAAAATTT GHTTAACATAAGATTTGAAC TAGGTTTTCTTAAAGACTCATCTTTTACFFCA AATTTATTTATCATTTGAATTCAAATCACCTTCTAATATATATATATTTATTTCC ACCATACTATTGCTTCIGCCACGTTACTTTAGTTAGATCTCTTATGTCATAT ATCTCCTCTCTAAAGTTGCTACCTATAAATACTAAGCCTTTCCCTTGGTTG GTTCAATTCAACTTCTACTTCTCATCAAAACACAAAAGTGCAATAAGCTTCATTT CCTGGGTGAGAAGCTCCTTGTGTGGAGAAGCAGGGCACGTTGCCAAATCCCTCTTT CTGATTCATTTCTTCATATAATGCATATCAATAATCTTTTGCACGGTGGTCCCCCTCT CCAACTAGG	229
OsmiPEP164a1 OsmiPEP164a2	<i>Oryza sativa</i>	ATGCAAAACCCACTCCAACACTCCACAATFCCACATACTCTCTCTCTCTCTCT CTCGAGTAGGAGTACATGTGTGTGTGATATCAATAATGCAATTCGATGTTG ATGCTACTGTAGCCATCTTGTGGCTATATAAACCCAGCAGGCAGCAGCACAG CTTAGCTAGAGAGCCATATGCAATGCACACTCCGCTAATCTCTTTCTCTACTC TACTTGCATTAACCCACTTGCATTTGCATTTCACTTCCATTTCCACTGAT GCATGGATCGATGTGTGCTACCTTCTTCTCTCTCTCTCATGCCATGCCATCG ATCTCACCTAGCTTCTTCCCTCATCTCTCTCGATCGATTACAAGAGAAAAGTG TTTGCTGTCTTGTCTATCGATCTACAGGTGAGTAGGTTCTTGTGGAGAAGCA GGGTACGTGCCAAAATGCCACACCCGGTTGGTTCGAGCTAATTAACAAGCTCTGAC GACCATGGTGTGATCGAATGCCACGGTCTCCCCCTCTCCACCATGGCCCT	230
AirmiPEP165a	<i>Arabidopsis lyrata</i>	CTAGGGTTTAGGAAATGACGACTTGTTCCTGTGTGTCCTTATTA AAAAGCCCATC TTCGTCTCCGCCACTCAICATFCCCTCATCAATAACACCCATCATCACCATTAC CAACCTCTCTCTTCTCTCTCTCTCTCGATCTACAAACAAAATGTGAATCT GCTAAGATCGAATATCATGAGAATTAAGCTATTTCAAGTTGAGGGGAATGTTG TCTGGAATCGAGGATATTAACATAATACATAATACATGTGTATGTTGATACATGTGATC ATAGAGAGTATCCTCGGACCAGGCTTCATCCCCCACAACATGTTATTTGCCCTCT GATCACCAATATAATGTCGTTACATTTCAATGGTTAATTAATCTTGCACAAATCAC AAAAGCTTGGTTTGTAACTTCTAATGACCTTTTTTAATGACTTTTGAATCTTTCA TGCAATGACTTCTTAAGAGTAGATTTACACATTTGCCGATCCGTTTATGCTTTT TGC TTTGTCTCGTTTATATATAT	231

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID NO:
BomiPEP165a	<i>Brassica oleracea</i>	GGGATCAATGAAAATTAICTTGCCAAATAAAAACGGTGTGACGTTTATCCAAA AATAATGCAJTTAAATGCTGIGATATGAAGTATTTCCCTTAAAAGCTAGCTA GGTTTAGGAAATACGAGTGTGTTTATFAAAAGCCCTTCTCTCCCTCCGCC ACTCAATCCCTCAICATAACACCATCATACCAATTCACCCACCTCTCCTC TTCTCTCTCTCTCTCTCTCTAGAACAAACAAAGTGAATCTGCTAAAAT ATTGACTATTATCATGAGAATGAAGCTATTTTCAGTTGAGGGGAATGTTGT CTGGATCGAGGATATTATATACACAAAGTACGTATATATGTTAATACAAGT GTTTGATCATATATGATATAGATTAATCTCGGACCAGGCTTCATCCCCCTA ACATGTTATTGCCCTCIGATCACCAGATTTATCAACCTCTCGCTTATATTTGT CACAAAACAAGTAGTAAGCTCAATAATGTCCTTTGAGCCCTTTCAGCATCGTTT ATAATGTTTTCGAATCCG	236
BrmiPEP165a	<i>Brassica rapa</i>	GAGATCAATGAAAATTAICTTGCCAAATAAAAACGGTGTGACGTTTATCCAAA TATATGCATTAATAAGCTTTGATATFAAAATATTTCCCTTAAAAGCTAGCTAG GGTTTAGGAAATGACGAGTGTGCTTATFAAAAGCCCTTCTCTCCCTCCGCCA CTCATCATCCCTCAICATAACACCAATCATACCAATTCACCCCTCTCTCTC CT GAGAACTGCTAAAATATTGTGATTAATCATGAGAATGAAGCTATTTCAG TTGAGGGGAAATGTTGCTGGATCGAGGATATTATATACACAAATATGAT ATATATGTTAATAATCAGTGTGATCATATAATGATATATAGATTAATTCCTGG ACCAGCTTCATCCCTCAACAATGTTATTGCTCTGATCACCAGATTTCTATC AACTCTTAGCTTATATTGTCACAAACAAGTAAATAAGCTCAATAATGTCCTT GAGTCTTTCAGCACTGTTTCATATGTTTTTCGAAATCCG	237
AtmiPEP166a	<i>Arabidopsis thaliana</i>	CATCATCACCACCTTAICTTCTCTCCATCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTTA ATCTTAGCCGGTCTCGTGGGGACCAACATAGAAGAGAGAGATATAAAG ATATAATCAGAAACCTAGATICTATAATTCGACTGAAAAGAAAAGGG GCTTCTCTTTGAGGGGACTGTTGCTGGCTCGAGGACTCGGCTCGCTCTA TTCAATGTTGATCTTTTCGATCTAACAAATCGAATGAACTTCAGATTTTCAG ATTTGATTAGGGTTTTAGGCTCTCGGACCAGGCTTCATCCCTCCCAATTGTT GCTCCCTGTTTACTCCATATTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT AGTGAAATGAAACCTTGTFAAAGGTTGATCTCTTACCTTACTTT	238

(continuación)

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID
AtmiPEP169c1 AtmiPEP169c2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	GAGCAAGACAA TGCCACA TACA AAC TTGA AAGA TCTC TCATCTTTTCICCA AAATGTTTTTTTCGTTGCTATTTATCTCCACAATCTTGGAAACA AAAACTAC ATTCACA AACGAGAGAATTHCACAACACCTCTTTTGCTCTCATTTTTTTTTT TCGICCATTA TGAGTATTAAATATGTTAGGGAATCTTACAGAAATGAAAATG AAGGTGTAATGGATTGICTCAICTAAAGCCTTGAATGTTGGAAAAGGCCA TTGTTGTCAGCCAAGGATGACTTGCCGGTAGCTTGTATTAATGATTAACITAT ATTCGATTTATATATGGAGATGATGGTTTATATAATTTACTTATCTACATA GTTTTAGTTGATTTTTTTCGTACGTAATATAATACGAAAAGTATTTACTTA TTTTATATATGTTGTTGGGCAAGAAGTFAACCAAGCTAGCCCGGCAAGTC ATCTATGGCTATGCAACTGTCTTCCCTCTCATTTAGGCTTACGATGACACG TAAAAATCCCAATAATCACTAATAATGATAATGAAATATGGATGA	SEQ ID NO: 242
AtmiPEP16911	<i>Arabidopsis thaliana</i>	AGGCAIGAGACATAAAGAGAGTTAAATATAATGAAGAAGAGAGGTCATAA TGGCGAAAAGAGTCAATGTTTAAATAGCCAAGGATGACTTGCCTGATCTTTTC ACCTCCATGATCAATTTAAGTTCGTGGATTTTGGATTTAATGCGTTTAAA AGGTATAATAATTTGAGATCAATGTTGAATCTTGGCGGTTAGGTTTCAGGCAG TCCTTTGGCTATCTTGACAATGCTTTCTTCATC	SEQ ID NO: 243
AtmiPEP171a1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	GAATTTTGATTTATGAACCTCCTCAAGAAGAAAGACAGAGGAGGAGACAA AGAAATAGGTTACATTCATAGCCAGTTTAGTTTGAAGGATGGATATA TGAAAATAATGAAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGGATTAAGAG GGTGAGGCCAGCTTTTGCTTTGGTAGTAGTAGAGGTTTAAATGCTCCATA CCTTCCATTTCCCTCTCCTTACCCTAATTAATCTTCCCTCCTTTATAACTC CCCACAGACATTCACCTCTCCCTCCTCAGACTCAGATCAACACTTCTTCTT GTTTTTCATTTACAATGTTTCTTTGATATCCGCACCTTAAGCATGAGAGA GTCCCTTGATATGGCCCTGGTTCACACAGATCTTACCIGACCACACACGTTAG ATATACATTTCTCTAGATTAATCTGATGAGCCGCGCCAATATCTCAGTA CTCTCTGCTCTATTTGGACTTTGTTGCTTTGTAGATCGATTTGTTATGTTG TGTGAAATGGAGACAAGTACTTGTAACTTCTTGTGTTGTTATATTTGTTACCT ATAGGCTGATGTCATAA ACTCTTTTGTATCTTGTCTTCAACTCCAGATTTCTTG AAAAATCAAGTCTGTGTGTCTCCATGGAAAGCCTTTTCCCATTTCTTCTTT CCA	SEQ ID NO: 244

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID
AtmiPEP171b	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ACTCATAAACCTTTGGCTACTGGCCCGCAATTCATATTTTCTCCTTCGGATCTCTAA TTCGTACTTTGGTTCTGACGTCCTCAAATTTTACAGACAGTAAGAGTTTCTC CAGGATCCGATGGTTCCTCCGGFAAATTAACAATTTAGTGCATAATAGTCAIT TATACATAATTTTATTTTACCTTTTGGTTTATTTGGTTTCTGGAGCTAAG TGGAGATTATAGTCGAACAAGAGTGGTTTTATGCAAGGTAACCGGAGATATT AGTCCGGTCAATCAAAATAGTCCCTCTAACTCATGGAGAACGGTGTGT TCGATTGAGCCGTCCTAATATCACGGGTAAACCAAAAATGGCAAAGATAG TTATATAACCTTAAAGGATATGATATCATTCGTTTTATTTGTTCAATTTTGTAT TAAATGGCTTTTGATATTTTCAATTTTTTTTT	SEQ ID NO: 245
MtrmiPEP171b1 MtrmiPEP171b2	<i>Medicago truncatula</i>	ATTGGTCAACAATACATACAGTAGCACTAGCTGGTTTCATTAATCCACTATGCG TTCTTCATAGGCTCTCCAAATTTTCCAAAATTTGAAAAGAGACATAGTATATAT ATCTTAGCAAGGAGAAATTCAGGATATTGAGGATGAAGATTGAAAGAGTAAT CAGTGTGAAGAAAGCAAGCAAGGTATTGGCCGCTCAATTTGAAAFACAT GGTATAAAAATGCATCATATCAGCCATGTAGTTTGTATTGAGCCGGTCAAT ATCTTGTTCCTCCAAATTTACCAAATCTCATCAAAATCAAAATTAACACCCAC AATCAAGGCTTTCAATTTAATGCAGTCAAAATAGGTTGACCTTATCATCGAAG AAATTGTTTCTCATTCCTATCGAAGTTGGACTTGGCCGAAAATGCTCGAAAAGC ATCTGTTTTAGTTCGACAGGCGAAAAGTTACCGAAGGACAATTTGGTTGTG GTTCGGATAAGATCAAGCAAGGATATTTTCAAGACACGTTTCGAAAATTCAAA TCAAATGGATAAGTATCGTTAGTTTACTGCAGTTATAGTTTAAATTCAAATC TAGGCAGTTGTTCTATTTTGTATAAATAGTAGTTTCTCCAGGAAAGGGG TCCCAATTCATCATCAAAAACCTTACAATCAAAATATCCGCATGGAAGAG AGAAAACGAGTCACAAGTTGCAATGTATGAACATGTGTACCATTTACATTC ATCAGTACAATTAAGTTCATTTCCATAAAAAAAA	SEQ ID NO: 246

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID NO:
ZmmiPEP171b	<i>Zea mays</i>	<p>ACCAGGGTTAGGTATCCATCCACACAGCAATGCATCTGCCCCAACCCTCCCTCT CGCCCCAACCCCAACACACAATCTCTCTTTCTAGGGAAAGGAAATGACGA AGGGACGACGACGGCATGCTTGGCTAGCTCGTTGGTCTAGGACAAGGG CGGAGGTATTGGCCGCTCAATCCGAAGCGGTGCTGATAGATGGCCGG CAGCCATGTTCTTGGATTGAGCCGGTCAATATCTCCCCTGGCTGCCCCGTA CCTAGCTAGCTTGGCTGCTCAGTGCATGATGCTGCTCCCTATTTTCATGGAGAA GCTGATGATTGATTATCTCACAGCAAGAACTGCTGTGATCTGTTGCCCTGCAT CGATCAGGATCTATATGCTGGAGAGTTTCAAGAACAATGGACAGAACTCGCT TCAACAACCGATCAATCGATGATTAGGTAAGTACCTACCTCATATGCCCTCA GCTCTCGTTATGGATTCTTCAACCAGAGGGTCAAGTAAAGCTCTTGGTTCCAT GCCACTGCGTGAACATAAGCGTTTCAAAAATCCGTTCCMCGGCATGAACCAA GCACTCAAAATCGCATGCAGCATCTTTCGTTTCAAAAATAATTGACTTGTG AAAACAATAGATGAATCAGTTTCAACATATATGATTATCCATTTTCTCAAC CGGGAATTTATATCTCGTTGGATGCAAAAACCGTTCAAGTAGTAAAACTACTC CACGAGTAAACGTGTTTCAAGTTTACTATTAATTAAGTTACCCGTTATGCT GTTATGGTTTCTATATAATCTATAAGTAAACCTTACTTAAAATAAGATAGTTATA CAAAAAATAAAAAA</p>	247
AtmiPEP171c1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	<p>CAAGAAAACAATTGAAATAGCTCATGTTGCTCTTTTCTCATTTTCATATCTG CTAAAAAAGAACCGTGTCTTAAACGTGGTTTAAACGGTAAAGTACCTGCTC TAGTAACCTTACCTATCAATTTGTTCCAAATCAATTTACTTGGCTTTGACTTATTTGG TTTCCTTTTGTTTTTCTTTTAAATATGGGATGGAGTTTGGTGAATAAAGC AACTGAAGAGTCCGATGAGCGCACTATCGGACATCAAAATACGAGATAATGGT GCGGTTCAAATCAGAAAACCGTACTCTTTTGGTTTAAAGAATCGGTTTATTTGAT TGAGCCGTGCCAATAATCACCAGTTTAAATAGTTTAAAGATTTCTATGTTAGTTG ATGTGATCAATCAAGGTATGAATCTATATCAATTTCTTATGCTATAGTTTAT ATTTACAGAGATGAGGTATTAACAATGCTATCGTGGAGGATCACCGCTCTTA CTTATGTTATTTCTATATAAATTTAATTAATTAATTAAGTTTCTAAAAGAGAAGGA CAATTTAAAATTAATTTAAAGAGTTTTTTTAAAGTAGTTTTGTTTTCATGTTTA TCTTCTGCAGGCTCTGAAGTTAGGATAGTAAACAAGAAAAAAGACAGAAAAA AAGAAGAAAATTCATATACATTCGTGA</p>	248

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID NO:
AtmiPEP172b1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ACFTGCACCTCCTACTCCCTTTCCTCTAACTAGTCTTGTGGTGCACCCCAATTAATGT GTACGTACTAATTAATCTCATAAATAAATAATTTTAAATAAATAGATGCAATTAATG ATATGAAAAAGTTACAAGATTAGTTGTGTGTGAGACTTTGGATCGACA GATCGAAAAAATTAACCTAACCGTCAAGTATGAAATATCAAACTAATTAATATGCTC CATGCATTCGCTTATAGTTTCACACAATTTGTTTTCACGGTCTAAAATCA GAAGATTCCATAATTTTCTTATGACGTAAGAAGCACCACTATAAGTTGACA CGTCAGCCCTTGGATTGGTGGGTTTTCTCTCTACTTCACCTATCTACTTTTC CTCATAATCCACAGCTTTTCCTCTTCTGTTCTGTTTCTCGTTTTTTTCTTC TTCCTTCCAAAGAAAATAGAGATCGAAAAGATTAGATCTATTTTGTGTAGCA AGAAATTAATCATTTTCGTTTCTTCTCATATATTTGTTCTAATTAATGTTGACAA TAATAGATACCTCGATCTCTGTGCGGTAAATTTTATACAAGTTGTGCGGG GATCCATGGAAAGAAAGCTCATCTGCTGTTGTTGTAGGCCAGCACCATTAA GATTCACATGGAAAATTGATAAATACCCTAAATTAGGGTTTTGATATGTATAT GAGAACTTGTATGCTGCATCAAC	252
AtmiPEP172c1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	TCACCAAATAGGCTCTTCTTTATGGCTTCATAATATAAAAAGTCTACATCTAT CTCCTTCTAGGTCACTAGTAGACTCTAGATTAAAGGATTGAAAATTAGGGTTTC ATGTTCCAGCAAAAATGGTGGCTTTGAGTCTTGAATAAGATCCAAGACAAA ACCAAATCACTACATACATCCCTATCATCAACACAGCTACTGTTGCTGTGGA GCATCATCAAGATTCACAAATCATCAAGTATTCGTTGTAATAAACCCTATTA TGATTAGAATTTTGTATGTATGATGAGAAATCTTGTATGATGCTGCAGCTGCAAT CAGTGGCT	253
AtmiPEP172e1 AtmiPEP172e2 AtmiPEP172e3	<i>Arabidopsis thaliana</i>	TGTCAATATTGAGAACCTTTAGCCCTTTGGCTTCTGTCCCTGCACACTTGTATAG TGAAGTGGGCTTGTGTTATATAGATGGGATCTCTCTCTTATTTAAAGTCAA TTAGAGATCTTGTAGTCTCTGTCCTTCCAAAGTATTTACGTCGACCA ACTAGCTTTTTTCAATAGAGTGTATATATCAATGACCTATCTCTCTCAATGTC TTCACCAAATCATCTTGTGATTCATTTGCTGTCTGAATCCCTTGTCTTC CTCCTTGGCTTTTCAATTTGTTGATTTAAACCATGGGAGTCCCAACTTTAGACC TCGAAACCGATAAGGATCTTCTCTGGGTTGAATAAGTCTAGGTTCTCGATG AATAGGCTAGCCTTGGTGGATGTTATCAGCCAGATAGTCCAGATGCAGCAC CATTAAGATTCACAAGAGATGTGGTTCCTTGTCTTCCCTCTCGATCCGCA GAAAAGGGTTCTTATCGAGTGGGAATCTTGTATGATGCTGCTCATCAGCAATA C	254

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID
<p>AcmiPEP319a1 AcmiPEP319a2</p>	<p><i>Arabidopsis cebenensis</i></p>	<p>TTGTATCCATAGTGTATTTCTCGCATCTACCAATCCATTTTCTACGCCTCTCTC TCCTCTTCTCCATCAAATCTTGTTTGTTCAAACTCTCTCTCTCATCAATTC TCTCCATAACAATACATGCATACATACATACATACCAATCTCTAAATTTTCATCA ATCTCTTTTGTTCCAAACGGCTCTTCTCCCAATACATACATACGAATCAAT GTTGTCATAGATCCGTTAGAAATGGCTTAACTTTTAGATGAGATCTAGGGTT TCTTCTTTTCTCAAATCATGCTTTTTCGCTTGTAGGTTATAGATCCATG TAAAGTTAGAGTAGATGACACACACACCGCTCGGACACTTATTAATAACATG TTGATACACTTAATACCTGCTGTTTGAATGATGTTGAGGAATATATAAAT GTAGAGAGAGCTTCTTGAGTCCATTCACAGGTCGGATATGATCCAAATTAGC TTCCGACATTCATCCAAATACCGAGTCGCCAAATTCAAAATTAGACATCGTT AAATGAATGAATGATGGGTAGACAAATTGGATCATTTGATCTCTTTGATTG GACTGAAGGAGCTCCCTCTCTCTCTGTATTC</p>	<p>SEQ ID NO: 255</p>
<p>AthmiPEP319a</p>	<p><i>Arabidopsis halleri</i></p>	<p>TTGTATCCATAGTGTATTTCTCGCATCTACCAATCCATTTTCTACGCCTCACTC TCTCTTCTCCATCAAATCTTGTTTGTTCAAACTCTCTCTCTCTCATCAATTC CAATTGCTCCATACAATACATACATACCAATCTCTCTCCATCTCTAATATT TCATCAATCTTCTTTGTTCAAACGGCTCTCTCCATATACATATACATACA TACGAAATCACATTTGGTGTATAGATCCGTTTGAATTTGCTTAACTTTTAGAT GAGATCTAGGGTTCTTTGTTTCTTTGCTTTCTCAAATTTTGTGCTGCATATTC TCCAAGATCATGATTTTTCGCTTGTAGGTTATAGATCCATGCAAATATAGAG TAGATTTACACACACACACCGCTCGGACACTTATTACATACATGTTGATACAC TTAATACTCGCTGTTTTAATGATGTTGAGGAATATATATATGATAGAGAGA GCTTCTTGAGTCCATTCACAGGTCGTGATATGATCCAAATTAGCTCCGACTC ATTCATCCAAATACCGAGTCGCCAAATTCGAACTAGACTCGTTAAATGAAT GAATGATGCGGTAGACAAATTGGATCATTTGATCTCTTTGATTGGACTGAAG GGAGCTCCCTCTCTCTCTGTAT</p>	<p>SEQ ID NO: 256</p>

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID
AlmiPEP319a	<i>Arabidopsis lyrata</i>	TTGTAATCCATAGTGTATTTCCCTCGCATCFACCAATCCATTTTTCTACGCCCTCTCTC TTCTCCATCAAAICTTGTGTGTTCCAACTCTCTCTCFACCAATTCATTTCCA TACAATACATGCATACATACCAATCATCATCTTTTCCCATCTCTAATATT TCAICAGICTTCTTTTGTACAAACGCTCTTCTCGCCATATACATACATAAG AATCATGTGTGCATAGATCCGTTTGAATGCTTAACTTTAGATGAGATC TAGGGTTCTTCTTTTCTCAATTTTGTGCTGCATATCTTCAAAATCATGAT TTTTCGCTTGCTAGTTATAGATCCATGCAATATAGAGTAGATGTACACAC ATTCACGCTCGGACACTTATTACATACATGTTGATACACTTAAATACCTCGCTGT TTTGAAATGGATGTTGTAGGAATATATATGAGAGAGAGCTTCTTTGAGTCCA TTCACAGGTCGTGATATGATCCAAATGCTCCGACTCATTCATCCCAAATACC GAGTCGCCAAATTCGAACTAGACTCGTTAATGAATGAATGATGCGGTAGA CAAATTTGGATCATTGATCTCTTTGATTTGGACTGAAGGGAGCTCCCTCT	SEQ ID NO: 257
AlmiPEP319a1 AtrmiPEP319a2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	TTGTAATCCGAGTGTATTTCCCTCGCATCTACCATCCCTTTTCTACGCCCTCTCTC CCTCTCTCTTCTCCATCAAAATCTTGTGTTTGTTCAAACTCTCTCTCTCTCAT CTATTCTCTCCATACAATACATGAATATACATACATACATACATCTCTCTTTTC CCATCTCTAGTTTTTCATCAATCTCTGTGATGTTCCAAACGCTCTATCTCTTCAT ATACATACATACGAAATATATATTTGTTGTCATAGATCCATTTAGAAATCACATTT AGCTTTTAGATGAGATCTAGGGTTTCTTTGTTTTCTTCAAAATTTTGTGCGATA TTCTTCTAAATCATGGTTTTTCGCTTGTAGGTTATAGATCCATGCAAAATATG GAGTAGATGTACAAACACACACGCTCGGACGCATATTACACAATGTTTATACACT TAAATCTCGCTGTTTTGAAATTTGATGTTTTAGGAATATATATGTAGAGAGAGCT TCCTTGAGTCCATTCACAGGTCGTGATATGATTCAAATAGCTTCCGACTCATT CATCCAAATACCGAGTCGCCAAATTCAAACTAGACTCGTTAATGAATGAA TGATCGGGTAGACAAATTTGATCATGATTTCTTTGATTTGGACTGAAGGGA GCTCCCTCT	SEQ ID NO: 258

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID
BmPEP319a	Brassica rapa	<p>TTGTAATCCAFITGIGTATTTCTTGTGCAATCCATCAATAAATTTTATGTTACGCCCTC TCTAFTATTTCTCTACATACACACTGCTTATGTTTAAAGCTCTACTTCTCAGC AATTCTCCACCCAAATACATGCATACATACCAATCAATCGTATCGCTCAATTT TTCTATCAATCTTGTATCTTCCACAAATATCTTATGCTCCCATTTTAAATC CTACATAGATCCACACATACGAATATCTTGTCTGAAGATCCATCCATTTAC GATGGCTTAACTTTACATGAGATCTAGGGCTTCTTTATTTTCTTCAAATCT TGCTGCATAATTTCAAGATCATGCTTTTCGGCTTGTAGGGTCTAGATCCCA TGGATGTATAGCGTACATACATACACCGCACTAATTCATACCTGTAGTTTGTAC GGAGAACATCAATAAATATCACTGTTTGGAAATTAATCGTGTAGGAATAATAG ATAGGTAGGGAGCTTCTTTAGTCCATTCACAGATCATGATATGATCCCAATT AGCTCCGACTCATTCATCCAAATACCGAGTCCAGAAATTTCAACTTAGAC TCGTTAAATGAATGAATGATGGGGTAAACAATTTGGATCATTTGATCTCTCT GATTGGACTGAAGGGAGCTCCCTC</p>	SEQ ID NO: 259
CpmiPEP319a	Carica papaya	<p>CTATACTCCCTGTCAAATAGTACTTGGTFTTGTFTTGTAGCCACAATCTTCTGGT CTTGCCAAAGTTCCTCTGATCTCCTCCCTTTCICATTTTTCCTCCTCTTATAT ATGGATCAATCAATTTGCTGTACACACACACATTTACTGTAGTGATAATTA GCTAGCTAATTTGTTAGTATGTAAATTAGATCCCAAGTACCCTGTTTATTTT TTTAGGCTTATCCCTATGCATACCTGATAGTACAAGAATTTAGTTTGTAAATTAG GTACTTGGTAGTGGGTTAGATTAAATTTACTGTCTTGAAGAGAACTTATCCCA ACAATAGAGCTATGAAGATTAATTTAGGTTTTAGTCTTATTAAGATTTATTAT ATTAGTAGACAAAACAGTTAAATTTTTTAAATTTGGGTAATTTAGGTACTTAGC AATAGGGTTAGATTAATTTACTGTGTTTTGAAGAGAACTTACCACAAATAGAG TTGAAATGATTAATGTTTTAGTCTTACTAAAGATTGTCTATTTCTGGAAAAAAA CAAATCTTGAACACAGATAATTCAGATAGTCAATGATCAATGGAAAAAACATCA TGGGTGTGTGCTTAAATTAAGCTAATAATATAATATAATGAAGATATAATGTTAT GCACACTAGCTATGAATTTGTAAGATAAATGAAGATAAAGATGATATAATTT AGATGTTAATAGTGTAAAGTAAAGGTGGAATGGGTTGATGGGTAGTAGTAGTAG TAGTAGAGATGATGGTGGAGAGAGCTTCCCTCAGCCCACTCATGGATGGGT ATGAAGGGGTAGAAGTAGCTGCCGACTCAATTCATTCAGCCCACTCAGTATGTA AACTCGTCCCACATGTTGACTGTATGAATGATCGGGGAGATATTTTACATCCA TCTTTCTCTGTGCTTGGACTGAAGGGAGCTCCTCTCT</p>	SEQ ID NO: 260

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID
CrmiPEP319a	<i>Capsella rubella</i>	<p>(continuación)</p> <p>TTGTAATCCATAGTGGFAATTCCTCGCAATCTACCAATCTACTAATTTTCTACGCCCTCT CTCTCTTTATCCCTCTAATCTCTTCTTCATCAAAATCTCTTTTGTTCAAAAGTCTC TCATCAATTTTCTCTAFACACATACATGCAATCCACATACATACATACATACAT ACCATCAATCTTTTCTCACTCTAGTTTGTGTTTAAATTTGTTCCTCAAGG ATCTGTATCTCTCCAAATAAAGATACATACAAAATTAATTTGTTCATAGATCTAT TAGAATTTGCTTTAACTTTTATATGAGATCTAGGATTTCTTCTTTCTTTTCAAA ATTTGCTGCATAATTTTCAAAAATCATGATTTATCGCTTGTAGTTCTAGATC CATGCCAAATTTAGAGTATTTTTACACACACACACACAGCTTGGACACAAGTACAT ACAATGATTTTTCTTTTAAATTTGTTGTTGAAAGATACATAACAATGATTTTATAGTT ACTAGTCCGTATAFAAATTTAAAATTTGATGTTTATAGGAATATATGTACCGGAGA GAGCTTCCCTTGAGTCCATTCACAGTCTGTGATATGATCCAAATTAGCTTCCGAC TCATTCATCCAAATACCGAGTCTCACCAAATTTGGAACAAGACTTGTAAAT GAAATGAAATGATGCGGTAGACAAATTTGGATCATTTGATTCCTTTGTATTGGACT GAAGGGAGCTCC</p>	SEQ ID NO: 261
EgmiPEP319a	<i>Eucalyptus grandis</i>	<p>TCGTTTCCCATCCCCATTTATAGAATAATGCCACCAACAACAAGAAGCATT GCTCAAAGACTAATACCAATCTGTTTATTTGATAGATACGTGGAAACCGTG ATTGTTTTTCCCAAATAAGAAACCAAATGAAGCATATTTCAAAGTGGAGA TATGGGGAGACTTCCGGAAAGGCAAGGGGATTTGAAAGGCTCGAGATCAAA GTGCATAGCAACCCCTCGCTAAAGGTGAAAAGAAATACGAATAACTTCAGTA GCTCAGTTTAAATTCGAAACATTAACAATCAAATCTCCCTCGCCCTCCTT GCCCTCTCTTTACCTATATAAGCCACCGCCCTTCAATGAAATCCACGAG TGGAAGTCCACAGTATAGTAGGTCTTGGCAAGGGAGAGCGGAGGGCTC CACTGTCTACCTATAAGCAGTTCTTCTTTTGTGTTTACATGTCTGTTCACCTC ACCGAGTTTTTCTAATCTCTTCTCTGTTGGTTAGCAGATTTCTCAGGGGA CTTCCCTCCTCCCTTGAGGATCCTTCTCTTGAAGCGATATGTCTCGAATGGGT AAGAGAGAGAGAGGAAGGAGCTTCTTCAGTCCACCCATGGACGGTGTG GGTTTTAATTAGCTGCCGACTCATTCATCCAAATACCGAGCGAGACAAGTA ACAGAGCTCCGTAATGAATGGATGATCGGGAGTCTTGTGATTCCCAAGC TTTCCGTGATTGGACTGAAGGGAGCTCCCTCTATCT</p>	SEQ ID NO: 262

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID NO:
GmPEP319a	<i>Gossypium raimondii</i>	<p>GCCTATCCCTCCACTTACGGATTACCCATAGCTGCTATAGCCCGAGTTTGCTT GTCATAATAGAAATAAATAAGGGAGAAAAGCTCTCCACTCCGCTTTT TCTTCTCGAGCTCTCTTTGACIGGCCCTTTGCGCAAAGATCTCCCTTTTT AAACAGTCGCTTCTTACTCTCCCTTCCCTTCTTCTTAAATGGCTAAAGC AGCTCCACTCCACTCATTAAACCCATGATCCATTTCAACCCTGCACAGTG GAGAGCAATTTGTATGGCTAATTTCCATCTCACCTATCTTTCTGTTGGGG TTCTTAGTCTAGGGTTGCATGACATGAGAGACATGGCTCTTTTTTTTTT CAGTTCAAGGTTTATAATATGTTGTTGTTGTTAATTTGCTTAAAGCTTTGTTG ATTGATGATCTGATAGGTAAGAGAGAGCTTTCTTCAGTCCACTCATGGGATG GGGATGGGCTTAAATTAGCTGCCGACTCATTCATCCAAATACTGTGTACAA AACCCAGTAAATGAGTGAATGATGGGGAGACAAATTGAATCCTAATCTTCC TGTGCTTGGACTGAAGGGAGCTCCCTCCC</p>	263
MtrmiPEP319a	<i>Medicago truncatula</i>	<p>ATTTATCCCAATCAATGTTGCTCTCACCTCTTTTCAGCAGTTCGTGTGATACACC CTTTTAGTTGAAGCTTTGGATTCATGACITTAAGAGATGGTAAATCTTTAAAT TAAAGTTAAGTATGCACCTTGATTTGTTTATAATAATTTGTTTATTTAGATTTTAA ACCCTAAGTTGACTTTTTTAAATTTGATTTAAATTAATGATATGATGTTATTTGG CTTACCATGGTCATAATTTAGGGTTAGAAGATGCAATGATATCTTGAATTTGT TTATGGTAAATAAGGGTTAGGATTTCTCCTTTTGGTGAAGTGAGAAAATCT CATAATTTGTTCTGAAGGTAGTTTTTCAATGATATTTGCCCTAGATCTGTTTTAAT TTGAATGCTTTTTTCAAGTCTTTTTCAATGATATTTGCCCTAGATCTGTTTTAAT TTGAATTAATAATCTGGGTTTGGATTAATAATAATTTGAAGATTAATTAATTA ATTTATTAGAAATAGATGAAGAGAGCTTCTCCCTCAGTCCACTCATGGAAAGGGT AAGGGTTTTGAAATTTACCTGCTGACTCATTTGATTCAAACAATAAGACAAT ATGGGGTTATGCTATTTGTAATTTGTTGAAATGATGACAGGAGGTTGAAATTTCTT CCTTTCTTCTTGTCTGGACTGAAGGGAGTCTCCCTTT</p>	264

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID
OsmiPEP319a	<i>Oryza sativa</i>	TTATATCTGACCGGTGTAAATCCCTGTTTAAATTAGGGCTTTGCCCATTTCCTTTG ACCCCCTCCGGACATTCGCTAGTGGAAACCTTGTGTTTACTCCTAGCAGTGTGAC TGTGTAGTACTTATTACGAGCAACCGTAAAATAAATAAATGGAATGATAC AAAGGCCGTGTTAATTTAAATTTTTCAAACTTCAACACTTACATC CCATAAAAAGCTTACTATACATACAACACTTCCAACTTTTCGTCACATCGTAT CTAATTTCAACTAAACTTTTAAATTTAGCGTGAACATAACACAGCCGAAGCC CGGCCACATTCCTACTATTTTTATTCATTTTATCATGCCCTGTGATGTCACGCCCT TGGCCCTAATTAATAGGCCCTTCCCAATTTCTCCCATATGATGTCCTCTCTCT CTATCCCCTGCCCATCTTCTATCTCCCCTTGCACCCCATCTTTGTGATAACT TCTACTAGCTCCTCCTACTACCAGTCAATCCACTTCACAAATCCCTCCAAAG ATCCGCATGGGGAGAAGCTCCAAAAGTTTCGTGGTTAGTTTAAATTCATGCTT GTTTGCTGCCGTTTTTCATGTTGATCTGATCTTAATATAATGATGACTGCTGTTA ACATAATCTTTTAAATTTGATGGAAGAAGCGATCGATGGATGGAAGAGAGGA TCCCTCAGTCCACTCATGGGCGGTGCTAGGGTCGAATTAGCTGCCGACTCAT CACCCACAATGCCAAGCAAGAAACGGCTTGAGATAGCGAAGCTTAGCAGATG AGTGAATGAAGCGGGAGAGTAACGGTCCCGATCTCGGCCGCTTTGCTTGGGA CTGAAGGGTGTCCCTCCCT	SEQ ID NO: 265
PpmiPEP319a	<i>Physcomitrella patens</i>	TGGGATCCACACGAGTAATTAATCCCTCTCTCATGCATCACAACTTGGACTTG CCCAGCTTTTACCCTCTCCATGTTCCACCGTCCGAGATCCTCGGTGTGCTA	SEQ ID NO: 266

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID
ThmiPEP319a1 ThmiPEP319a2	<i>Theilungella halophila</i>	<p>CCCCGTTCCGGCCAAACCCCAACCCCAACCCCTAGGTGTCGCCGGACCCTCCGCT TCCCCCTCCTGCTTACCCCCCTGCACCCGCTTAAATTTGCACCTCGTAGTATTTA TCTATGCCCAATTCAGATGACTTGCATGACACCCATCTGGATTCGTCTCCAG GGCCCTTGTCGTATCTATTCGCTATCAGTCTTCTTTCAGTCTGCTTCTGCTGCC AAGCACACCCGTGCTGGTGGTGGTCTATCAGTCGAAGCAGTCGCCGGAAGGGT CCTTGATCCAGCCCTCACCCGGAGACAGTTCGCTTCGGGGTGGGGAGA ACTG TTGAGACCCGTCGATGTTGTCATGACAGCAGCACTGGGGAAGGTGCTTCTGATAC TGGGTATTCAGCCCTCGCCGCTCGGTGCACTCCAGGTACGTGGTTACATGAC ACTACTGTGTGGTGTGTTGGGCACAAAGTAGATCGACATGCCAGATTTGGCC CGTATGCGGTGTAATGTGGGTTATGTTCCCGTTTCGATTTGGGATACCTTGTATT GTGGAGCTCCGTTTCCGGTCCAATAGTGGCTGGCAGCGGAAGGTGGTCCCGCTG CCGAATCACACGTCGCCGTTGCTTATCGGGGACAGGCCCGGATACGGGTATCC GAAAGTTTGTCCCGGAACTGGTTCGACCTTCCGGCCCGGGCTCTTTGGACTG AAGGGAGCTCCACT</p>	SEQ ID NO: 267
		<p>TTTTATACAAATAATGTTCCGATAACACTAAACCCCTAGCCATCCAACCTAATAG ACAAACCCCTACTTGTAAATTTACAACCGCAAATTTCCAGAGAACAGAGTAAC TACGAGAGAGAGATGGAGATTCAAATTA AAAAGAA AAAACTTATATAATG AATACACAAAAGCTACCTAATCTGTATATATATATATAATAATATGCTTCAT TAAATTAATGGTCCGTAAGATAAGAAAAGGAAAACCTAATTTGATCCGTAGG GCTTATCAGAGTAAAGATGGTTAACCTTCAAAGATGACTAATTAACCCGGG AGATAATTAAGATTAATACCGCCACAGAGAGTTAAGAGATACCAGATT TAAATCCACAATTTGGTCAATGTTCTTCCAGTATTCATGACCGATGCTGA ATTATAGAGAAACCCAAAATAATAAATGTTAATTTACCAGACATTTACATA CCAAATACTCTATGACGATATGTAAGTAAGTAAGCAAGGCAATGTTTTATGCAGG GAAGATTGAATAATCAAGATTAATCAAGAAAATTGGAAATCCAAAAGAGA GGGAGCTCCCTTCAGTCCAAATCAGAGAGATCAATGACCCCAATTTGICTACC GCATCAATTCATTTAACAAAGTCTAGCTCGAATTTCTTGGTGAATCGGTATT TGGATGAATGAGTCCGGAAGCTAAATGGATCATATCACGACCTATGAATGGAC TCAAAGGAAGCTCTCTACAAAATGTAATCTTACCACATCAACCCCAATATAGTG ATTACAGATGCTGTCTCACTGTAGACTACATTTACGTTT</p>	

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID NO:
AtrmiPEP319b1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	AGACAICTCTTCTCICATCICCTCTTTCCTCTCTTTTCTCCTCACATAAACT CTCTTTTACTATAAATCCATATGGTACCCTCAAATAAATCTAATGCTCATCT AGGGTTAICTTGAAGATTAGATTGATCTAGCACGCCACAGAGAGGAAGAIC ATTGCATCCAGAAATCAAAACAATGGCCTAICTTAACTCTTTCTTTTGGATCTA AGTCACCTGTTTATGCTATATATAGTAAATCAAAATCTTTACATGTGCTTGT ATGTATGGGTATATATAGTAAACGGAAATTTGTTAATATGCTTATAGATGTTGAGT TGGTGGAGGAAGAGAGCTTCTCGGTCACATGAGTAATAATGIGAGAT TTAATTGACTCTCGACTCATTCATCCAAATACCAAATGAAGAATTTGHTCIC ATATGGTAAATGAATGATGCGGAGAGACAATTTGAGTCTTCACTTCTCT ATGCTTGGACTGAAGGGAGCTCCCT	268
AtrmiPEP394a1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	TCATTCCATCACAAATCATCTAGGGTTTTAAGCCAAGCTTATATAGCCCCGTC ATAAAGAGAACTCATCTGCTCTCTCAATACCAATAAATAATACCACCCTG CCTCTCTCTATCACTATCAATCTATCGCAAACCTCTTATGCTCTCCCAAT TTAATGAGAGGGTTTCTCAAGAACAACAGTAAATAAGATTGGATCTTTAAA CTTTTGTCTTTTTCATGAGGGTTTGACAAAGATTTCTTACAGTCATCTTTGG CAATCTGCCACCTCTCTATACATATATGCATGTGTATATATATGCGGTTT CGTGTGAAAGAAGGAGGTGGTATACTGCCAATAGAGATCTGTTAG	269
AtrmiPEP395c1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	TTGTATCATGACAGACAAGAAGAAGAAGTCAAAATGTCCACATGAGTTCCC TTTAACGCTTTCATTGTTGAATACTCAAAAGCCACATTTGGTTTGTATAAACA CT GAAAGTGTGGGGGACTCTTGGTGTCAAT	270
AtrmiPEP395e1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	TTTCAAACCTAACACTCTTATAAACCAGATTCCGCAAAATGTACTACAATAT ATTGATAATGTAATATCTATATAATCAACAACAAATGTCGGTGGTGGGAIIGT TTCTAGAGTTCTCTGAGCACTTCATTTGGAGATACAATTTTTATAAAATAGT TTTCTACIAGAAGTGTGGGGAACTCCCGGGCTGATTCGGTATTTTAAATTC AGTAGACTAGCTAGCTG	271
AtrmiPEP397b1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	TGGTAATAGAAATGAGCAAGGAGATATTTTTTCCCTCGGGTTTGAATGAAC ATCATGTAGTGCATCTGATGTAATTTACTTATTTTATCTCATTTGTAAT AATTAAGAAGTATATATCAGCGTTGCATTCAAATATGTTTTCTAATTTCA GGAAATACAAAAAAATGAAAAAAIAAAAAAIACTTAAAAAGACCTTGGAGAT TCTTTGACT	272

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID NO:
AtmiPEP447a1 AtmiPEP447a2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	AATTATAFCCAATGGTCAATGGCTCATCATTAGTCGGCACTGCTCTCCTTTTCTCA AAGTTTAAATTCGACAAATTTGGTAAATAATGATGAAAACCTCGAGTGGAACTGCTCT CTTTATGGAATCACGGAATGGACAATAATAATCAAAAATCAGAAAATCGAAAGCGA AAAGGGAGGAGAAAACCGCAGATTTGGAGGATTTGGGGACAGATTAGATACT GFTGAATGCCATCACCTAAATGCTAATCAGCCTAATTAATAGCGTCCATAATTTTC GAAAGACTTTAATGTTTAGGGTTAAGGATTTTCGAGCGGAAGCATGGAGAGA TGTGAAATGGATACTATAGGATTTGGTACAACACATACATAATGTTCTGCTTC TGCAAAACTAACATAATCAAGTTCAGAGAAAACCAAGTAAGTCGTTGAATATTTT AFTATCCATTCACCGCTTCTTCTTTGGATCAATGCTTGTGTTGCTTGACCACT TCTTCTTGCTTAAGAGGATGGACAATATAATAAAAACCTGGAGCCTCTTTTCT AATGAATGCTTATCATCGCGGAGTTGATCTGTTCAATTCACCTGCCAATGGGATG CTTTTTTAATAATACTTCACTGTTCAATTCAGATGCTTFAGAAGGTTGCGG AGTAGCTAGAGAATCTGTAATCTCAGTTCTCAATTCAGCTACTTGGTATC AGCTTCGTCATGTAATAACAACACATCTTAATAATAATAACTACTTTTTCAT CCATTAACCCCTTACAATGTCGAGTAAACGAAGCATCTGTCCCTGGTATT GTCTCGAGCTTGGTGTTTTTTTCTAGCCAACTCCAAGTTCTCGAGTTGATCA TTGTTTGTATCTTGAGACATTAATTTGGGGACGAGATGTTTGTGACTCCGAT ATAGAAGGGGCTTTATGGAAGAAAATGTAGTATTATAATATCGAGAGTG	277
AtmiPEP447b1 AtmiPEP447b2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	CTATAAATGCTGCTTATCATCGTGGAGTTGGTCTGTAAACATTTGAAAATTC TGAACAGTTTCACCTGCCATTTGGATGCTTTTGTTCATAATTCAGGTGCGTTAGA AGGTTTGCAGAGTAGCTAGAGAAATCTCGTATCTTCACATTTCTGCTACTTGGTA TCAGCTTCGTCACITTAATAACAACACATCTTAATAATAACAATACTACTTTTTTC ATCCATTAATCCCTTACAATGTCGAGTAAACGAAGCATCTGTCCCTGGTAT TGTCTTCGAGCTTGGTGTGTTTTTCTAGCCAGCCCCAAGTTCTCGAGTTGATC ATTGTTGTATCTTGACACATTAATTTGGGGACGAGATGTTTGTGACTCCGAT ATAGAAGGGGCTTTATGGAAGAAAATGTAGTATTATAATATGAGAAATG	278

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID
AtmiPEP447c	<i>Arabidopsis thaliana</i>	TAGTATAACCGCTGATGTACACACCTACCAAGCTTGATAACTCTTTTTCGGTGGTTT CTGTACTCGTTTCTGTGTTGTACAGATACTTCTTGTTCAAATTCAGATGCTTT AGAAGTTCGGAGTGGCTAGAGATCTGTTATCTGTATGACAGCTACTTG GTATCAGCTTCGTCATTTTATCAACACATTCCTTAATATACAATACTTCTTTTTC ATGCAATAAGCCCCTTACAATGTCGAGTAACAAGCATGTGTCGGCTAATA TTGCTTCGAGCTTGGTATTTTGTATTTCTGTATACGGTATTTGGGGACGACAT CTTTGTGACTCGATATAAGAAAGGGGTTTGTGGAGAATAATTGTAGTATTA TATATCAAGAATG	SEQ ID NO: 279

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID
DmmiPEP1 a DmmiPEP1 b	<i>Drosophila melanogaster</i>	TTGTGGAAACACATTCGACCCACTGAAAATAATGATATAAATTAATGAAAAGTG CATAAAATGGTGGACAGTGCATTAACACTGAGCAATGAAACACACAAGGCCCGC TCAGCAAAATGGCTAAATAAATTCACGATTCGCAATTCACCTGACACCGTTGAC GATTTCAATTACAAATTCGATTAATGTTTCGTTGCAGGGAATTTAAATGTTAAT TGCCAAGAATGTTCAACAAATTCATTTCCATTAATGTTCTTTTCATTTAA TTTTATGTTGATGAGCTGCACGAGAAATGAGTTGACTTTTATGTTGACGGC AGAGTCATGAATGTTCCGCAAGAATGATAATAAFAACTATCCCTCTTAGACA AATATAGATACAAATCTATCAGATTTCTAAAAGTAGAATAATCAATAATCAG AAAGCTAAAATAAATAGGCATATTTATATTTAATGCGGATTTTGAAGTT CAACGGGAGAAATGATCCCTTTTACCAGCCACAGCGCAATTTGCAACAGA AAGTGTAGCAGAAATCTCCCTCGAATATTTCCCTGCTCCAGGAGTCAATCCAT GTGGTTTCGAGGCACACATTTGACAAACTCATGCCCGCTATTTGTTGTAAA AACACAATCGCACACATGGCCGCAATTCGGCGACTTCCAGAGACGGGTACAC TTAAAGCGGCTGGGAAACGCCCTGCAATCTGCTGGTCCGGAACCTCCAGATTG CATCCATGTCCAGGGACCCATGCCACCATGTGACCATGTGCCCGCCCGACG CCTCGCAGCCACATCTGCCCATCGAGGGCACAACCTCAGCGTGGGTATTGC CGCTCCGGCTGCTTCAAGTAGGTAATAACCCGAGAAAGATTGAGGATGAAATGT ATGAGTATGAGAAATACTCGGGCGGAACATATGCTGCCGGCTTGACCTGAC CCTGCCCTCATGTGTGGTCTCCGATTTAATTTAGCCACCTATATAAACGGGT GTTTACACTGCAGCCAGAAACAGTCCGCGTCTTCAGTTCGGCCGCTCAACT CCTCGATCGATCGATCGCATCGTCTCGATCGAATAAGAGCTGGGCTTCTGCT CCGGAGCTACATCGCCGTACTTGTCCGACGAGTGTGGTATGAAAAGTCCGCT TAGTCCGGGATTCCTGCCAGATCTCTAAGGGATGAGCTGGCATCCCAAGGCTG GCCATGTGGCGGCAAGTATGCGCACAAAAGTCAAAAACAAAAGGCGCAAT TTTATTAGGGCAACCAACGACGAAACAAAACAAAAGCCAAACCGAAAAGCA	SEQ ID NO: 280

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID
		<p>GAAACAAAGCAGCAA AAAGTTTATGATTTTTTGTGCAGGCCGTGAAAGAT GC AAAACGAGAAAAAACAATGAAA AAAAACAATTA AAAA AAAAACA AAAA ATCCAAAACAGATACCGAGCTGTATCCGAAAACGAGTGGGAAAGGGGTTT CCCAGTCACATATAACACACTTCAGTGGCTTAAA AATTGCTTTATTGCAGT TGGACTATAAAAACGCCAGGCAGCAACCCGCCACAACA AAAGGACGAGC AGAAGTGGGCAATAA ACGAAAGCTCTTA ACGAAAACAGGAAAATTGG CATGCCACA AAAATAAGCATAAGGATTTGCCGCCACA AAGTAGAAGCAAA AAGGAA TTGCCCA AATGCAGCCACA AAAGACTGTGGCAAA TGTTTTGCAGCT TGCCCTTTTTCCCTGGCAATTACCCGICAGTGTTCATTATTCAGCAGATTA TATGGTTTTGCTTATTCGGGACCA CCAATCATCATCAATTAICATCAICTTC GGTAAGTTAGACAATCCCA TAAAAA AACTGTCCAAAGTGTAGTAGTCCACCAA AAGTTAGCCCGGTGTGGAAAATCCAAAACA AAGACCAATCCCATATTCAGCC TTTGAGAGTCCATGCTTCCCTTGGCAATCA ATAGTTATAATTCAAGCATAATGGAA TGTAAGAAGTATGGAGCGAAAATCTGGCGAGACATCGGAGTTGAAAACATAAA ACTGAAAATTGATTTGAAAACAGAAGTAGAACCCGTAATGAAATGAATGAAATA TTAAACCCGTTCTACAAATCCCTGAATAAAAATTATAAATTAATTATAGAGCGGG CTAAATTTACAATATATATTGATTTTTTTTTGAG</p>	

miPEP HsmiPEP155	Organismo <i>Homo sapiens</i>	Secuencia de pri-miR	SEQ ID SEQ ID NO: 357
(continuación)			
<p> GCCGAGCCCGGGCCAGCGCCGCCCTGCAGCCCTCGGGAAGGGAGCGGATAGC GGAGCCCGAGCGCCCGCAGAGCAAGCGGGGGAACCAAGGAGACCGCTCC TGGCAGTCAGATAAAGCTTGTCTGCATTTCAAGAACAACTACAGAGACCTT ACCGTACACCTTGGCTCTCCACCCAAATGGAGATGGCTCTAATGGTGGCACA AACAGGAAGGGAAAFCTGTGGTTAAATTCITTAATGCTCAATCCCTCTGAG TGCTGAAGGCTTGTGTAGGCTGTATGCTGTTAATGCTAATCGTGATAGGGG TTTTGGCTCCAACTGACTCCTACATAATTAGCAATTAACAGTGTATGATGCTG TTAAGCAATTCACATGGAACAAATTTGCTGCCGTGGGAGGATGACAAAGAA GCATGAGTCACCCGTGGATAAAGTAACTTAGACTTCAGGCTTATCAATTTTCAA TCTGTTAATCATAATCTGGTCACTGGGATGTTCAACCITTAACCTAAGTTTTGA AAGTAAAGGTTAATTAAGATTTATCAGTAGTATCTAAATGCAAAACATTTT CATTTAAATGTCAAGCCCATGTTTGTTTTTATCATTAAACAGAAAATATATTCA TGTCATCTTAATTGCAGGTTTGGCTTGTTCATTATAAAGTTCATATAAACACC TTTGATTCAACTGTTAGAAATGTGGGCTAAACACAAAATTTCTATATAATTTT GTAGTTAAAATTAGAAGGACTACTAACCTCCAGTTATATCATGGATGTCT GGCACAGTTTTTTTAAAAGATTTAGAAAACCTGGTACTTTCCCCAGGTAACGAT TTTCGTTCAGGCAACTTCAGTTTAAAATTAATACITTTTATTTGACTCTTAAA GGGAACTGAAAGGCTATGAAGCTGAAATTTTTTTTAAATGAAAATATTTTTAACA GTTAGCAGGGTAATAACATCTGACAGCTAATGAGATAATTTTCCATACAA GATAAAAGATTTTAAATCAAAAATTTTCATAATTTGAAAATGAAAGTCCCAAATCT AGGTTCAAGTTCAATAGCTTAGCCACATAATACGGTTGTGGGAGCAGAGAAAT CTACCTTTCCACTTCAAGCCGTGTTCTTCCCTCCAATATGGGGATAAATACTTTAC AAGGTTGTTGTGAGGCTTAGATGAGATAGAGAAATATTTCCATAAGATAATCA AGTGTACAAATTAATGTTAFAGTTAGATTAATCCAAGAACTAGTACCCCTACTT TATTAGAGAAAGAGAAAAGCTAATGATTTGATTTGCAGAAATATTTAAGGTTTG GATTTCTAAGCAGTTTTTCTAAATAACCAATCACTTACAAATATGTAACCAAAC GTAATTTGTTAGTATAATTTAATGTAACCTTGTTTTAAACAACACTTCTTCAACAT </p>			

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID
AtrmiPEP1 70	<i>Arabidopsis thaliana</i>	AFTCACTCCCTTCTTCTTAATCCTTACAGTTACAGACATTCCTCCTCACTT CCGTCTTGTTCTTTACAAAACAGATAACACTATGTTCCGAGAGATCCCT CTGATAATGGCCTGGTTCACACAGATTCCTTTTACTAACCTCACTGATGAG CCGTGTCAATATCTCAGTCTCTCTCG	SEQ ID NO: 409
AtrmiPEP396a	<i>Arabidopsis thaliana</i>	TCTCACAACCTTCAAACCTCCCTCTTCTCTATATAFTACGCTTTTGCCCTCACCTCC CTCCTCCACAATTAGGGTTTCGCTGCTCTACATGACCCCTCTCTGTATCTTC CACAGCTTCTTGAACCTGCAAAACTTCTTCAGATTTTTTTTTTCTTTTIGAT ATCTCTTACGCATAAATAGTGAATTTCTTCATATCTCTGCTCGATTGATTTG CCGTTCATAATAAGCTGTGGGAAGATACAGAC	SEQ ID NO: 410
AtrmiPEP399c	<i>Arabidopsis thaliana</i>	GAATAACCAACCAGCCTTCTCTCAAAGCAAAACCAAAAAGAAAAACCAACAT TGAAGAGGAAGTTACGATAAGCCGAGCAGTAAATAGGGCACTTTCTATTTGG CAGGGACTTGGCTATTTGTATCTTTTGTGTTCTTGACTATTGGCTATGTCACT TGCCAAAAGGAGAGTTGCCCTGTCACTGCTCCGCTTAAACACAGTCTATAAC CGGTTCGCTAATATCAATCCTTCTTTTGGACATGTCCAAAAGCCGAGATTGAT TGATAGAGAATTGGTCTCTCTGGCTACA AA ACTAGTGGGTTCTCTCGATTTA AGTTTTAATAGCATTCACCTTTGCACATTTGCATCTTTCACATCAAATTTCCATTT CATCAACCATCTAAACCTCTTTGTTAGCTTTGATATAAGCAACGATCTAAAGT CTAAAACCAATTAATCCTCTGAAA AAA AAGACAAATTCGATGGTCTATTAT GTTCTCCAAATGCAGAAATTTGATCGTCTGAATTAAGTAGATTTTTTCTAGA CTAAAGTGTAAAACCAAGACGGAATCTGCACTAACAAAGACACACCAATAGACT TTACAGAGAAAAGGTTACGAGTTTTGAAAATATTAACGGACCATAGTCAATCCG G	SEQ ID NO: 411

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de pri-miR	SEQ ID
MtmPEP169d	<i>Medicago truncatula</i>	TGGATAAGTTAATTTATGGTCAAAGAGTCTTTCATGGAGAGGTTGAAAGTGA GATGAAGCCAAGGATGACTTGCCGGTATAATAGTAAATTTGCCACAAATCTAG ATAGCTAATFAGCTATGTTGGATGGGCGGTGAGATTAACAAAATTACAGCAG CATTGGATTTTGGTGTGATGCTTTTAAAGTGTAGTTTTTATCAAAAATTACAGTGG TTCACTGTAATTAATGAGAATCTCACCGTCAATCTAAATATGCCATTTAGTTTCA TTTCCGGCAGGTCAATCCTTCGGCTATAAT	SEQ ID NO: 426

Tabla 4. Lista de microARN (miR)

miPEP	Organismo	Secuencia de miR	SEQ ID
AtmiPEP156a1 AtmiPEP156a2 AtmiPEP156a3	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ugacagaagagagugagcac	SEQ ID NO: 282
AtmiPEP156c1 AtmiPEP156c2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ugacagaagagagugagcac	SEQ ID NO: 283
AtmiPEP156e1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ugacagaagagagugagcac	SEQ ID NO: 284
AtmiPEP156f1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ugacagaagagagugagcac	SEQ ID NO: 285
AlmiPEP159a	<i>Arabidopsis lyrata</i>	uuuggauugaaggagcucua	SEQ ID NO: 286
AtmiPEP159a1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uuuggauugaaggagcucua	SEQ ID NO: 287
CrmiPEP159a	<i>Capsella rubella</i>	uuuggauugaaggagcucua	SEQ ID NO: 288
AtmiPEP159b1 AtmiPEP159b2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uuuggauugaaggagcucuu	SEQ ID NO: 289
AtmiPEP160a1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ugccuggcucccuguaugcca	SEQ ID NO: 290
AtmiPEP160b1 AtmiPEP160b2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ugccuggcucccuguaugcca	SEQ ID NO: 291
AtmiPEP161	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ucaaugcauugaagugacua	SEQ ID NO: 292
AtmiPEP162a1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ucgauaaaccucugcauccag	SEQ ID NO: 293
AtmiPEP162b1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ucgauaaaccucugcauccag	SEQ ID NO: 294
AtmiPEP163-1 AtmiPEP163-2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uugaagaggacuuggaacuucgau	SEQ ID NO: 295
AlmiPEP164a1 AlmiPEP164a2 AlmiPEP164a3	<i>Arabidopsis lyrata</i>	uggagaagcagggcacgugca	SEQ ID NO: 296
AtmiPEP164a1 AtmiPEP164a2 AtmiPEP164a3	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uggagaagcagggcacgugca	SEQ ID NO: 297
BrmiPEP164a1 BrmiPEP164a2 BrmiPEP164a3	<i>Brassica rapa</i>	uggagaagcagggcacgugca	SEQ ID NO: 298
CpmiPEP164a1 CpmiPEP164a2	<i>Carica papaya</i>	uggagaagcagggcacgugca	SEQ ID NO: 299
CrmiPEP164a1 CrmiPEP164a2 CrmiPEP164a3	<i>Capsella rubella</i>	uggagaagcagggcacgugca	SEQ ID NO: 300
GrmiPEP164a1 GrmiPEP164a2 GrmiPEP164a3	<i>Gossypium raimondii</i>	uggagaagcagggcacgugca	SEQ ID NO: 301
MtmiPEP164a1 MtmiPEP164a2	<i>Medicago truncatula</i>	uggagaagcagggcacgugca	SEQ ID NO: 302
OsmiPEP164a1 OsmiPEP164a2	<i>Oryza sativa</i>	uggagaagcagggcuacgugca	SEQ ID NO: 303
AlmiPEP165a	<i>Arabidopsis lyrata</i>	ucggaccaggcucauuccccc	SEQ ID NO: 304
AtmiPEP165a	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ucggaccaggcucauuccccc	SEQ ID NO: 305
BcmiPEP165a	<i>Brassica carinata</i>	ucggaccaggcucauuccccc	SEQ ID NO: 306
BjmiPEP165a	<i>Brassica juncea</i>	ucggaccaggcucauuccccc	SEQ ID NO: 307
BnmiPEP165a	<i>Brassica napus</i>	ucggaccaggcucauuccccc	SEQ ID NO: 308
BomiPEP165a	<i>Brassica oleracea</i>	ucggaccaggcucauuccccc	SEQ ID NO: 309
BrmiPEP165a	<i>Brassica rapa</i>	ucggaccaggcucauuccccc	SEQ ID NO: 310
AtmiPEP166a	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ucggaccaggcucauuccccc	SEQ ID NO: 311
AtmiPEP166b	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ucggaccaggcucauuccccc	SEQ ID NO: 312
AtmiPEP167a	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ugaagcugccagcaugaucua	SEQ ID NO: 313

ES 2 983 744 T3

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de miR	SEQ ID
AtmiPEP167b1 AtmiPEP167b2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ugaagcugccagcaugaucua	SEQ ID NO: 314
AtmiPEP169c1 AtmiPEP169c2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	cagccaaggagacuugccgg	SEQ ID NO: 315
AtmiPEP16911	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uagccaaggagacuugccug	SEQ ID NO: 316
AtmiPEP171a1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ugauugagccgcgccaauauc	SEQ ID NO: 317
AtmiPEP171b	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uugagccgugccaauaucacg	SEQ ID NO: 318
MtmiPEP171b1 MtmiPEP171b2	<i>Medicago truncatula</i>	ugauugagccgcucaauauc	SEQ ID NO: 319
ZmmiPEP171b	<i>Zea mays</i>	ggauugagccgcucaauauuc	SEQ ID NO: 320
AtmiPEP171c1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uugagccgugccaauaucacg	SEQ ID NO: 321
MtmiPEP171e	<i>Medicago truncatula</i>	agauugagccgcgccaauauuc	SEQ ID NO: 322
MtmiPEP171h	<i>Medicago truncatula</i>	cgagccgaaucaauaucacuc	SEQ ID NO: 323
AtmiPEP172a1 AtmiPEP172a3	<i>Arabidopsis thaliana</i>	agaauucugaugaugcugcau	SEQ ID NO: 324
AtmiPEP172b1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	gcagcaccuuuagauucac	SEQ ID NO: 325
AtmiPEP172cl	<i>Arabidopsis thaliana</i>	agaauucugaugaugcugcag	SEQ ID NO: 326
AtmiPEP172e1 AtmiPEP172e2 AtmiPEP172e3	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ggaauucugaugaugcugcau	SEQ ID NO: 327
AcmiPEP319a1 AcmiPEP319a2	<i>Arabidopsis cebennensis</i>	uggacugaaggagcucccu	SEQ ID NO: 328
AhmiPEP319a	<i>Arabidopsis halleri</i>	uggacugaaggagcucccu	SEQ ID NO: 329
AlmiPEP319a	<i>Arabidopsis lyrata</i>	uggacugaaggagcucccu	SEQ ID NO: 330
AtmiPEP319a1 AtmiPEP319a2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uggacugaaggagcucccu	SEQ ID NO: 331
BirmiPEP319a	<i>Brassica rapa</i>	uggacugaaggagcucccu	SEQ ID NO: 332
CpmiPEP319a	<i>Carica papaya</i>	uggacugaaggagcuccuu	SEQ ID NO: 333
CrmiPEP319a	<i>Capsella rubella</i>	uggacugaaggagcucc	SEQ ID NO: 334
EgmiPEP319a	<i>Eucalyptus grandis</i>	uggacugaaggagcucccu	SEQ ID NO: 335
GrmiPEP319a	<i>Gossypium raimondii</i>	uggacugaaggagcucccu	SEQ ID NO: 336
MtmiPEP319a	<i>Medicago truncatula</i>	uggacugaaggagcucccu	SEQ ID NO: 337
OsmiPEP319a	<i>Oryza sativa</i>	uggacugaaggagcucccu	SEQ ID NO: 338
PpmiPEP319a	<i>Physcomitrella patens</i>	cuuggacugaaggagcucc	SEQ ID NO: 339
ThmiPEP319a1 ThmiPEP319a2	<i>Thellungiella halophila</i>	uggacucaaggaagcucucu	SEQ ID NO: 340
AtmiPEP319b1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uggacugaaggagcucccu	SEQ ID NO: 341
AtmiPEP394a1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uuggcauucuguccaccucc	SEQ ID NO: 342
AtmiPEP395c1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	cugaaguguuugggggacuc	SEQ ID NO: 343
AtmiPEP395e1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	cugaaguguuugggggaacuc	SEQ ID NO: 344
AtmiPEP397b1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ucauugagugcaucguugaug	SEQ ID NO: 345
AtmiPEP398c1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uguguucucaggucacccug	SEQ ID NO: 346
AtmiPEP399b	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ugcaaaggagaguugccug	SEQ ID NO: 347
AtmiPEP399d1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ugcaaaggagauuugcccg	SEQ ID NO: 348
AtmiPEP403	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uuagauucacgcacaacucg	SEQ ID NO: 349
AtmiPEP447a1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uuggggacgagauguuuuguug	SEQ ID NO: 350
AtmiPEP447a2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uuggggacgagauguuuuguug	
AtmiPEP447b1	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uuggggacgagauguuuuguug	SEQ ID NO: 351
AtmiPEP447b2	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uuggggacgagauguuuuguug	
AtmiPEP447c	<i>Arabidopsis thaliana</i>	cccuuacaauugcaguaaa	SEQ ID NO: 352

ES 2 983 744 T3

(continuación)

miPEP	Organismo	Secuencia de miR	SEQ ID
DmmiPEP1a DmmiPEP1b	<i>Drosophila melanogaster</i>	uggaauguaaaagaaguauggag	SEQ ID NO: 353
DmmiPEP8	<i>Drosophila melanogaster</i>	uaauacugucagguaaagauguc	SEQ ID NO: 354
HsmiPEP155	<i>Homo sapiens</i>	uuuaaugcuaaucgugauagggg	SEQ ID NO: 358
AtmiPEP157c	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uugacagaagauagagagcac	SEQ ID NO: 412
AtmiPEP157d	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ugacagaagauagagagcac	SEQ ID NO: 413
AtmiPEP160c	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ugccuggcucccuguaugcca	SEQ ID NO: 414
AtmiPEP164b	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uggagaagcagggcacgugca	SEQ ID NO: 415
AtmiPEP166c	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ucggaccaggcucauucccc	SEQ ID NO: 416
AtmiPEP166d	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ucggaccaggcucauucccc	SEQ ID NO: 417
AtmiPEP169a	<i>Arabidopsis thaliana</i>	cagccaaggauagacuugccga	SEQ ID NO: 418
AtmiPEP169h	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uagccaaggauagacuugccug	SEQ ID NO: 419
AtmiPEP169n	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uagccaaggauagacuugccug	SEQ ID NO: 420
AtmiPEP170	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ugauugagccgugucauuuuc	SEQ ID NO: 421
AtmiPEP396a	<i>Arabidopsis thaliana</i>	uuccacagcuuucugaacug	SEQ ID NO: 422
AtmiPEP399c	<i>Arabidopsis thaliana</i>	ugccaaaggagaguugccug	SEQ ID NO: 423
AtmiPEP169d	<i>Medicago truncatula</i>	aagccaaggauagacuugccgg	SEQ ID NO: 427

Tabla 5. Lista de los pre-miR de control

Pre-miR	Organismo	Secuencia del pre-miR	SEQ ID NO:
Pre-miR169	<i>Medicago truncatula</i>	TTAGGGTTTTCAGCTCATGGTAATAAAAATGTCATCTAATGTCCTTGCATGT GGGAATGAGGTCATATATGCAGCCAAGGATGACTTGCCGGCGGAGCCCTCTT TCGATACITTTATGACATAAATAATCATATGTGGTAGCCAAGGTACTAAACT CACTTTGCACATAAACAAAATATTTTGCTTTAGTGCAAAACCTTAGTTAGGC GCTTCGCAACGGCTAGTCAAAATGTCCTAGTTCCAAATGIGATFGGTTGTCGG GCAAGTCGTCCTGGCTACGTAAGGGCTCCTTTTTCATGCTAGATTTTGTG ATGATTTGATATAGCCACACATAATTTGGAA	359
Pre-miR169a	<i>Medicago truncatula</i>	AAGAGGCAGAGAGAGATGATGCAGCCAAGGATGACTTGCCGGACAACATTG CCGAATGTTCAATGTGATTTCTGCCTCATTTGTGCCGGCAAGTTGTCCCTTGGCT ATGTTAGTCTCTCATCTTCT	360
Pre-miR171a MI 0001753	<i>Medicago truncatula</i>	TGAATTCCTCCCTCCGCTTTTGTGATGTTGGCTTGTCTCAATCAAATCAAAGTTC TTGAAAATTTGAGTTCITTTAGTCTGATGTGAGTGTGCAATAATCATAATTAAG CGATAAAGTTC	361
Pre-miR171h	<i>Medicago truncatula</i>	CCACAAAACATAAAGTCTAGTAGAAGCTTTAATCCCTTATTTATTATAATA ATAATAATAAATAATGGCTTCAGCTGCAAAAGTATACATGGCGTGATATTG ATCCGGCTCATCTATAATCTTCAAGTTCAAATCAATCCATATTCATAATTC AGACGAGCCGAAATCAATATCACCTCTTGTGCTTCATTTGCATATTAATTAAT ATACCTCATTTATAAGTTATAAGTTGGCCATAFATAATATTAGATTGATTCGCG AGAAGTAGACAGGAGTGGTGTGTTTCGCTCATCTTATTAATAATAATGAAT GAATGAATGACATTTGCTTACTTATAAGACGAGCCGGAATCAATATCACTCC AGTACACCTT	362
Pre-miR393a	<i>Medicago truncatula</i>	AACCTGCAACTTGAGGAGGCATCCAAAAGGGATCCCATTTGATCCCTATAAATAT TTCAACTTTAGTCACTTTAAATTTCTCTCATATAATAACTTTAATTTGGGATCAT GCCATCCCTTTGGATTTCTCCCTTTAGTAGCTAC	363
Pre-miR393b	<i>Medicago truncatula</i>	AGGCATCCAAAAGGGATCGCATTTGATCCCAAATCTAATTAAGTCCCTAGCTA CTTAATTAACAACTTAATTTCCCTTAATAATCTCATAAATAATTTGGGATCATGCT ATCCCTTTGGATTTCAT	364

(continuación)

Pre-miR	Organismo	Secuencia del pre-miR	SEQ ID
Pre-miR396a	<i>Medicago truncatula</i>	TGCCTTTCCACAGCCTTCTTGAACCTTCTTTCCGTAATCTFAAAATCTGTTTCAA GATTAAAAGTCTAGAGCTCAAGAAAGCTGTGGGAGATA	SEQ ID NO: 365
Pre-miR396b	<i>Medicago truncatula</i>	TATTCCTCCACAGCCTTCTTGAACCTGCATCCAAATTGAGTTCTTTTGGCATTG CCATGGCCATTGTTGGCGTTCATAAAGCTGTGGGAGATA	SEQ ID NO: 366

Tabla 6. Lista de los miR de control

miR	Organismo	Sequence du miR	SEQ ID
miR169	<i>Medicago truncatula</i>	CAGCCAAGGAUGACUUGCCGG	SEQ ID NO: 367
miR169a	<i>Medicago truncatula</i>	CAGCCAAGGAUGACUUGCCGA	SEQ ID NO: 368
miR171a	<i>Medicago truncatula</i>	UGAUUGAGUCGUGCCAAUAUC	SEQ ID NO: 369
miR171h	<i>Medicago truncatula</i>	GAGCCGAAUCAUAUCACUC	SEQ ID NO: 370
miR393a	<i>Medicago truncatula</i>	UCCAAAGGGAUCGCAUUGAUC	SEQ ID NO: 371
miR393b	<i>Medicago truncatula</i>	UCCAAAGGGAUCGCAUUGAUC	SEQ ID NO: 372
miR396a	<i>Medicago truncatula</i>	UCCACAGCUUUCUUGAACUU	SEQ ID NO: 373
miR396b	<i>Medicago truncatula</i>	UCCACAGCUUUCUUGAACUG	SEQ ID NO: 374

Tabla 7. Polimorfismo de la secuencia de ADN de diferentes regiones de pri-miR171b

	Tamaño	nº de SNP	nº de mutaciones	% de SNP	nº de haplotipos
pri-mir171b	1127	91	100	8,07	161
5' pri-miR171b	129	4	4	3,1	5
miPEP171b	62	2	2	3,22	3
Pre-miR171b	118	1	1	0,85	2
miR171b+miR171b*	42	0	0	0	1
3' pri-miR171b	259	39	42	15,06	89

Las figuras y los ejemplos siguientes ilustran mejor la invención, sin por ello limitar su ámbito.

Leyendas de las figuras

5 **FIGURA 1. Efectos de la sobreexpresión del Mtmir171b (miR171b identificado en *Medicago truncatula*) sobre la expresión de los genes *HAM1* y *HAM2* (A) o sobre el número de raíces laterales (B) en *M. truncatula*.**

10 (A) El eje de ordenadas indica la expresión relativa del Mtmir171b (columnas de la izquierda), de *HAM1* (columnas del centro) o de *HAM2* (columnas de la derecha) en una planta de control (columnas blancas) o en una planta en la que se expresa negativamente Mtmir171b (columnas negras). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 10). La sobreexpresión de Mtmir171b induce una disminución de la expresión de los genes *HAM1* y *HAM2*.

15 (B) El eje de ordenadas indica el número medio de raíces laterales observados en una planta de control (columna blanca) o en una planta en la que Mtmir171b se sobre expresa (columna negra). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 100). La sobreexpresión de Mtmir171b produce una reducción del número de raíces laterales.

FIGURA 2. Efectos de la sobreexpresión del Mtmipep171b1 sobre la expresión del Mtmir171b y de los genes *HAM1* y *HAM2* (A) o sobre el número de raíces laterales (B) en *M. truncatula*.

20 (A) El eje de ordenadas indica la expresión relativa del Mtmipep171b1 (gráfico de la izquierda), del miR171b (gráfico de la derecha, columnas de la izquierda), de *HAM1* (n.º de referencia MtG19-TC114268) (gráfico de la derecha, columnas del centro) o de *HAM2* (n.º de referencia MtG19-TC120850) (gráfico de la derecha, columnas de la derecha) en una planta de control (columnas blancas) o en una planta en la que se sobre expresa Mtmipep171b1 (columnas negras). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 10). La sobreexpresión del Mtmipep171b1 induce un aumento de la acumulación del Mtmir171b, así como una disminución de la expresión de los genes *HAM1* y *HAM2*.

25 (B) El eje de ordenadas indica el número medio de raíces laterales observados en una planta de control (columna blanca) o en una planta en la que Mtmipep171b1 se sobre expresa (columna negra). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 100). La sobreexpresión del Mtmipep171b1 produce una reducción del número de raíces laterales.

FIGURA 3. Efectos del Mtmipep171b1 sobre la expresión del Mtmir171b y de los genes *HAM1* y *HAM2* (A) o sobre el número de raíces laterales (B) en *M. truncatula*.

(A) El eje de ordenadas indica la expresión relativa del Mtmir171b (columnas de la izquierda), de *HAM1* (columnas del centro) o de *HAM2* (columnas de la derecha) en una planta de control (columnas blancas)

o en una planta tratada por riego durante 5 días y 1 vez por día con el MtmPEP171b1 a 0,01 μM (columnas gris claro), 0,1 μM (columnas gris oscuro) o 1 μM (columnas negras). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 10). La aplicación del MtmPEP171b1 a diferentes concentraciones induce un aumento de la acumulación del MtmR171b, así como una disminución de la expresión de los genes *HAM1* y *HAM2*.

(B) El eje de ordenadas indica el número medio de raíces laterales observado en una planta de control (columna blanca) o en una planta tratada por riego con el MtmPEP171b1 a 0,1 μM durante 5 días y 1 vez al día (columna negra). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 100). La aplicación del MtmPEP171b1 a 0,1 μM produce una reducción del número de raíces laterales.

(C) El eje de ordenadas indica la expresión relativa del MtmR171b (columnas de la izquierda), de *HAM1* (columnas del centro) o de *HAM2* (columnas de la derecha) en una planta de control (columnas blancas) o en una planta tratada por riego durante 5 días y 1 vez por día con el MtmPEP171b1 a 0,01 μM (columnas grises), 0,1 μM (columnas gris oscuro) o 1 μM (columnas negras) o con 0,01 μM de un péptido mixto (LIVSHLYSEKFDKMRKILRI, SEQ ID NO: 428) (columnas gris claro) cuya composición en aminoácidos es idéntica al miPEP171b aunque la secuencia es diferente. La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 10).

FIGURA 4. Efectos del MtmPEP171b1 sobre la expresión del pre-MtmR171b (A) y del MtmR171b (B) en *M. truncatula*.

El eje de ordenadas indica la expresión relativa de los precursores de diferentes formas del microARN en las plantas de control (columna de la izquierda) o de las plantas tratadas por riego durante 5 días y 1 vez al día con el MtmPEP171b1 a 0,01 μM , 0,1 μM o 1 μM (columnas de la derecha). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 200). La aplicación del MtmPEP171b1 a diferentes concentraciones produce un aumento de la acumulación del pre-MtmR171b (A) y del MtmR171b (B).

FIGURA 5. Efectos de la sobreexpresión del MtmPEP171b1 (A) y efectos del MtmPEP171b1 (B) sobre la expresión de diferentes precursores de miARN en *M. truncatula*.

El eje de ordenadas indica la relación de la expresión de los precursores de los microARN en plantas que sobreexpresan el MtmPEP171b1 sobre la expresión de estos mismos precursores de microARN en raíces de control (A), o la relación de la expresión de precursores de los microARN en plantas tratadas con el MtmPEP171b1 (0,1 μM) sobre la expresión de estos mismos precursores en raíces de control (B). Los diferentes precursores de los microARN ensayados se indican de izquierda a derecha en el eje de abscisas, a saber, pre-MtmR171b (SEQ ID NO: 246), pre-MtmR169 (SEQ ID NO: 359), pre-MtmR169a (SEQ ID NO: 360), pre-MtmR171a (SEQ ID NO: 361), pre-MtmR171h (SEQ ID NO: 362), pre-MtmR393a (SEQ ID NO: 363), pre-MtmR393b (SEQ ID NO: 364), pre-MtmR396a (SEQ ID NO: 365) y pre-MtmR396b (SEQ ID NO: 366). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 10). Se constata que el MtmPEP171b1 produce un efecto solo en la acumulación del MtmR171b y no sobre los otros miR.

FIGURA 6. Efectos de la traducción del MtmPEP171b1 sobre la expresión del MtmR171b puestos en evidencia en la planta modelo *Nicotiana benthamiana*.

El eje de ordenadas indica la expresión relativa de MtmR171b en plantas de tabaco transformadas para que expresen el pri-MtmR171b (columna blanca) o un pri-MtmR171b mutado en el que el codón ATG se ha sustituido por ATT (columna negra). El pri-MtmR171b mutado es por lo tanto incapaz de producir el MtmPEP171b1. La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 30). Se constata que la ausencia de la traducción del MtmPEP171b1 produce una fuerte disminución la acumulación del miR171b.

FIGURA 7. Efectos de la sobreexpresión del MtmPEP171b1 sobre la expresión del pre-MtmR171b puestos en evidencia en la planta modelo *Nicotiana benthamiana*.

El eje de ordenadas indica la expresión relativa del pre-MtmR171b en plantas de tabaco que se han transformado para que expresen el MtmR171b (columna de la izquierda), el MtmR171b y el MtmPEP171b1 (columna del centro), o el MtmR171b y una versión mutada del MtmORF171b en la que el codón de inicio ATG se ha sustituido por ATT (columna de la derecha). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 30). Se constata que la expresión del MtmPEP171b1 aumenta la expresión del MtmR171b y este efecto depende de la traducción de la MtmORF171b en MtmPEP171b1.

FIGURA 8. Efectos del MtmPEP171b1 sobre la expresión del pre-MtmR171b puestos en evidencia en la planta modelo *Nicotiana benthamiana*.

El eje de ordenadas indica la expresión relativa del MtmR171b en plantas de tabaco transformadas para que expresen el MtmR171b sobre las que se pulverizó 2 veces (0,1 μM) el MtmPEP171b1, 12 h y 30 min antes de la toma de muestras (columna de la derecha) o no (columna de la izquierda). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 6). El péptido MtmPEP171b1 utilizado por pulverización induce un aumento de la acumulación del MtmR171b.

FIGURA 9. Efectos del MtmPEP171b1 sobre la expresión del pri-miR171b (A), del pre-MtmR171b (B) y del MtmR171b (C) puestos en evidencia en la planta modelo *Nicotiana benthamiana*.

El eje de ordenadas indica la expresión relativa de precursores de diferentes formas de microARN en plantas de tabaco modificadas para que expresen el MtmR171b (columna de la izquierda) o modificadas para que expresen el MtmR171b y sobreexpresen el MtmPEP171b1 (columnas de la derecha, fig. 9A) o tratadas con 0,1 μ M de miPEP171b1 (Fig. 9B y C). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 30). La sobreexpresión del MtmPEP171b1 o la aplicación del miPEP171b1 aumenta la acumulación del pri-MtmR171b (A), del pre-MtmR171b (B) y del MtmR171b (C).

FIGURA 10. Localización del MtmPEP171b1 en las células de las hojas de tabaco que se han modificado para que expresen el MtmPEP171b1.

Las fotografías representan las células de las hojas de tabaco modificadas para que expresen la proteína GFP solo (cuadro de la derecha) o la proteína GFP fusionada con el MtmPEP171b1 (cuadro de la izquierda). Estas observaciones indican que el MtmPEP171b1 está localizado en pequeños cuerpos nucleares.

FIGURA 11. Efectos de la expresión del AtmiPEP165a (identificado en *Arabidopsis thaliana* sobre la expresión del AtmiR165a (A) y de la expresión de AtmiPEP319a2 (identificado en *Arabidopsis thaliana*) sobre el AtmiR319a (B), puesto en evidencia en la planta modelo de tabaco.

(A) El eje de ordenadas indica la expresión relativa del AtmiR165a en plantas de tabaco modificadas para que expresen el AtmiR165a (columna de la izquierda) o para que expresen el AtmiR165a y el AtmiPEP165a (columna de la derecha).

(B) El eje de ordenadas indica la expresión relativa del AtmiR319a en plantas de tabaco modificadas para que expresen el AtmiR319a (columna de la izquierda) o para que expresen el AtmiR319a y el AtmiPEP319a (columna de la derecha).

La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 30). En los dos casos, se constata que la expresión de la miORF, y por tanto la producción del miPEP, produce un aumento de la acumulación del pre-miR.

FIGURA 12. Efectos del tratamiento con el AtmiPEP165a sobre el crecimiento de las raíces de *Arabidopsis thaliana*.

La fotografía presenta dos plantas de la misma edad: una planta de control (planta de la izquierda) y una planta tratada con el AtmiPEP165a (planta de la derecha). El tratamiento con el AtmiPEP165a produce un fenotipo de crecimiento radicular muy acelerado en *Arabidopsis thaliana*. El gráfico muestra la expresión del pre-miR165 en respuesta al tratamiento con dosis crecientes de AtmiPEP165a.

FIGURA 13. Conservación de la secuencia del miPEP8 identificado en drosófila. Las secuencias del miPEP8 (SEQ ID NO: 104) se dedujeron a partir de las secuencias de la miORF8 (SEQ ID NO: 208) de 12 especies de drosófila diferentes y se alinearon. Un histograma representa la conservación de cada aminoácido entre las secuencias de la miORF8 en las 12 especies analizadas.

FIGURA 14. Evolución de la masa (kDa) y del punto isoeléctrico (pI) del miPEP8 en las especies de drosófila.

El eje de ordenadas de la izquierda indica el tamaño del miPEP8 (en kD). El eje de ordenadas de la derecha indica el punto isoeléctrico del miPEP. El eje de abscisas indica el origen del miPEP, es decir, las especies de drosófila. Se constata que a pesar de una modificación importante de su tamaño (más de un factor 3), la carga de los miPEP se mantiene muy básica (>9,8) en las 12 especies estudiadas.

FIGURA 15. Efecto de la adición de secuencias sobre la función del miPEP.

Las hojas de tabaco se transformaron para que sobre expresaran el miPEP171b. Estos gráficos muestran que la adición de secuencias (marcador His, HA o GFP) no altera la función del miPEP. El eje de ordenadas indica la expresión relativa del pre-MtmR171b en plantas de tabaco que se han transformado para que expresen el MtmR171b (columna de la izquierda), el MtmR171b y el MtmPEP171b1 con o sin la adición de marcadores proteicos (columnas de la derecha). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 6). Se constata que la expresión del MtmPEP171b1 aumenta la expresión del MtmR171b y este efecto es independiente de la presencia de marcadores.

FIGURA 16. Expresión del MtmPEP171b1 en el sistema radicular de *Medicago truncatula*.

Las raíces de *Medicago truncatula* se transformaron para que expresaran fusiones entre la proteína GUS (en azul) y el promotor del miR17b (A, E), el ATG del miPEP171b (B, F), el miPEP171b completo (C, G) o bien el ATG2 (segundo ATG que se encuentra en el precursor, después del miPEP) (D, H). La expresión de miR en las puntas de las raíces (A) y en las raíces laterales (E) es claramente visible. Las fusiones transcripcionales (B, F) y traduccionales (C, G) muestran una expresión del miPEP171b en los mismos tejidos, aunque el ATG siguiente no está activo (D, H).

FIGURA 17. Expresión de DmPEP8 en células de *Drosophila melanogaster* Se transfectaron células de *Drosophila melanogaster* para sobreexpresar DmPEP8 (OE miPEP8) o bien miPEP8 cuyos codones

de inicio de la traducción estaban mutados (OE miPEP8 mut). El eje de ordenadas indica la expresión relativa del pre-miR8. La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de experimentos independientes = 6). Se constata que la expresión del DmmiPEP8 aumenta la expresión del DmmiR8 y este efecto está unido a la traducción del ARNm.

5 **FIGURA 18. Impacto del DmmiPEP8 sobre la acumulación del DmmiR8 en las células de *D. melanogaster***

Las células de *Drosophila melanogaster* se transfectaron para que sobreexpresaran el DmmiR8 natural (OE miR8) o bien el DmmiR8 en el que los codones de inicio de la traducción estaban mutados (OE miR8 miPEP8 mut). El eje de ordenadas indica la expresión relativa del Pre-miR8. La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de experimentos independientes = 2). Se constata que la presencia del DmmiPEP8 aumenta la expresión del DmmiR8.

10 **FIGURA 19. Impacto del HsmiPEP155 sobre la acumulación del HsmiR155 en las células de *Homo sapiens***

Las células HeLa de *Homo sapiens* se transfectaron para que sobre expresaran el HsmiPEP155 (OE miPEP155). El eje de ordenadas indica la expresión relativa del pre-miR155. La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de experimentos independientes = 2). Se constata que la expresión del HsmiPEP155 aumenta la expresión del HsmiR155.

15 **FIGURA 20. Efectos de la traducción del MtmPEP171b1 sobre la expresión del MtmR171b puestos en evidencia en la planta modelo *Nicotiana benthamiana*.**

El eje de ordenadas indica la expresión relativa del MtmR171b en plantas de tabaco que se han transformado para que expresen el pri-MtmR171b (columna de la izquierda), un pri-miR171b en el que la miORF171b se ha eliminado (columna del centro) o un pri-miR171b mutado en el que el codón ATG se ha sustituido por ATT (columna de la derecha). El pri-miR171b mutado es por lo tanto incapaz de producir el miPEP171b1. La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 30). Se constata que la ausencia de la traducción del miPEP171b1 produce una fuerte disminución la acumulación del miR171b.

20 **FIGURA 21. Efectos de la sobreexpresión del MtmPEP171b1 sobre la expresión del MtmR171b puestos en evidencia en la planta modelo *Nicotiana benthamiana*.**

El eje de ordenadas indica la expresión relativa del MtmR171b en plantas de tabaco que se han transformado con un vector que permite la expresión del miPEP171b y con un segundo vector vacío (columna blanca), que sea un vector que permita la expresión del mtmiPEP171b (columna negra de la izquierda), que sea un vector en el que el codón de la ORF que codifica el mtmiPEP171b se ha sustituido por ATT (columna negra del centro), que sea un vector en el que la secuencia de nucleótidos de la ORF se ha mutado sin modificar la secuencia de aminoácidos del péptido traducido (miPEP codificado por una ORF degenerada) (columna negra de la derecha). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 30). Se constata que la expresión del MtmPEP171b1 aumenta la expresión del MtmR171b y este efecto depende de la traducción de la MtmORF171b en MtmPEP171b1.

25 **FIGURA 22. Efectos del AtmiPEP165a sobre la acumulación del AtmiR165a y de sus genes diana (*PHAVOLUTA*: PHV, *PHABOLUSA*: PHB y *REVOLUTA*: REV).**

El eje de ordenadas indica la expresión relativa de AtmiR165a, PHV, PHB y REV en raíces de *Arabidopsis thaliana* tratadas con agua (control) o con diferentes concentraciones de AtmiPEP165a (0,01 μ M, 0,1 μ M, 1 μ M o 10 μ M). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 10).

El tratamiento de las plantas con concentraciones más y más importantes de AtmiPEP165a pone en evidencia un efecto dependiente de la dosis de la acumulación del AtmiR165a y de la regulación negativa de sus genes diana en función de la cantidad de AtmiPEP165a.

30 **FIGURA 23. Efectos de un tratamiento con el AtmiPEP164a sobre la expresión del AtmiR164a en *A. thaliana*.**

Las fotografías representan los resultados de un análisis mediante transferencia de Northern de la acumulación del AtmiR164a en las raíces tratadas con agua (control, fotografía de la izquierda) o con 0,1 μ M de un péptido sintético, que tiene una secuencia idéntica a la del AtmiPEP164a, disuelto en agua (0,1 μ M de miPEP164a). El ARN U6 se utiliza como control de carga que permite cuantificar la cantidad de AtmiR164a.

Este experimento se repitió 4 veces de manera independiente y dio resultados similares.

El tratamiento de brotes de *A. thaliana* con 0,1 μ M de miPEP164a produce un aumento de la acumulación de miR164a.

35 **FIGURA 24. Efectos del tratamiento con el AtmiPEP164a sobre el crecimiento de *Arabidopsis thaliana*.**

Las fotografías presentan dos plantas (vistas desde arriba y de perfil) después de 3 semanas de crecimiento: una planta de control regada con agua (A) y una planta regada con una composición de 0,1 μ M de péptido

sintético correspondiente al AtmiPEP164a (B). El riego de las plantas de *Arabidopsis thaliana* con AtmiPEP164a aumenta significativamente el crecimiento de la planta.

FIGURA 25. Efectos de un tratamiento con el AtmiPEP165a sobre la expresión del AtmiR165a en *A. thaliana*.

5 Las fotografías representan los resultados de un análisis mediante transferencia de Northern de la acumulación del AtmiR165a en las raíces tratadas con agua (control, fotografía de la izquierda) o con 0,1 μ M de un péptido sintético, que tiene una secuencia idéntica a la del AtmiPEP165a, disuelto en agua (0,1 μ M de miPEP165a). El ARN U6 se utiliza como control de carga que permite cuantificar la cantidad de AtmiR165a.

10 Este experimento se repitió 4 veces de manera independiente y dio resultados similares. El tratamiento de brotes de *A. thaliana* con 0,1 μ M de miPEP165a produce un aumento de la acumulación de miR165a.

FIGURA 26. Efectos de la sobreexpresión del AtmiPEP319a1 sobre la expresión del AtmiR319a en *A. thaliana*.

15 El eje de ordenadas indica la expresión relativa del AtmiR319a en una planta de control (columna de la izquierda) o en una planta en la que se sobreexpresa AtmiPEP319a1 (columna de la derecha). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 10). La sobreexpresión del AtmiPEP319a1 induce un aumento de la acumulación del AtmiR319a.

FIGURA 27. Efectos del tratamiento con el AtmiPEP319a sobre el crecimiento de *Arabidopsis thaliana*.

20 Las fotografías presentan dos plantas (vistas desde arriba y de perfil) después de 3 semanas de crecimiento: una planta de control regada con agua (A) y una planta regada con una composición de 0,1 μ M de péptido sintético correspondiente al AtmiPEP319a1 (B). El riego de las plantas de *Arabidopsis thaliana* con AtmiPEP319a1 aumenta significativamente el crecimiento de la planta.

FIGURA 28. Inmunolocalización.

25 Las raíces de *Medicago truncatula* se transformaron para que expresaran fusiones entre la proteína GUS (en azul) y el ATG del miPEP171b (Pro_{miR171b}-ATG1:GUS) o bien el ATG2 (segundo ATG que se encuentra en el precursor, después del miPEP) (Pro_{miR171b}-ATG2:GUS). También se realizó un marcado con un anticuerpo anti-miPEP171b (miPEP171b). La inmunolocalización del miPEP171b en las raíces de *M. truncatula* revelan la presencia del miPEP171b en los sitios de inicio de las raíces laterales, mostrando una co-localización entre el microARN y el miPEP correspondiente.

FIGURA 29. Efectos de la sobreexpresión del AtmiPEP160b1 sobre la expresión del AtmiR160b en *A. thaliana*.

35 El eje de ordenadas indica la expresión relativa del AtmiR160b en una planta de control (barra de la izquierda) o en una planta en la que se sobreexpresa AtmiPEP160b1 (barra de la derecha). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 10). La sobreexpresión del AtmiPEP160b1 produce un aumento de la expresión relativa del AtmiR160b.

FIGURA 30. Efectos del AtmiPEP164a1 sobre la expresión del pri-AtmiR164a.

40 El eje de ordenadas indica la expresión relativa del AtmiR164a en una planta de control (barra de la izquierda) o en una planta tratada por riego 1 vez al día con el AtmiPEP164a1 a 0,1 μ M (barra de la derecha). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 10). La adición de AtmiPEP164a1 produce un aumento de la expresión relativa del AtmiR164a.

FIGURA 31. Efectos de la sobreexpresión del AtmiPEP319a1 sobre la expresión del AtmiR319a en *A. thaliana*.

45 El eje de ordenadas indica la expresión relativa del AtmiR319a en una planta de control (barra de la izquierda) o en una planta en la que se sobreexpresa AtmiPEP319a1 (barra de la derecha). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 10). La sobreexpresión del AtmiPEP319a1 produce un aumento de la expresión relativa del AtmiR319a.

FIGURA 32. Efectos de la sobreexpresión del MtmPEP169d sobre la expresión del MtmR169d en *M. truncatula*.

50 El eje de ordenadas indica la expresión relativa del MtmR169d en una planta de control (barra de la izquierda) o en una planta tratada por riego 1 vez al día con el MtmPEP169d a 0,1 μ M (barra de la derecha). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 10). La adición de MtmPEP169d produce un aumento de la expresión relativa del MtmR169d.

FIGURA 33. Efectos de la sobreexpresión del MtmPEP171e sobre la expresión del MtmR171e en *M. truncatula*.

55 El eje de ordenadas indica la expresión relativa del MtmR171e en una planta de control (barra de la izquierda) o en una planta en la que se sobreexpresa MtmPEP171e (barra de la derecha). La barra de error

se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 10).
La sobreexpresión del MtmPEP171e produce un aumento de la expresión relativa del MtmR171e.

FIGURA 34. Localización del MtmPEP171b1 en una planta natural de *M. truncatula*.

A través de inmunotransferencia, se analizaron diferentes cantidades de péptidos sintéticos MtmPEP171b1 (1, 0,5, o 0,1 nmol) y un extracto total de raíces de *M. truncatula*, con un anticuerpo específico del MtmPEP171b1.

El MtmPEP171b1 se produce de manera natural en las raíces de *M. truncatula*.

FIGURA 35. Presencia del AtmiPEP165a en una planta natural de *A. thaliana*.

La fotografía superior corresponde a un análisis por transferencia de Western de la cantidad de AtmiPEP165a en una planta joven natural de *A. thaliana* Col-0 (izquierda) y en una planta joven de *A. thaliana* que sobreexpresa AtmiPEP165a (derecha).

La fotografía de abajo corresponde al análisis por transferencia de western de la cantidad de una proteína de control, la tubulina, en una planta joven natural de *A. thaliana* Col-0 (izquierda) y en una planta joven de *A. thaliana* que sobreexpresa AtmiPEP165a (derecha).

El AtmiPEP165a se produce de manera natural en *A. thaliana* y está presente en mayor cantidad en las plantas que sobreexpresan AtmiPEP165a.

FIGURA 36. Modo de acción del AtmiPEP165a en *A. thaliana*.

(A) El eje de ordenadas indica la expresión relativa del miR165a en raíces de control (barra de la izquierda) o tratadas por riego 1 vez al día con el AtmiPEP165a a 10 µM (barra de la derecha). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 10).

La adición de AtmiPEP165a produce un aumento de la expresión relativa del AtmiR165a.

(B) El eje de ordenadas indica la expresión relativa del pri-miR165a, en presencia de cordicepina (inhibidor de la síntesis de ARN), en las raíces de control (curva gris) o tratadas por riego 1 vez al día con el AtmiPEP165a a 10 µM (curva negra). El eje de abscisas indica la duración del tratamiento con cordicepina.

La adición de AtmiPEP165a no produce una mayor estabilidad del pri-miR165a.

(C) El eje de ordenadas indica la expresión relativa del pri-miR165a, en las plantas naturales (Col-0) o mutadas con un alelo débil de la segunda subunidad grande de la ARN polimerasa II (*nrb2-3*). El eje de abscisas indica si las plantas se han regado con agua o con el AtmiPEP165a a 10 µM.

Las plantas mutadas, a diferencia de las plantas naturales, no son capaces de acumular el AtmiR165a en respuesta al AtmiPEP165a.

FIGURA 37. Efectos del pri-miR171b sobre el número de raíces laterales en *M. truncatula*.

El eje de ordenadas indica el número medio de raíces laterales observadas en una planta de control (barra blanca) o en una planta en la que se sobreexpresa el pri-miR171b (barra negra). La barra de error se corresponde con el error típico de la media (número de individuos = 100).

La sobreexpresión del pri-miR171b produce una reducción del número de raíces laterales.

FIGURA 38. Posibilidad de traducción del DmmiPEP8 en las células de *Drosophila melanogaster*.

Las células de *Drosophila melanogaster* se transfetaron para que sobre expresaran el DmmiPEP8 (miPEP8::GF) o bien el DmmiPEP8 mt (en el que los codones de inicio de la traducción estaban mutados(miPEP8 mt::GFP)). Como control de la transfección, se cotransfectó un plásmido que producía la proteína moesina-RFP (imágenes de abajo) con los plásmidos codificantes de los DmmiPEP8 (imagen de la izquierda) y DmmiPEP 8 mt (imagen de la derecha). Se constata que los codones de inicio presentes en la secuencia de DmmiPEP8 son funcionales ya que permiten la síntesis de la GFP (imagen de arriba a la izquierda) mientras que las construcciones mutadas en los ATG no producen casi nada de GFP (imagen de arriba a la derecha).

Estos resultados sugieren por tanto que la ORF del miPEP es funcional.

Ejemplos

A: Análisis de los miPEP en las plantas

Ejemplo 1 - Caracterización en la planta modelo *Medicago truncatula*

Ejemplo 1A - MtmPEP171b1

a) Identificación y caracterización del MtmPEP171b1 (miPEP171b1 identificado en *Medicago truncatula*)

El microARN MtmR171b se expresa en la región meristemática de las raíces. La sobreexpresión de este microARN conduce principalmente a una reducción de la expresión de los genes *HAM1* (n.º de referencia MtGI9-TC114268) y *HAM2* (n.º de referencia MtGI9-TC120850) (Figura 1A), así como una reducción del número de raíces laterales (Figura 1B). La sobreexpresión del pri-miR171b también produce una reducción del

número de raíces laterales (Figura 37).

La secuencia de la transcripción primaria del MtmiR171b se determinó utilizando la técnica RACE-PCR. El análisis de la secuencia de la transcripción primaria ha permitido identificar la presencia de varias pequeñas fases de lectura abierta (ORF) completamente inesperadas. Estas ORF se han denominado miORF por "ORF de *microARN*". Estas miORF codifican potencialmente péptidos cortos, de aproximadamente 4 a 100 aminoácidos. No se ha encontrado ninguna homología significativa respecto a estas miORF en las bases de datos.

La sobreexpresión de la primera miORF, llamada MtmiORF171b, da lugar a un aumento de la acumulación del MtmiR171b y una reducción de la expresión de los genes *HAM1* y *HAM2* (ver Figura 2A), así como una reducción del número de raíces laterales (Figura 2B), como la que se había observado durante la sobreexpresión del MtmiR171b.

Para determinar si la MtmiORF171b da lugar a la producción real de un péptido y si la función de regulación observada anteriormente se lleva a cabo por dicho péptido, se aplicó un péptido sintético, en el que la secuencia era idéntica a la codificada potencialmente por la MtmiORF171b, se aplicó en las raíces del *Medicago truncatula*. La aplicación de este péptido produce el fenotipo ya observado anteriormente durante la sobreexpresión del MtmiORF171b, es decir, que produce un aumento de la acumulación del MtmiR171b y una reducción de la expresión de los genes *HAM1* y *HAM2* (véase la Figura 3A), así como una reducción del número de raíces laterales (Figura 3B).

Los resultados de estos experimentos demuestran que la MtmiORF171b codifica un péptido capaz de modular la acumulación del MtmiR171b y la expresión de genes diana del MtmiR171b: *HAM1* y *HAM2*. Dicho péptido se denominó MtmiPEP171b1 ("miPEP" correspondiente a un *PÉPTIDO codificado por un microARN*).

Por otra parte, el MtPEP171b1 produce un aumento de la acumulación del MtmiR171b (Figura 4A) y del pre-MtmiR171b (Figura 4B).

b) Especificidad del miPEP171b1

Se determinó y comparó la expresión de diferentes microARN de *Medicago truncatula* (MtmiR171b SEQ ID NO: 319, MtmiR169 (SEQ ID NO: 367, MtmiR169a (SEQ ID NO: 368, MtmiR171a (SEQ ID NO: 369, MtmiR171h (SEQ ID NO: 370, MtmiR393a (SEQ ID NO: 371, MtmiR393b (SEQ ID NO: 372, MtmiR396a (SEQ ID NO: 373 y MtmiR396b (SEQ ID NO: 374) entre plantas de control y plantas en las que se sobre expresa la MtmiORF171b que codifica el MtmiPEP171b1 (Figura 5A), o entre plantas de control y plantas cultivadas en un medio de cultivo que contenía el MtmiPEP171b1 (Figura 5B).

Los resultados obtenidos indican que el MtmiPEP171b1 solo produce un aumento de la acumulación del MtmiR171b y no en otros miR, lo que indica que un miPEP solo tiene efecto sobre el microARN del que procede.

c) Localización del miPEP171b1

Por otra parte, la inmunolocalización del miPEP171b1 en las raíces de *M. truncatula* revelan la presencia del miPEP171b1 en los sitios de inicio de las raíces laterales, mostrando una co-localización entre el microARN y el miPEP correspondiente (Figuras 28 y 34).

Ejemplo 1B - MtmiPEP169d

En referencia al MtmiPEP169d, se ha demostrado *in vivo* en *M. truncatula* que la adición de MtmiPEP169d produce una acumulación del MtmiR169d (Figura 32).

Ejemplo 1C - MtmiPEP171e

En referencia al MtmiPEP171e, se ha demostrado *in vivo* en *M. truncatula* que la sobreexpresión de este miPEP produce una acumulación del MtmiR171e (Figura 33).

Ejemplo 2 - Caracterización en la planta modelo del tabaco

a) Conservación del mecanismo en el tabaco

Para determinar si el mecanismo de regulación de los microARN se conserva en otras especies de plantas, se ensayó la regulación del MtmiR171b por el MtmiPEP171b1 en un modelo celular diferente. Para esto, se introdujeron el MtmiR171b y el MtmiPEP171b1 en las hojas de tabaco.

La acumulación del MtmiR171b se midió en hojas de tabaco transformadas para que expresen el MtmiR171b de *Medicago truncatula* a partir del pri-miR natural capaz de producir el MtmiPEP171b1 o a partir de una versión mutada del pri-miR incapaz de producir el MtmiPEP171b1 (en la que el codón de inicio ATG de la MtmiORF171b se ha sustituido por ATT) (Figura 6 y Figura 20). La ausencia de traducción del MtmiPEP171b1 da lugar a una

fuerte disminución de la acumulación del Mtmir171b.

La acumulación del pre-Mtmir171b se ha medido en las hojas de tabaco transformadas para que expresen el Mtmir171b de *Medicago truncatula* solo (control), o para que expresen además MtmirORF171b natural de *Medicago truncatula* (35SmiPEP171b1 ATG), o una versión mutada de MtmirORF171b en la que el codón de inicio ATG se ha reemplazado por ATT (35SmiPEP171b1 ATT) (Figura 7 y Figura 21). La expresión de MtmirORF171b produce un aumento de la acumulación del pre-mir171b, y esta acumulación del pre-mir171b depende de la traducción de la MtmirORF171b en micropéptido.

Del mismo modo, en las hojas de tabaco transformadas para que expresen el Mtmir171b de *Medicago truncatula*, tratadas o no por pulverización con el MtmirPEP171b1 (0,1 µM) una primera vez 12 h antes de la toma de muestras y después una segunda vez 30 minutos antes de la toma de muestras, se ha observado que el MtmirPEP171b1 puede utilizarse directamente en forma de péptido por medio de pulverizaciones foliares (Figura 8).

Por otra parte, se ha observado en el tabaco (como en *Medicago truncatula*) que el MtmirPEP171b1 produce un aumento de la acumulación del mtmir171b (Figura 9A), y del pre-Mtmir171b (Figura 9B), pero disminuye la acumulación del pri-Mtmir171b (Figura 9C).

El conjunto de estos resultados indica que el mecanismo de regulación de los microARN y de sus genes diana bajo el control de los miPEP está conservado entre especies.

b) Localización intracelular del MtmirPEP171b1

Las hojas de tabaco se transformaron para que sobre expresaran el MtmirPEP171b1 de *Medicago truncatula* fusionado con una proteína fluorescente (GFP) (Figura 10). Los resultados obtenidos indican que el miPEP está localizado en pequeños cuerpos nucleares.

c) Identificación de los miPEP a partir de bases de datos

A partir de las bases de datos genómicas de plantas, se ha investigado la presencia de fases de lectura abierta en el seno de las transcripciones primarias de 70 miR, los inventores han identificado 101 miORF susceptibles de codificar un miPEP.

A día de hoy, los AtmiPEP165a y AtmiPEP319a2, identificados en *Arabidopsis thaliana*, ya se han caracterizado. Los experimentos realizados en la planta modelo de tabaco han permitido demostrar que la sobreexpresión de AtmiORF165a o de AtmiORF319a produce respectivamente un aumento de la acumulación de AtmiR165a o del AtmiR319a (Figura 11).

El miR165a regula factores de transcripción como *Revoluta*, *Phavoluta* y *Phabulosa*. El miR319 regula genes de la familia TCP.

Ejemplo 3 - Caracterización en la planta modelo *Arabidopsis thaliana*

Ejemplo 3A - AtmiPEP165a

En referencia al AtmiPEP165a, se ha demostrado *in vivo* en *Arabidopsis thaliana* que el tratamiento con el AtmiPEP165a produce un fenotipo de crecimiento radicular muy acelerado (Figura 12).

Por otra parte, el tratamiento de las plantas con concentraciones más y más importantes de miPEP165a indica un efecto dependiente de la dosis de la acumulación del miR165a y de la regulación negativa de sus genes diana (PHAVOLUTA: *PHV*, PHABOLUSA: *PHB* y REVOLUTA: *REV*) en función de la cantidad de miPEP165A (véase la Figura 22).

Ejemplo 3B - AtmiPEP164a

En referencia al AtmiPEP164a, éste se sintetizó y utilizó para investigar un aumento de la acumulación de miR164a en las raíces de *A. thaliana* tratadas con el péptido sintético.

Los análisis por transferencia de Northern indican que el tratamiento de la planta con el péptido miPEP164a produce un aumento de la acumulación del miR164a (Figura 23).

El mismo tipo de resultados se obtuvo por qRT-PCR (Figura 30).

Igualmente se ha demostrado *in vivo* en *Arabidopsis thaliana* que el tratamiento de la planta con el AtmiPEP164a aumenta significativamente el crecimiento de la planta (Figura 24).

Ejemplo 3C - AtmiPEP165a

En referencia al AtmiPEP165a, éste se sintetizó y utilizó para investigar un aumento de la acumulación de

miR165a en las raíces de *A. thaliana* tratadas con el péptido sintético.

Los análisis por transferencia de Northern indican que el tratamiento de la planta con el péptido miPEP165a produce un aumento de la acumulación del miR165a (Figura 25).

5 Por otra parte, para determinar el modo de acción de los miPEP con respecto a la acumulación de sus propios miR, la expresión del pri-miR165a se ha analizado en plantas naturales y en plantas transformadas para que sobreexpresen el miPEP165a (Figura 35).

La expresión del pri-miR165a está favorecida en las plantas que sobre expresan el miPEP165a (Figura 36A).

10 En presencia de cordicepina, un inhibidor de la síntesis de ARN, la cantidad de pri-miR165a es idéntica en las plantas naturales y en las plantas transformadas (Figura 36B), lo que indica que el miPEP165a no actúa como un estabilizador del ARN, sino más bien como un activador transcripcional del pri-miR165a.

15 Además, la expresión del pri-miR165a se analizó en plantas naturales (Col-0) y en plantas mutadas portadoras de un alelo débil de la segunda subunidad grande de la ARN polimerasa II (plantas *nrb2-3*). Los resultados obtenidos indican que las plantas mutadas no presentan un aumento de la acumulación del pri-miR165 en respuesta al miPEP165a, a diferencia de las plantas naturales. Esto parece indicar que el miPEP actúa como un regulador transcripcional.

Ejemplo 3D - AtmiPEP319a1

En referencia al AtmiPEP319a1, éste también se sintetizó y se utilizó para investigar un aumento de la acumulación de miR319a en las raíces de *A. thaliana* tratadas con el péptido sintético.

20 Los análisis por qRT-PCR indican que la sobreexpresión del AtmiPEP319a1 produce un aumento de la acumulación del miR319a (Figuras 26 y 31).

Igualmente se ha demostrado *in vivo* en *Arabidopsis thaliana* que el tratamiento de la planta con el AtmiPEP319a1 aumenta significativamente el crecimiento de la planta (Figura 27).

Ejemplo 3E - AtmiPEP160b1

25 En referencia al AtmiPEP160b1, se ha demostrado *in vivo* en *A. thaliana* que la sobreexpresión de este miPEP produce una acumulación del AtmiR160b (Figura 29).

Materiales y procedimientos

Material biológico

30 La superficie de granos de *M. truncatula* se esterilizó y se dejaron germinar sobre placas de agar durante 5 días a 4 °C en oscuridad. A continuación, los brotes se cultivaron en placas cuadradas de 12 cm llenadas de medio Fahraeus sin nitrógeno y que contenían fosfato 7,5 µM (Lauresergues y col., Plant J., 72(3):512-22, 2012). Se hizo el recuento de las raíces laterales cada día. En los tiestos, las plantas se regaron cada dos días con medio Long Ashton modificado que contenía poco fósforo (Balzergue y col., Journal of experimental botany, (62):1049-1060, 2011).

35 Los péptidos se sintetizaron en Eurogentec o Smartox-Biotech. El MtmPEP171b1 se dejó en suspensión en una solución de agua, un 40% de acetonitrilo, un 50% de ácido acético, un 10% (v/v/v), y otros péptidos se dejaron en suspensión en agua.

El riego de las hojas por pulverización con los péptidos se realizó utilizando soluciones de péptidos a diferentes concentraciones (0,01, 0,1, 1 µM), una primera vez 12 h antes de la toma de muestras y después una segunda vez 30 min antes de la toma de muestras.

40 Transcripción inversa de los microARN

El ARN se extrajo utilizando el reactivo Tri-Reagent (MRC) según las instrucciones del fabricante, a excepción de la precipitación del ARN que se llevó a cabo con 3 volúmenes de etanol. La transcripción inversa del ARN se llevó a cabo utilizando el cebador específico RTprimer171b en tallo lazo en combinación con hexámeros para efectuar la transcripción inversa del ARN de alto peso molecular.

45 En resumen, se añadió 1 µg de ARN al cebador en tallo lazo MIR171b (0,2 µM), el hexámero (500 ng), el tampón RT (1X), la enzima transcriptasa inversa SuperScript (SSIII) (una unidad), los dNTP (0,2 mM cada uno), el DDT (0,8 mM), en una mezcla de reacción final de 25 µl. Para efectuar la transcripción inversa, se llevó a cabo una reacción de transcripción inversa pulsada (40 repeticiones del siguiente ciclo: 16 °C durante 2 minutos, 42 °C durante un minuto y 50 °C durante un segundo, seguidos por una inactivación final de la
50 transcripción inversa a 85 °C durante 5 minutos).

Análisis por RT-PCR cuantitativa (qRT-PCR)

El ARN total de las raíces de *M. truncatula* o de las hojas de tabaco se extrajeron utilizando el kit de extracción RNeasy Plant Mini Kit (Qiagen). La transcripción inversa se realizó utilizando la transcriptasa inversa SuperScript II (Invitrogen) a partir de 500 ng de ARN total.

- 5 Se realizaron tres repeticiones (n=3) con dos repeticiones técnicas cada una. Cada experimento se repitió de dos a tres veces. Las amplificaciones por qPCR se realizaron utilizando un termociclador LightCycler 480 System (Roche Diagnostics) según el procedimiento descrito en Laressergues y col. (Plant J., 72(3):512-22, 2012).

Análisis estadísticos

- 10 Los valores medios de la expresión relativa de los genes o de la producción de raíces laterales se analizaron utilizando el ensayo de Student o el ensayo de Kruskal-Wallis. Las barras de error representan la desviación típica de la media (SEM, Error Típico de la Media). Los asteriscos indican una diferencia significativa ($p < 0,05$).

Construcciones plasmídicas

- 15 Los fragmentos de ADN de interés se amplificaron con la polimerasa Pfu (Promega). Los fragmentos de ADN se clonaron con la ayuda de las enzimas XhoI y NotI en un plásmido pPEX-DsRED para una sobreexpresión bajo el control del fuerte promotor constitutivo 35S, y con la ayuda de las enzimas KpnI-NcoI en un plásmido pPEX GUS para los genes indicadores, según el procedimiento descrito en Combier y col. (Genes & Dev, 22: 1549-1559, 2008).

- 20 Para los miPEP 165a y 319a, las miORF correspondientes se clonaron en el pBIN19 según el procedimiento descrito en Combier y col. (Genes & Dev, 22: 1549-1559, 2008).

Transformación de las plantas

- 25 Las plantas compuestas que poseían raíces transformadas con *Agrobacterium rhizogenes* se obtuvieron por el procedimiento descrito en Boisson-Dernier y col. (Mol Plant-Microbe Interact, 18:1269-1276, 2005). Las raíces transformadas se verificaron y seleccionaron mediante la observación del DsRED con una lupa binocular fluorescente. Las raíces de control correspondían a raíces transformadas con *A. Rhizogenes* que no contenían el vector pPEXDsRED. La transformación de las hojas de tabaco se llevó a cabo según el procedimiento descrito en Combier y col. (Genes & Dev, 22: 1549-1559, 2008).

Transferencia de Northern

- 30 El análisis por transferencia de Northern se llevó a cabo según el protocolo descrito por Laressergues y col. Plant J, 72(3):512-22, 2012.

Las muestras biológicas se homogeneizaron en un tampón que contenía 0,1 M de NaCl, un 2 % de SDS, 50 mM de Tris-HCl (pH 9), 10 mM de EDTA (pH 8) y 20 mM de mercaptoetanol, y se extrajo el ARN 2 veces con una mezcla de fenol/cloroformo y se precipitó en etanol.

- 35 El ARN se cargó sobre gel PAGE al 15% y se transfirió sobre una membrana de nylon (HybondNX, Amersham). El ARN se hibridó con una sonda de oligonucleótidos, se marcó de manera radioactiva en su extremidad, para detectar el ARN U6 o para el miR164a.

Las hibridaciones se llevaron a cabo a 55 °C. Las señales de hibridación se cuantificaron utilizando un phosphoroimager (Fuji) y se normalizaron con la señal de la sonda específica del ARN U6.

Estabilidad del ARN

- 40 Para cada condición, las plantas de 2 semanas y cultivadas verticalmente sobre medio MS sólido se transfirieron en placas de 6 pocillos que contenían 1 ml de medio MS líquido. Después de 16 horas de incubación con 1 mM de miPEP, las plantas se trataron con 100 µg/ml de cordicepina o con agua (utilizada como control), y se recogieron a diferentes momentos para extraer y cuantificar el ARN. Cada experimento se llevó a cabo 3 veces.

- 45 Marcado histoquímico

El marcado con GUS se realizó según el procedimiento descrito en Combier y col., (Genes & Dev, 22: 1549-1559, 2008). Las muestras se observaron con un microscopio (axiozoom).

Inmunolocalización

- 50 Las raíces o las plántulas de tejido de *Medicago* se fijaron durante 2 horas en formol al 4 % (v/v) con 50 mM de tampón de fosfato (pH 7,2), y después se incluyeron en agarosa LMP al 5 % en agua (por debajo del punto de

5 fusión). Se obtuvieron cortes finos (100 um) y se colocaron en Pbi (tampón de fosfato para inmunología) sobre láminas revestidas de teflón, se bloquearon en Pbi, Tween al 2 % y seroalbúmina bovina al 1 % durante 2 horas (PbiT-BSA), y después se marcaron durante una noche (12 h) a 4 °C con el anticuerpo primario diluido en BSA-PbiT. Los cortes se lavaron con PBIT y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 h con un anticuerpo secundario diluido en PbiT-BSA. A continuación, las láminas se lavaron en Pbi durante 30 min y se montaron en un citifluor (medio de montaje). Los anticuerpos primarios y las diluciones eran los siguientes: 1716a (1:500, v/v). El anticuerpo secundario era un anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo acoplado a la sonda fluorescente Alexa Fluor 633 (Molecular Probes), y se utilizó a una dilución de 1:1000 (v/v).

Transferencia de Western

10 Se obtuvo un extracto total de proteínas según el procedimiento descrito en Combier y col., (Genes & Dev, 22: 1549-1559, 2008) y se separó por SDS-PAGE. La transferencia se llevó a cabo en un tampón de fosfato durante una noche a 4 °C, a 15V, y después se incubó la membrana durante 45 min a temperatura ambiente en una solución de glutaraldehído al 0,2 % (v/v). Los anticuerpos primarios se utilizaron a una dilución de 1: 1000 (v/v) y los anticuerpos de cabra anti-IgG de conejo conjugados con HRP se utilizaron como anticuerpos secundarios
15 a una dilución de 1: 40.000 (v/v).

Tabla 8. Lista de cebadores

AtmiR160bq5 (SEQ ID NO: 429)	TCCCCAAATTCTTGACCAAA
AtmiR160bq3 (SEQ ID NO: 430)	TTGAGGGGAAAACATGAACC
AtmiR164aq5 (SEQ ID NO: 431)	ACGAAATCCGTCTCATTTC
AtmiR164aq3 (SEQ ID NO: 432)	GGGTGAAGAGCTCATGTTGG
AtmiR165q5 (SEQ ID NO: 433)	TGAGGGGAATGTTGTCTGG
AtmiR165q3 (SEQ ID NO: 434)	GAAGCCTGGTCCGAGGATA

ES 2 983 744 T3

(continuación)

AtmiR319q5 (SEQ ID NO: 435)	CGAGTCGCCAAAATTCAAAC
AtmiR319q3 (SEQ ID NO: 436)	GCTCCCTTCAGTCCAATCAA
AtPHVq5 (SEQ ID NO: 437)	GCAACTGCAGTGAATAGCA
AtPHVq3 (SEQ ID NO: 438)	GCGACCTTCATGGGTTCTAA
AtPHBq5 (SEQ ID NO: 439)	CTCAGCATCAGCAACGTGAT
AtPHBq3 (SEQ ID NO: 440)	AACTCTGCTAGGGCCTCCTC
AtREVq5 (SEQ ID NO: 441)	TCACAACCTCCTCAGCATTCG
AtREVq3 (SEQ ID NO: 442)	ACCCAATCAACAGCAGTTCC
Atactine2F (SEQ ID NO: 443)	GGTAACATTGTGCTCAGTGG
Atactine2R (SEQ ID NO: 444)	CTCGGCCTTGAGATCCACA
miORF319acla5 (SEQ ID NO: 445)	tcatcgATGAATATACATACATACCATCAT
miORF319abam3 (SEQ ID NO: 446)	tccgatccTCTAAAAGCTAAAGTGATTCTA AA
AtmiR319cla5 (SEQ ID NO: 447)	tcatcgAGAGAGAGCTTCTTGAGTC
AtmiR319bam3 (SEQ ID NO: 448)	tccgatccAGAGGGAGCTCCCTTCAGT
AtmiR165cla5 (SEQ ID NO: 449)	tcatcgGTTGAGGGGAATGTTGTCTG
AtmiR165bam3 (SEQ ID NO: 450)	tccgatccGTTGGGGGGGATGAAGCC
AtmiR165muorf5cla (SEQ ID NO: 451)	tcatcgAT GAGGGTTAAGCTATTTTCAGT
AtmiR165muorf3bam (SEQ ID NO: 452)	tccgatccTAATATCCTCGATCCAGACAAC
miR171bq5 (SEQ ID NO: 453)	CGCCTCAATTTGAATACATGG
miR171bq3 (SEQ ID NO: 454)	ACGCGGCTCAATCAAACACTAC
pre-miR171bq5 (SEQ ID NO: 455)	GCACTAGCTGGTTTCATTATTCC
pre-miR171bq3 (SEQ ID NO: 456)	TTGCAAAATTTGGAGAGCCTA
miR171eq5 (SEQ ID NO: 457)	AAGCGATGTTGGTGAAGTTC
miR171eq3 (SEQ ID NO: 458)	CGGCTCAATCTGAGATCGTAT
miR169dq5 (SEQ ID NO: 459)	GGGCGGTGAGATTAACAAAA
miR169dq3 (SEQ ID NO: 460)	CCTGCCGAAATGAAACTAA
miORF171e2Cla5 (SEQ ID NO: 461)	tcatcgATGATGGTGTGGGAAGCC
miORF171e2bam3 (SEQ ID NO: 462)	tccgatccTACATGTAAATCCGTCTTCGG
miORF171b5'AGG (SEQ ID NO: 463)	AGGCTTCTTCATAGGCTCTCC
miR171e5'Xho (SEQ ID NO: 464)	TCAGTCCGCTCGAGGAATAAGTGAATAT TATCGATATTT
miR171e3'Not (SEQ ID NO: 465)	AAGGAAAAAAGCGGCCGCAAAGTGATA TTGGCGCGGCT
171b desordenado F bis (SEQ ID NO: 466)	<u>TAG</u> CATGTTATTACACCGCTTAAGTAAG TTCTGTAAGATAGAGCGCGATATTGTTT ACATTAGCTAG
171b desordenado R bis (SEQ ID NO: 467)	<u>CGT</u> ACTAGCTAATGTAAACAATATCGCG CTCTATCTTACAGAACTTACTTAAGCGG TGTAATAACAT
PromiORF171b1 ATG BsaI R (SEQ ID NO: 468)	aaaaGGTCTCgCCATAAGCATAGTGGAAT AATGAAACC
PromiORF171b2 ATG BsaI R (SEQ ID NO: 469)	aaaaGGTCTCgCCATTTCCATACCTGAATT TCTCCTT
PromiORF171b6 ATG BsaI R (SEQ ID NO: 470)	aaaaGGTCTCgCCATCTTCATCCTCAATAT CCTAATTC

(continuación)

171b de fusión con GFP sin ATG Bsal R (SEQ ID NO: 471)	aGGTCTCgACACAGATATATACTATGTCTCTTTCAATTTTGC
Pro171b de fusión con Transcripción GUSpPEX Bsal R (SEQ ID NO: 472)	aaaGGTCTCgCCATGACCATTTTCCCACG AATATG
Pro171b de fusión con ATG1 GUSpPEX sin ATG Bsal R (SEQ ID NO: 473)	aaGGTCTCgACACAAGCATAGTGGAATA ATGAAACC
Pro171b de fusión con Traduc GUSpPEX Bsal R (SEQ ID NO: 474)	aaGGTCTCgACACAGATATATACTATG TCTCTTTCA
171b NcoI F (SEQ ID NO: 475)	Gaattcctgcccatggtttcg
171b NcoI R (SEQ ID NO: 476)	Cgaaaacctgggcaggaattc
171b AflII F (SEQ ID NO: 477)	cagtcccgaactaagctcaatac
171b AflII R (SEQ ID NO: 478)	gtattgagcttaagtcgggactg
171b genómico Bsal F (SEQ ID NO: 479)	aaaGGTCTC C TAGC TTGGTCAAACATACATACAGTAGCACTA G
171b genómico Bsal R (SEQ ID NO: 480)	aaaGGTCTCgCGTAAAATTGTACTGATTG AATGTAAATTGGTACAC
AthmiORF160b F (SEQ ID NO: 481)	TAGCATGTTTTCCCCTCAATGA
AthmiORF160b R (SEQ ID NO: 482)	cgtaTCATTGAGGGGAAAACAT
AthMIR160b Bsal F (SEQ ID NO: 483)	aaaGGTCTCcTAGCACTCATAACTCTCCCC AAATTC
AthMIR160b Bsal R (SEQ ID NO: 484)	aaaGGTCTCgCGTAGAAAGAATGTTCGAA AAACAATG
pro 165a Bsal F (SEQ ID NO: 485)	aGGTCTCAAATcatgaagcaggcagtaataacct
165a muORF tagHA Bsal R (SEQ ID NO: 486)	aGGTCTCgCGTActaAGCGTAATCTGGAAC ATCGTATGGGTAtaatatcctcgatccagacaac
165a de fusión con transcripción Bsal R (SEQ ID NO: 487)	aGG TCTC gccatagtgccggagacgaagatg
165a de fusión con traduc Bsal R (SEQ ID NO: 488)	aGGTCTCgccattaatatcctcgatccagacaac
pro 165a Bsal F (SEQ ID NO: 489)	aGGTCTCAAATtaaactgtcagtgcatggatgt
165a de fusión con GTG Bsal R (SEQ ID NO: 490)	aGGTCTCgACACattcacaattttgttagagag
165a de fusión con GTGmutGTT Bsal R (SEQ ID NO: 491)	aGGTCTCgACACattaacaaattttgttagagag
165a de fusión con CTG Bsal R (SEQ ID NO: 492)	aGGTCTCgACActagcagattcacaattttgttg
165a de fusión con ATG Bsal R (SEQ ID NO: 493)	aGGTCTCgACACcctcatgataatcgatcttagca

B: Análisis de los miPEP en los animales**Ejemplo 4 - Identificación de miPEP candidatos en la drosófila****a) Identificación de miPEP candidatos**

- 5 Un primer estudio realizado por RACE-PCR en el modelo animal *Drosophila melanogaster* muestra la existencia de miR que se expresan a lo largo de la embriogénesis, miR1 y miR8.
- Como en las plantas, se ha identificado miORF en cada uno de los dos miR estudiados. Por ejemplo, el miR8, conocido por su papel en la regulación del crecimiento de insectos, presenta una miORF que potencialmente codifica el miPEP8.
- 10 El DmmiR1 (identificado en *Drosophila melanogaster*) presenta por su parte dos DmmiORF que posiblemente codifican el DmmiPEP1a y el DmmiPEP1b.
- Un análisis filogenético muestra la conservación evolutiva de la presencia de las miORF a través unas doce

especies de drosófila analizadas, es decir desde su divergencia hace más de 60 millones de años (Figura 13).

Asimismo, los miPEP identificados en drosófila presentan muchas similitudes con los miPEP de plantas. Si su secuencia primaria y por tanto su tamaño evolucionan rápidamente entre especies, se encuentra un tamaño reducido (de 32 a 104 aa), así como una fuerte conservación por una carga global básica (pHi de 9,5 a 12) (Figura 14).

El conjunto de estos resultados indican por tanto la existencia de miPEP reguladores, codificados por las transcripciones primarias de los microARN, a través de un gran intervalo de especies eucariotas. Estos péptidos descubiertos representan un depósito aún sin explorar de moléculas naturales, susceptibles de regular una variedad de funciones biológicas fundamentales, también tanto en los vegetales como en los animales.

10 b) Expresión de los miPEP

Unas células de *Drosophila melanogaster* se transfectaron para que sobre expresaran el Dm miPEP8 (a partir de la SEQ ID NO: 494) o bien el Dm miPEP8 mt en el que los codones de inicio de la traducción se han mutado (a partir de la secuencia SEQ ID NO: 495). Como control de la transfección, se cotransfectó un plásmido que producía la proteína moesina-RFP con los plásmidos codificantes de los Dm miPEP8 y Dm miPEP 8 mt. Se constata que los codones de inicio presentes en la secuencia de Dm miPEP8 son funcionales ya que permiten la síntesis de una proteína de fusión miPEP-GFP visualizada por la GFP mientras que la construcciones mutadas en los ATG no producen casi nada de GFP.

Estos resultados sugieren por tanto que la ORF del miPEP es funcional (Figura 38).

Materiales y procedimientos

20 Células de *Drosophila melanogaster*

Las células S2 se cultivan en un matraz T75 en 12 ml de medio de Schneider (GIBCO), que contenía un 1 % de penicilina, 100U/ml de estreptavidina a 100 mg/ml (Sigma) y 10 % de suero bovino fetal sin complemento (30' a 56 °C).

Se llevan a cabo transfecciones transitorias con la ayuda de un kit de transfección FuGENE® HD (Roche), según sus recomendaciones. De la manera habitual, 1,5 millones de células S2, previamente sembradas en placas de 6 pocillos (3 ml de medio por pocillo), se transfectan con 250 ng de ADN plasmídico total. El ADN se pone en contacto con el Fugene (3 µl) en 100 µl de OPTIMEM (GIBCO). Después de 20 minutos, el reactivo de transfección se pone en contacto con las células en el medio de cultivo. El ARN de las células se extrae 66 h después de la transfección.

30 Clonación de los fragmentos codificantes de Dm miPEP8 y Dm miPEP8. mutado

Los fragmentos de ADN correspondientes a las secuencias del Dm miPEP8 (SEQ ID NO: 494) y del Dm miPEP8 mutado en los codones de inicio (SEQ ID NO: 495) se amplificaron por PCR para clonarse en fase con la GFP en un plásmido pUAS. Las células de insecto S2 se cotransfectaron con una mezcla de plásmidos (relación 1/1/1, 300 ng en total) que codifican el Dm miPEP8::GFP o su versión mutada Dm miPEP8 mt::GFP, un pACT-GAL4 que permite su sobreexpresión por medio del factor de transcripción GAL4 producido bajo el control del promotor de actina y de un vector de expresión que codifica la proteína moesina-RFP utilizada como control de la transfección, esta también se coloca bajo el control del promotor de actina. 48 h después de la transfección, las células se fijaron durante 10 min añadiendo, al medio de cultivo final, formaldehído al 4 % (p/v). A continuación, las células se aclararon 2X con PBS1X y se montaron en portaobjetos para observarlas al microscopio (Leica SPE).

Tabla 9. Secuencias clonadas

CGCACACACACACACACAATCACTCACACGCGGTCACAC GCACATTTCAATAAACTAATGGAGCCTGGCTTTGTTTTGTT TTATTTCCAACCCACTTGAGCACACAGCACACAGAGAGA AAAATCAATACTCGTTATGGGATTAATTTACAAAGCGCAA AGCAAAGCGACAAACAAAATTCAAAGAAAGAAAAAAA CACTCAAATAAACTCACAAAGAATTCCTTATCGCCAAGGGG GCCAATGTTCTAAGGTTCTTTCGCCT	SEQ ID NO: 494
---	----------------

<p>CGCACACACACACACACAATCACTCACACGCGGTCACAC GCACATTTCAATAAACTAAGTGAGCCTGGCTTTGTTTTGTT TTATTTCCAACCCACTTAAGCACACAGCACACACAGAGAGA AAAATCAATACTCGTTAGTGGATTAAATTTACAAAAGCGCAA AGCAAAGCGACAAACAAAATTCAAAGAAAGAAAAAAAAA CACTCAAATAAACTCACAAGAATTCCTTATCGCCAAGGGG GCCAATGTTCTAAGGTTCTTTCGCCT</p>	<p>SEQ ID NO: 495</p>
---	-----------------------

C: Caracterización de los miPEP en el ser humano

Ejemplo 5 - Caracterización del HsmiPEP155

5 Los fragmentos de ADN de interés (el HsmiPEP155 y el miPEP mutado) se sintetizaron o amplificaron por PCR con la ayuda de los cebadores específicos, después se clonaron con la ayuda de las enzimas XhoI y NotI en un plásmido pUAS que permite su sobreexpresión mediante el factor de transcripción GAL4 cuya expresión está controlada por un fuerte promotor constitutivo.

10 Las diferentes construcciones se llevaron a cabo por amplificación con PCR sobre el ADN genómico de células HeLa, o por RT-PCR sobre los ARN totales de células humanas L428. Las enzimas de restricción HindIII/EcoRI digirieron los fragmentos de PCR amplificados y después se clonaron en el vector pcDNA3.1. La cepa de *Escherichia coli* DH5a se sometió a electroporación y después se cultivó en un medio sólido (2YT+agar+ampicilina). El ADN plasmídico de diferentes clones se preparó de esta manera y se secuenció para su verificación. Las construcciones se prepararon inmediatamente con la ayuda del QIAfilter Plasmid Midi kit (QIAGEN) y se conservaron a -20 °C.

15 Las células HeLa (línea tumoral establecida, ATCC CCL-2.2) se cultivaron en placas de 6 pocillos en medio completo [(DMEM (1x) + Glutamax + 4,5 g/l de glucosa sin piruvato + 1x Penicilina/Estreptomicina + piruvato-Na 1 mM + suero bovino al 10 %) y se colocaron en una incubadora a 37 °C y con CO2 al 5 %.

Las células se transfectaron cuando alcanzaron una confluencia del 50 %. Al principio del experimento, el medio completo que contenía los antibióticos se reemplazó por medio completo sin antibióticos.

20 En cada pocillo, se preparó una mezcla A [250 µl de Optimem (+Glutamax) (Gibco) + 2 µg de ADN] y una mezcla B [250 µl de Optimem + 4 µl de Lipofectamina 2000 (Invitrogen)], dejándolo 5' a temperatura ambiente. Después la mezcla B se mezcló con la mezcla A gota a gota, y se dejó incubar 25' a temperatura ambiente. La mezcla se depositó entonces en el pocillo, gota a gota. 4-5 horas después, el medio se cambió y se reemplazó por medio completo con antibióticos. 48 horas después de la transfección, las células se detuvieron. El medio se aspiró y se eliminó, las células se aclararon con PBS 1x. Entonces es posible almacenar las células a -20 °C
25 o extraer directamente los ARN totales.

30 En cada pocillo, los ARN se extraen depositando 1ml de Tri-Reagent (Euromedex) sobre las células. Se aspiró y vertió varias veces el Tri-reagent con el fin de lisar correctamente las células, y después se transfirieron a un tubo de 1,5 ml. Se añadieron 0,2 ml de cloroformo saturado en agua. Se mezcló por agitado, y después se dejó 2 a 3 minutos a temperatura ambiente. Se centrifugó 5 minutos a 15300 rpm y a 4 °C. La fase acuosa se precipitó con 0,5 ml de isopropanol después de una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente y una centrifugación de 15 minutos a 15300 rpm y a 4 °C. El sobrenadante se eliminó y el sedimento se aclaró con 1 ml de etanol al 70 % y se centrifugó 5 minutos a 15300 rpm a 4 °C. De nuevo se eliminó el sobrenadante y el sedimento se secó unos minutos al aire.

35 Con el fin de eliminar la mayor cantidad posible de ADN genómico potencialmente restante, los ARN se trataron con una DNasa. Para esto, el sedimento se resuspendió en 170 µl de agua ultrapura, 20 µl de tampón de DNasa 10x y 10 µl de DNasa exenta de RNasa RQ1 y durante 30 minutos se puso a 37 °C. Después, se añadieron 20 µl de SDS al 10 % y 5 µl de proteinasa K (20 mg/ml) durante 20 minutos a 37 °C.

Se realizó una última extracción en fenol con 225 µl de una mezcla de Fenol/H2O/Cloroformo, y se centrifugó durante 5 minutos a 15300 rpm a 4 °C.

40 La fase acuosa se precipitó entonces con 20 µl de Acetato Sódico 3 M y 600 µl de etanol al 100 % durante 20 minutos a -80 °C. Después, se centrifugó 15' a 4 °C a 15300rpm. Se eliminó el sobrenadante. Se aclaró el sedimento en 1 ml de etanol al 70 %, se centrifugó 5' a 15300 rpm, a 4 °C, se eliminó de nuevo el sobrenadante y se dejó que el sedimento se secase unos minutos al aire.

A continuación, el sedimento se recogió en 15-20 µl de agua ultra pura y se midieron los ARN.

45 Después, los ARN totales 10-15 µg se analizaron por transferencia de Northern sobre un gel de acrilamida al 15 % [solución de acrilamida-/bis-acrilamida al 40 %, relación 19:1], 7 M de urea en TBE 1x. La migración se

5 llevó a cabo a 400V, en TBE 1x como tampón de migración, después de haber precalentado el gel. A continuación, los ARN se electrotransfirieron sobre una membrana de nailon Biodyne Plus de 0,45 µm, durante 2 horas, a 1V y 4 °C en una cámara de transfección. Al final de la transfección, la membrana se irradió con UV a 0,124 J/cm². A continuación, la membrana se prehibridó en un tampón 5xSSPE, 1xDenhardt, SDS al 1 % y 150 µg/ml de ARNt de levadura, 1 hora a 50 °C en un horno de hibridación. Después, se añadió la sonda nucleotídica marcada en 5' con γ -³²P-ATP (de 0,5 a 1,10⁶ cpm/ml de tampón de hibridación) y se hibridó durante la noche a 50 °C. Después, la membrana se lavó 2 veces en 0,1xSSPE/SDS al 0,1 % a temperatura ambiente y se expuso en un casete de autorradiografía que contenía una pantalla BioMax HE (Kodak) y una película BioMax MS (Kodak), para detectar un microARN, durante 24-48 horas, a -80 °C.

10

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para detectar e identificar un micropéptido (miPEP) codificado por una secuencia de nucleótidos contenida en la secuencia del transcrito primario de un microARN (miR), que comprende:

5 a) una etapa de detección de un marco de lectura abierto de 12 a 303 nucleótidos contenido en la secuencia del transcrito primario de dicho miR, luego
b) una etapa paso de comparación entre:

10 - el fenotipo de una planta que expresa dicho miR, en presencia de un péptido codificado por una secuencia de nucleótidos idéntica o degenerada con respecto a la de dicho marco de lectura abierto, estando dicho péptido presente en la planta independientemente de la transcripción del transcrito primario de dicho miR, y
- el fenotipo de la misma planta que expresa dicho miR en ausencia de dicho péptido,

en el que, un cambio en el fenotipo de la planta en presencia de dicho péptido en comparación con el fenotipo de la planta en ausencia de dicho péptido indica la existencia de un miPEP codificado por dicho marco de lectura abierto.

15 2. Procedimiento para detectar e identificar un miPEP según la reivindicación 1, en el que el cambio de fenotipo de dicha planta en presencia de dicho péptido es consecuencia de una modulación de la acumulación de dicho miR por dicho péptido.

20 3. Procedimiento para detectar e identificar un miPEP según la reivindicación 2, en el que la modulación de la acumulación de dicho miARN es una disminución o un aumento de la acumulación de dicho miR, en particular un aumento.

4. Procedimiento para detectar e identificar un miPEP según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la presencia del péptido en la planta resulta:

- de la introducción en la planta de un ácido nucleico que codifica dicho péptido, o
- de la introducción en la planta de dicho péptido.

25 5. Procedimiento para detectar e identificar un miPEP según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho marco de lectura abierto de la etapa a) está contenido en la parte 5' o 3' de dicho transcrito primario del miR, preferentemente en la parte 5'.

30 6. Procedimiento para detectar e identificar un miPEP según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha planta se elige entre: *Arabidopsis cebennensis*, *Arabidopsis helleri*, *Arabidopsis lyrata*, *Arabidopsis thaliana*, *Brassica carinata*, *Brassica juncea*, *Brassica napus*, *Brassica oleracea*, *Brassica rapa*, *Capsella rubella*, *Carica papaya*, *Eucalyptus grandis*, *Glycine max*, *Gossypium raimondii*, *Medicago sativa*, *Medicago truncatula*, *Nicotiana benthamiana*, *Oryza sativa*, *Physcomitrella patens*, *Solanum lycopersicum*, *Solanum melongena*, *Solanum tuberosum*, *Thellungiella halophila* y *Zea mays*.

35 7. Procedimiento para detectar e identificar un miPEP según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho miR en dicha planta utilizada en la etapa b) es de origen endógeno.

8. Procedimiento para detectar e identificar un miPEP según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho miR en dicha planta utilizada en la etapa b) es de origen exógeno, conteniendo dicha planta un vector que permite la expresión de dicho miR.

40 9. Procedimiento para detectar e identificar un miPEP según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el fenotipo observado se elige entre:

- el tamaño, la superficie, el volumen, la masa y el número de hojas;
- el tamaño y el número de flores;
- el tamaño del tallo o escapo floral;
- la longitud y el número de raíces;
- 45 - la precocidad de la germinación;
- la precocidad de la brotación;
- la precocidad de la inducción floral o de la transición floral;
- nuevamente el número de células;
- resistencia al estrés hídrico; y
- 50 - resistencia a enfermedades infecciosas.

10. Uso de una composición que comprende al menos:

- un miPEP,
- un ácido nucleico que codifica dicho miPEP, o
- un vector que contiene dicho ácido nucleico,

5 como agente fitofarmacéutico,

- promover el crecimiento y/o el desarrollo de las plantas, en particular para la modulación de los parámetros fisiológicos de una planta, en particular la biomasa, la superficie de las hojas, la floración, el tamaño de los frutos; o
- prevenir o tratar enfermedades de las plantas, en particular promover la resistencia a las enfermedades infecciosas,

10

teniendo dicho miPEP:

- un tamaño de 3 a 100 aminoácidos, preferentemente de 4 a 20 aminoácidos;
- una secuencia peptídica idéntica a la codificada por una secuencia de nucleótidos contenida en el transcrito primario de un microARN que regula la expresión de dicho gen; y
- que es capaz de modular la acumulación de dicho miR,

15

aplicándose dicha composición mediante pulverización foliar.

11. Uso de una composición según la reivindicación 10, en el que dichas plantas se eligen entre: *Arabidopsis ceibennensis*, *Arabidopsis helleri*, *Arabidopsis lyrata*, *Arabidopsis thaliana*, *Brassica carinata*, *Brassica juncea*, *Brassica napus*, *Brassica oleracea*, *Brassica rapa*, *Capsella rubella*, *Carica papaya*, *Eucalyptus grandis*, *Glycine max*, *Gossypium raimondii*, *Medicago sativa*, *Medicago truncatula*, *Nicotiana benthamiana*, *Oryza sativa*, *Physcomitrella patens*, *Solanum lycopersicum*, *Solanum melongena*, *Solanum tuberosum*, *Thellungiella halophila* y *Zea mays*.

20

12. Uso de una composición según la reivindicación 10 u 11, en el que dicho miR se elige del grupo de miR que consiste en: miR155, miR156a1, miR156a2, miR156a3, miR156c1, miR156c2, miR156e1, miR156f1, miR157c, miR157d, miR159a, miR159a1, miR159b1, miR159b2, miR160a1, miR160b1, miR160b2, miR160c, miR161, miR162a1, miR162b1, miR163-1, miR163-2, miR164a1, miR164a1, miR164a2, miR164a2, miR164a3, miR164b, miR165a, miR166a, miR166b, miR166c, miR166d, miR167a, miR167b1, miR167b2, miR169a, miR169c1, miR169c2, miR169d, miR169h, miR169l1, miR169n, miR170, miR171a1, miR171b, miR171b1, miR171b2, miR171c1, miR171e, miR171h, miR172a1, miR172a3, miR172b1, miR172c1, miR172e1, miR172e2, miR172e3, miR1a, miR1b, miR319a, miR319a, miR319a1, miR319a2, miR319b1, miR394a1, miR395c1, miR395e1, miR396a, miR397b1, miR398c1, miR399b, miR399c, miR399d1, miR403, miR447a1, miR447a2, miR447b1, miR447b2, miR447c y miR8.

25

30

13. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que dicho miR se elige del grupo de miR que consiste en:

35

- SEQ ID NO: 282 a SEQ ID NO: 352;
- SEQ ID NO: 412 a SEQ ID NO: 423; Y
- SEQ ID NO: 427,

en particular seleccionándose dicho miR del grupo de miR que consiste en: SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 305, SEQ ID NO: 324, SEQ ID NO: 340, SEQ ID NO: 344, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 358 y SEQ ID NO: 427.

40

14. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que dicho miPEP se elige del grupo de péptidos que consiste en:

- SEQ ID NO: 1 a SEQ ID NO: 101;
- SEQ ID NO: 375 a SEQ ID NO: 386; y
- SEQ ID NO: 424,

45

en particular seleccionándose dicho miPEP del grupo de péptidos que consiste en: SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77 y SEQ ID NO: 424.

15. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que dicho ácido nucleico que codifica dicho miPEP se elige del grupo de ácidos nucleicos que consiste en:

ES 2 983 744 T3

- SEQID NO: 105 a SEQID NO: 205;
- SEQID NO: 387 a SEQID NO: 399; y
- SEQ ID NO: 425,

5 dicho ácido nucleico que codifica dicho miPEP se selecciona del grupo de ácidos nucleicos que consiste en: SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO : 180, SEQ ID NO: 181 y SEQ ID NO: 425.

FIGURA 1

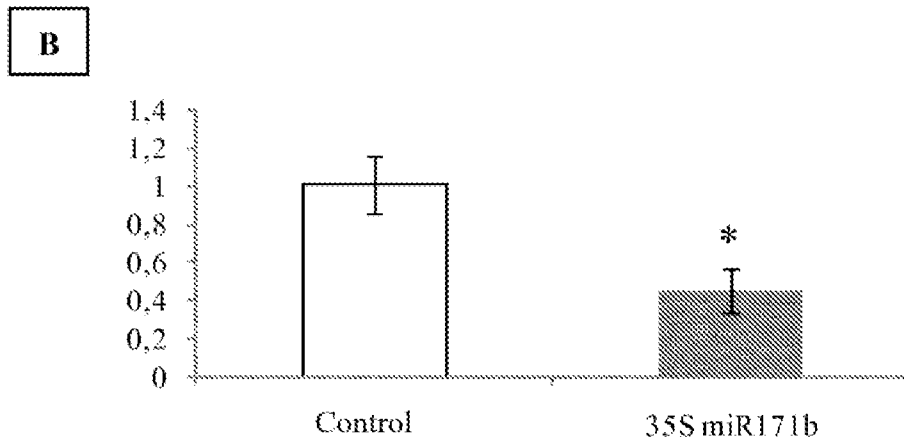
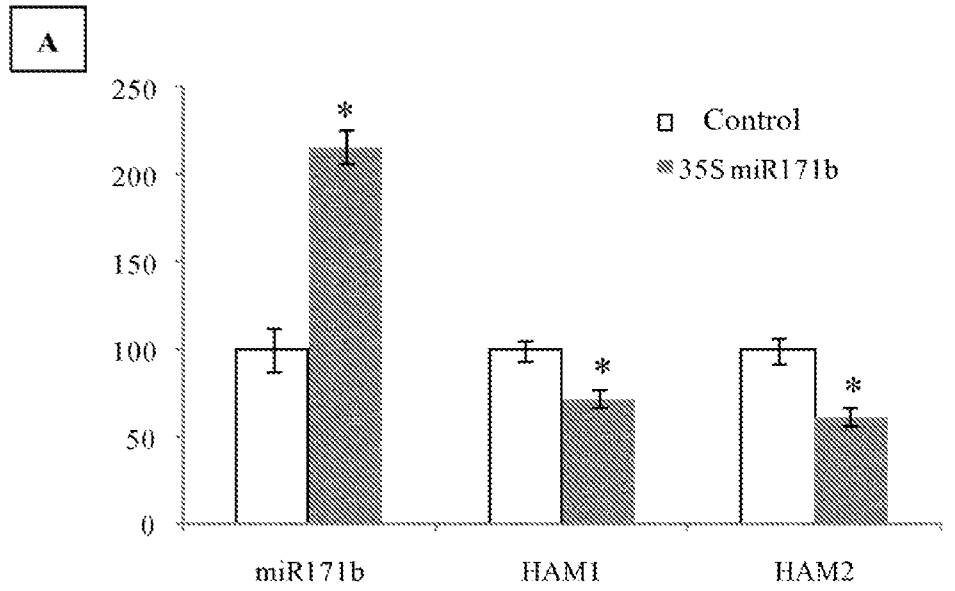


FIGURA 2

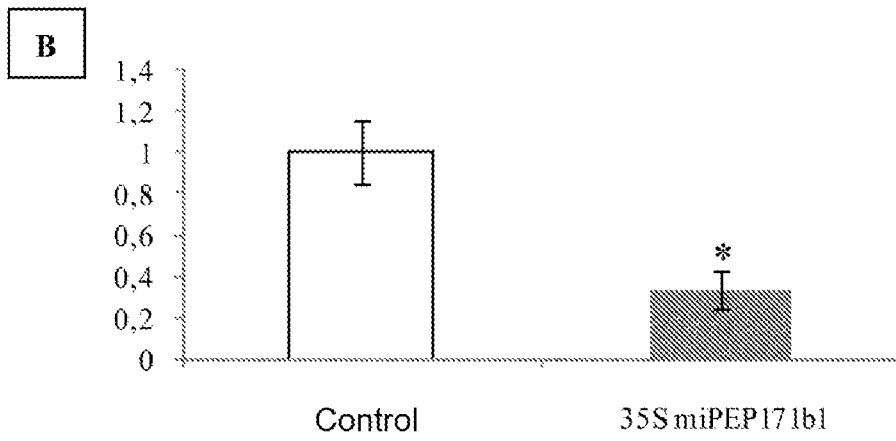
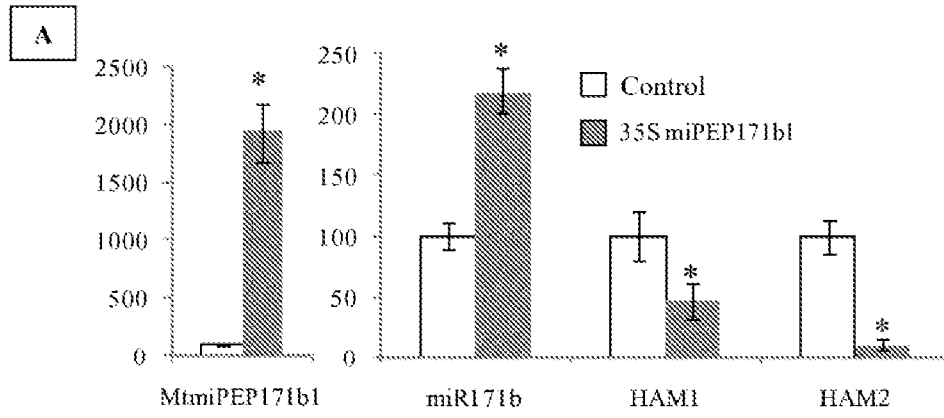


FIGURA 3

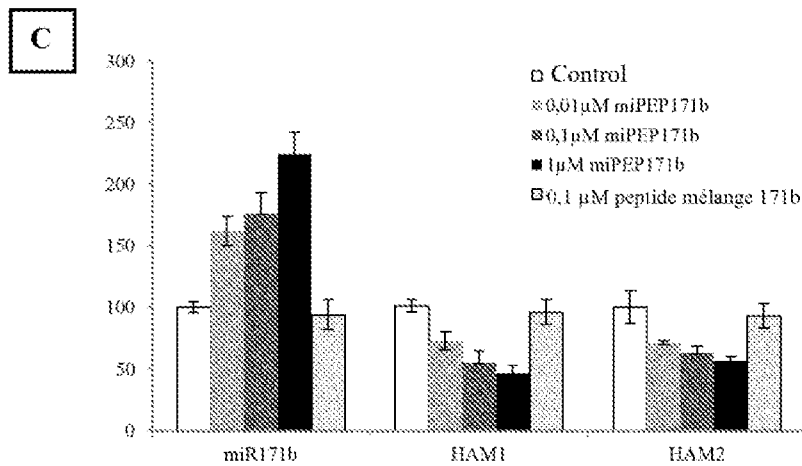
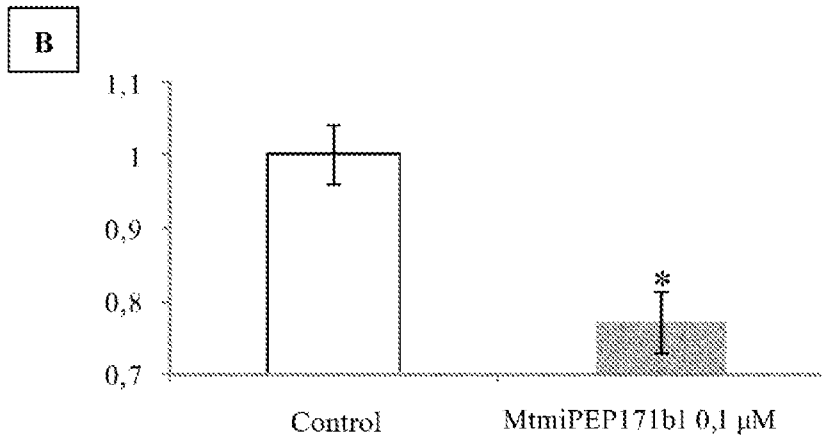
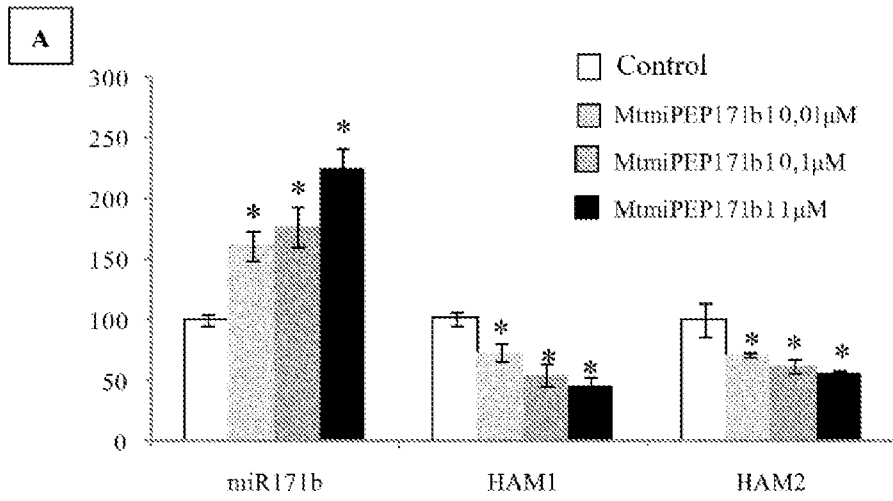
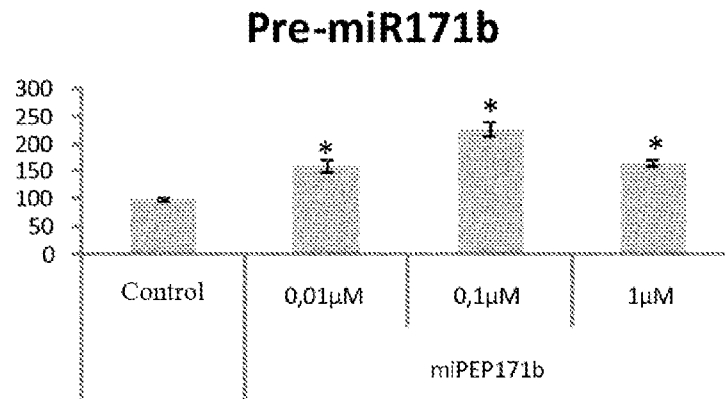


FIGURA 4

A



B

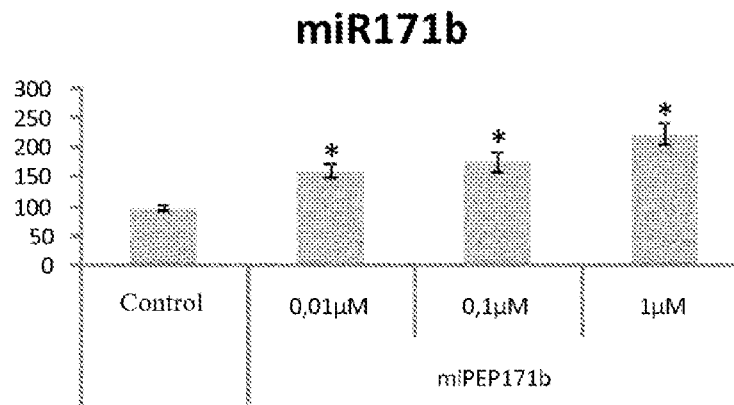


FIGURA 5

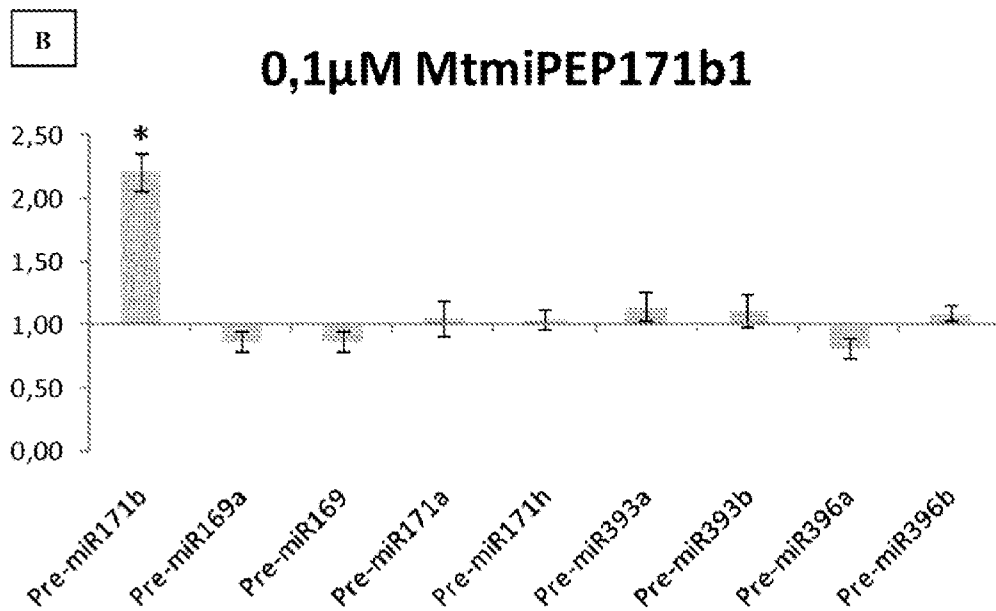
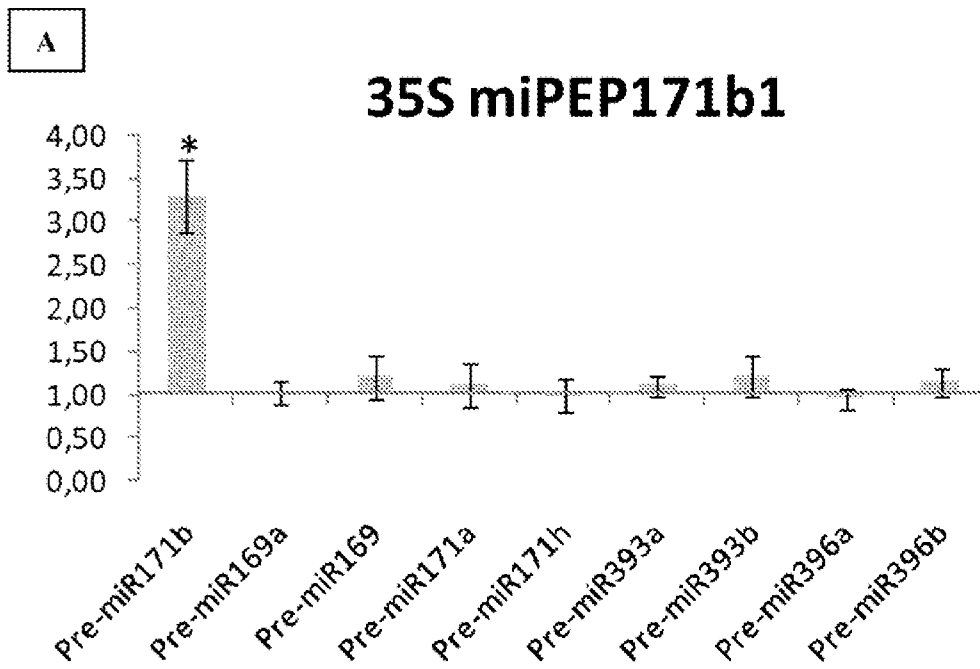


FIGURA 6

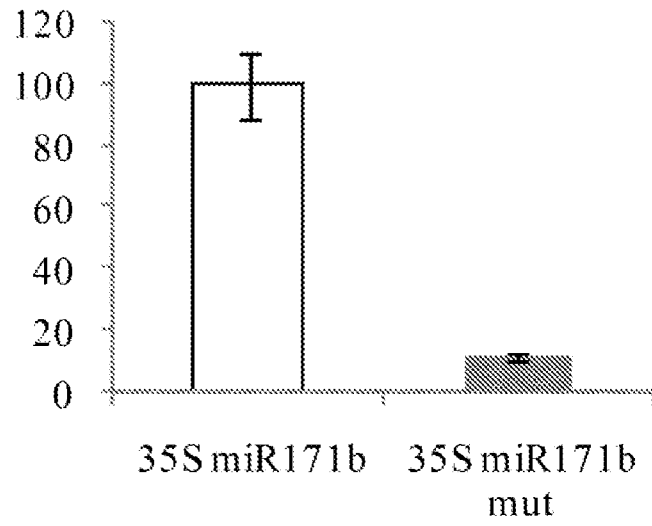


FIGURA 7

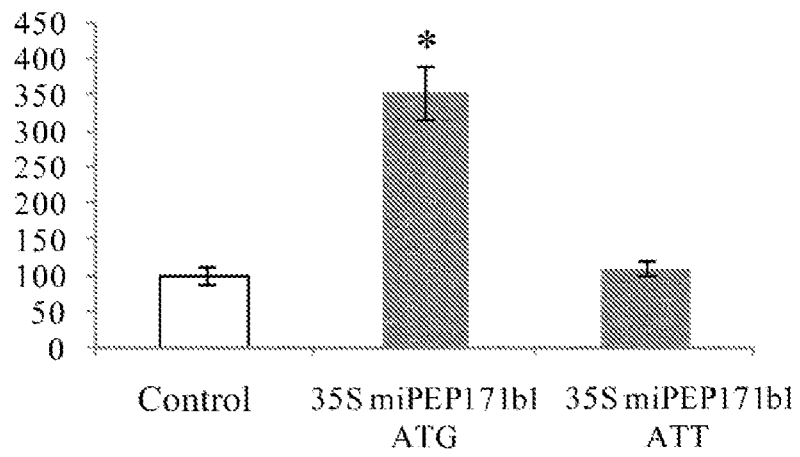


FIGURA 8

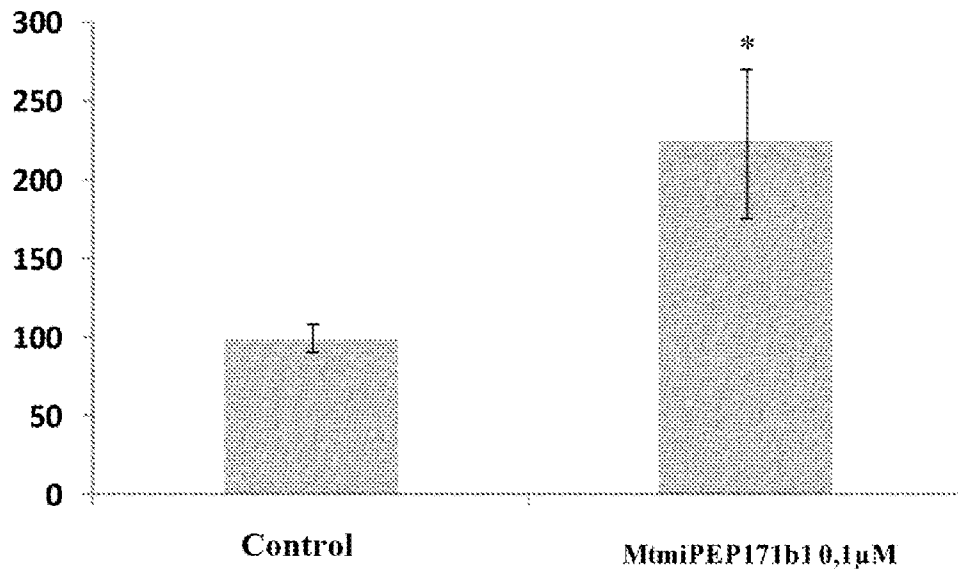


FIGURA 9

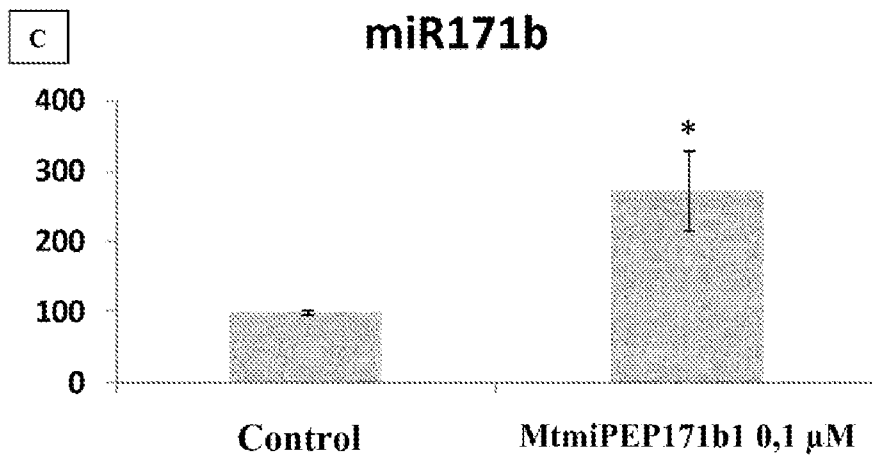
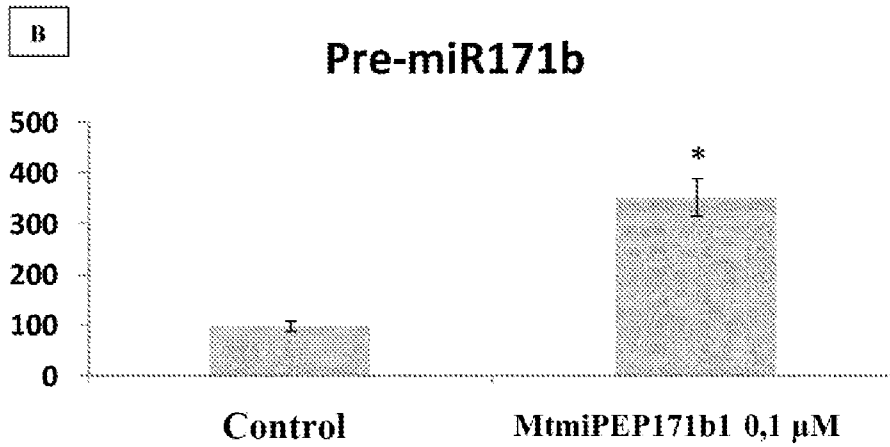
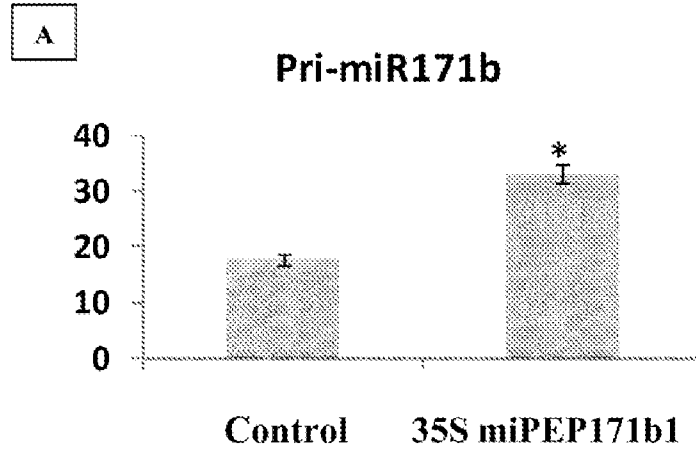


FIGURA 10

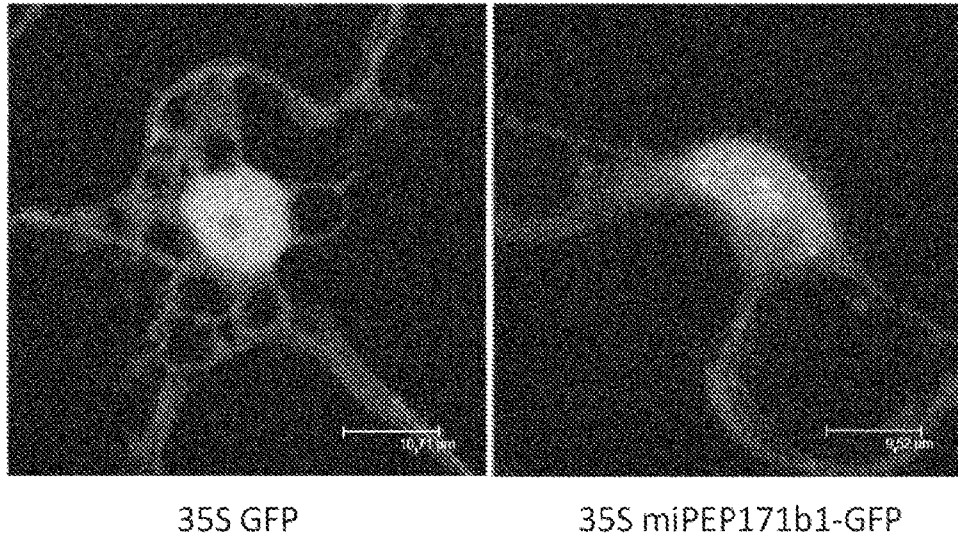


FIGURA 11

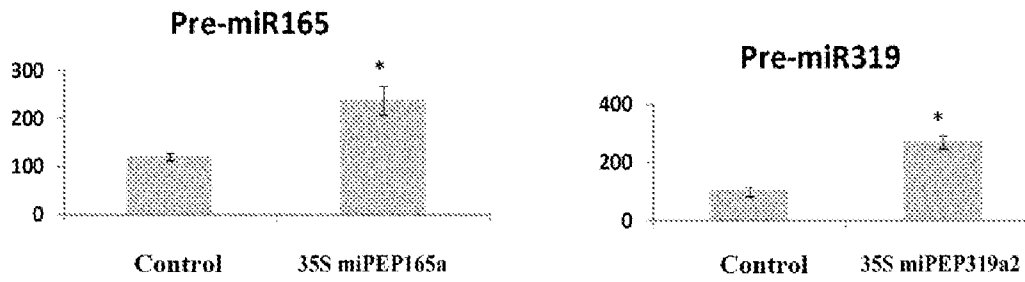
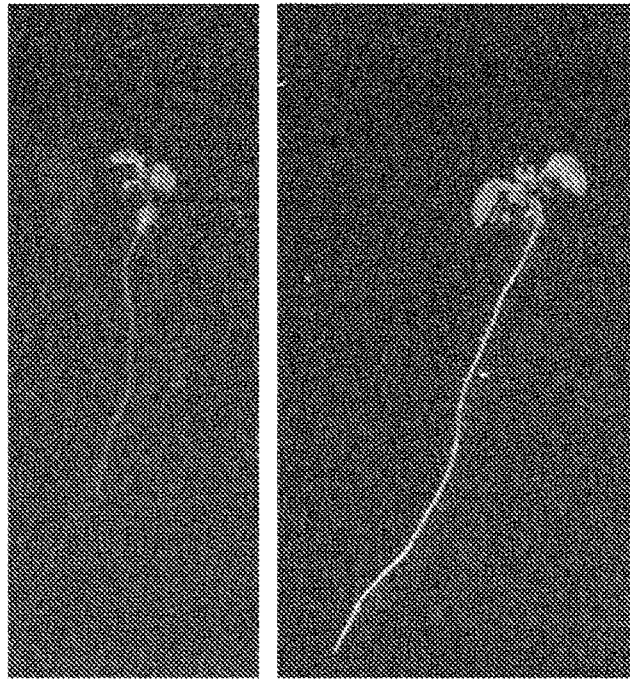


FIGURA 12



CONTROL AtmiPEP165a 10µM

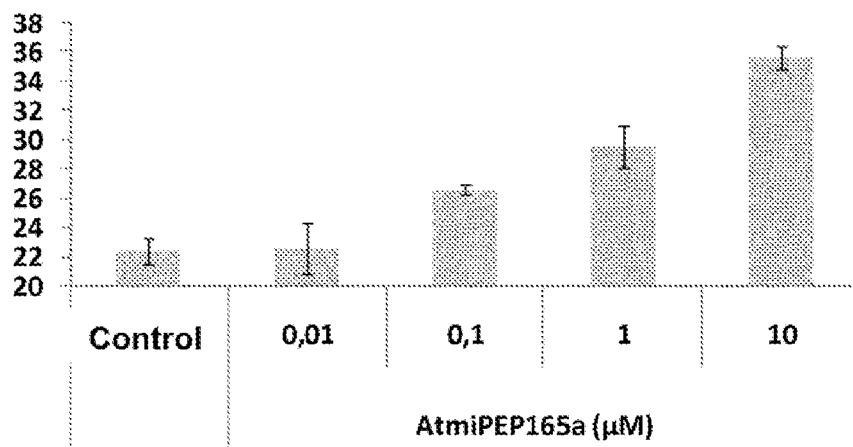


FIGURA 14

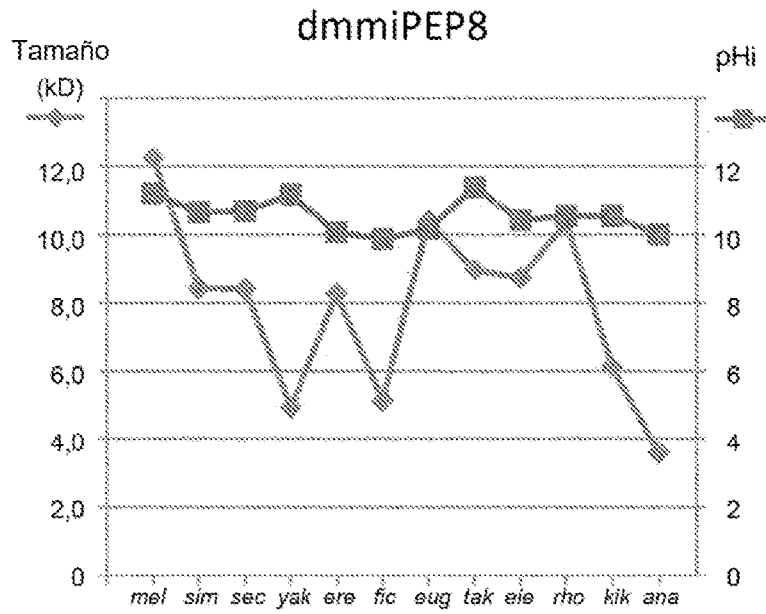


FIGURA 15

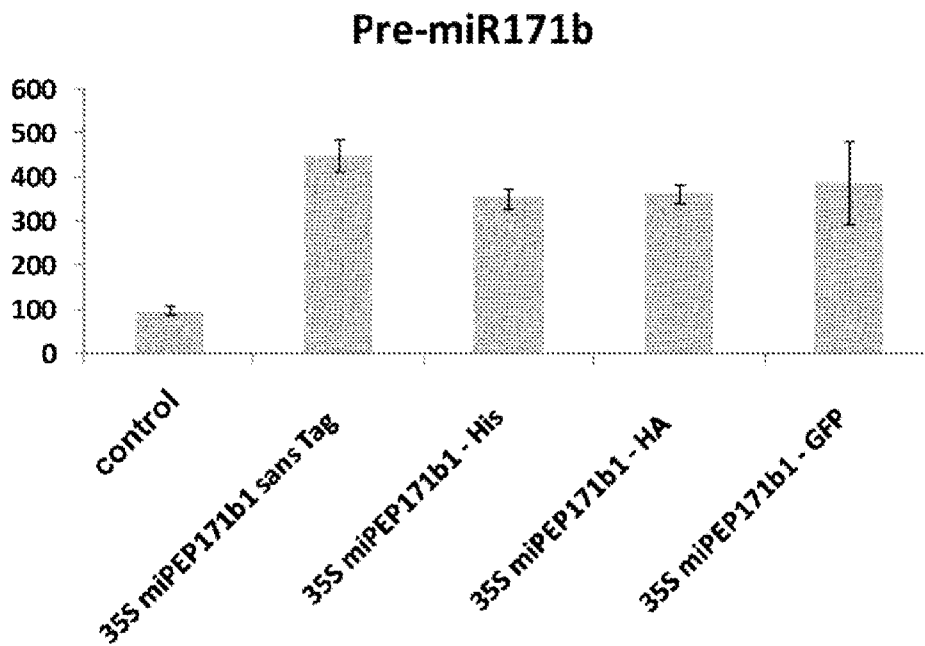


FIGURA 16

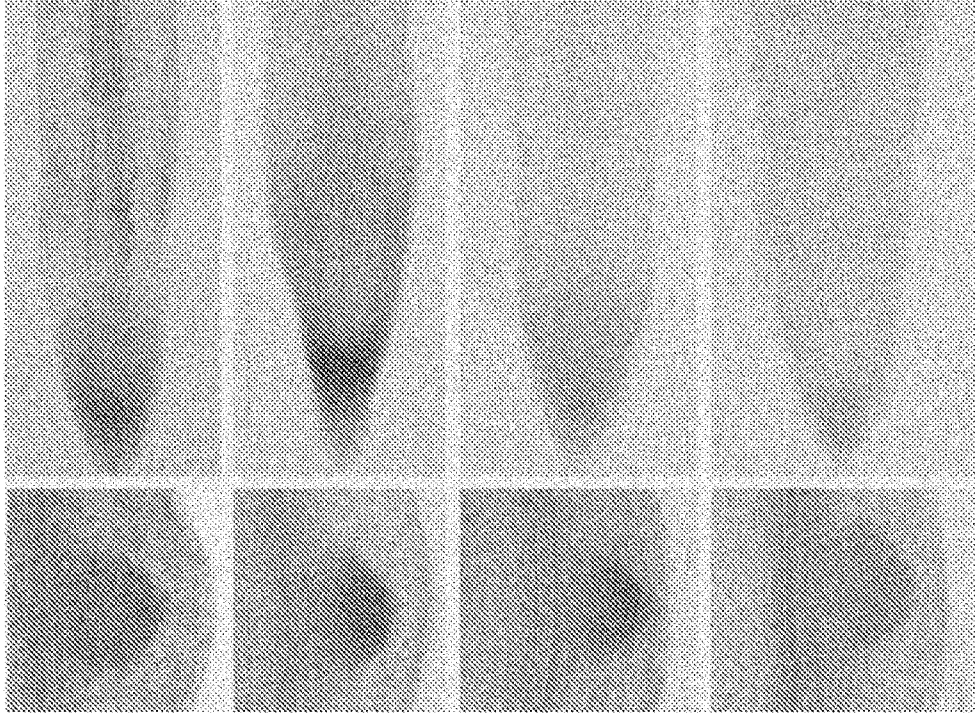


FIGURA 17

Pre-miR8

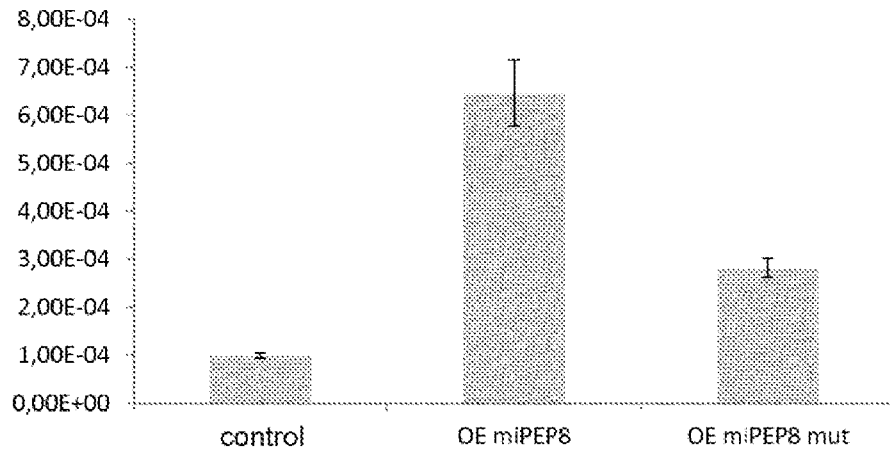


FIGURA 18

Pre-miR8

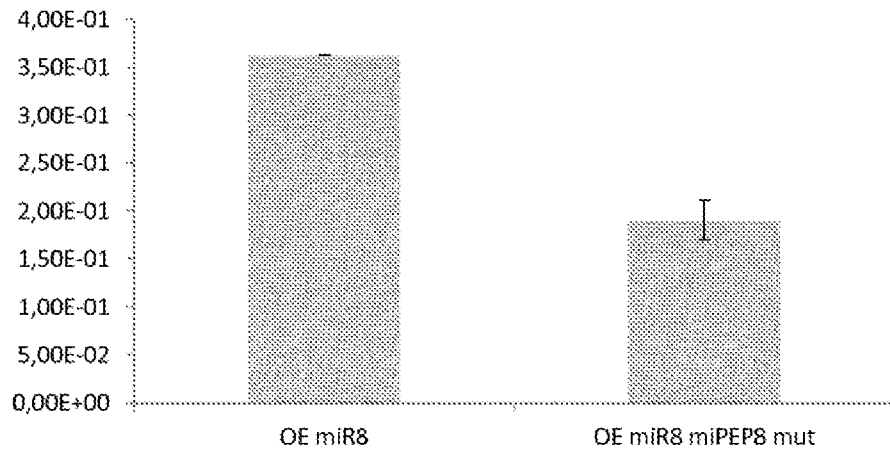


FIGURA 19

Pre-miR155

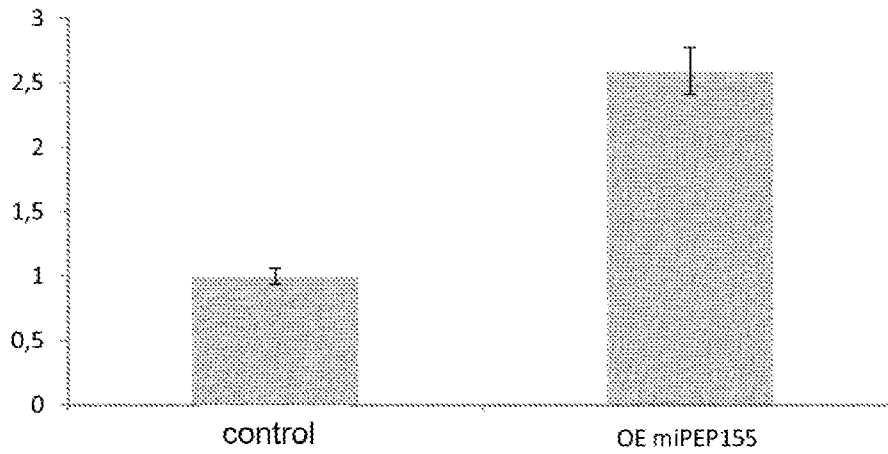


FIGURA 20

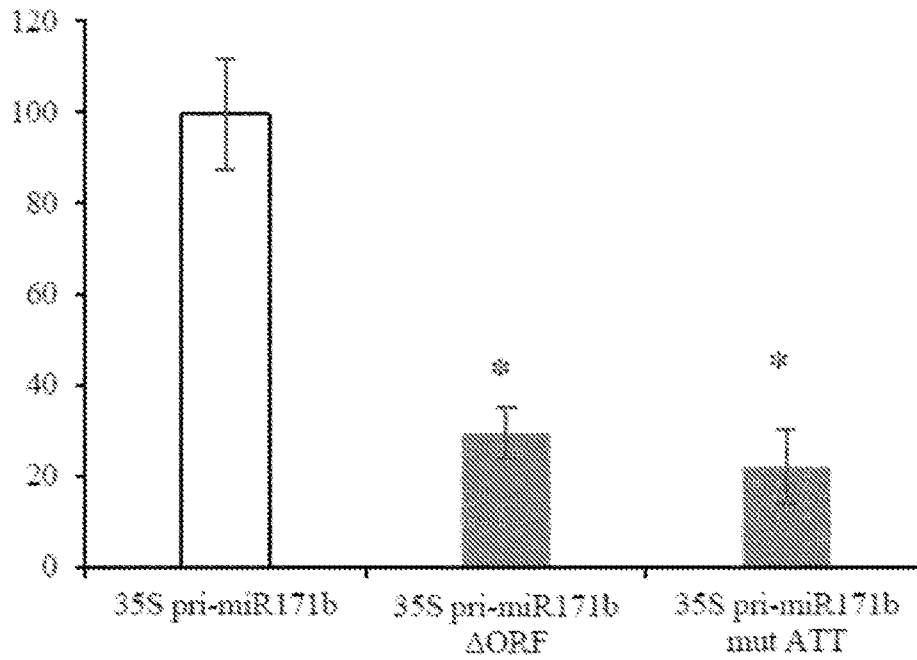


FIGURA 21

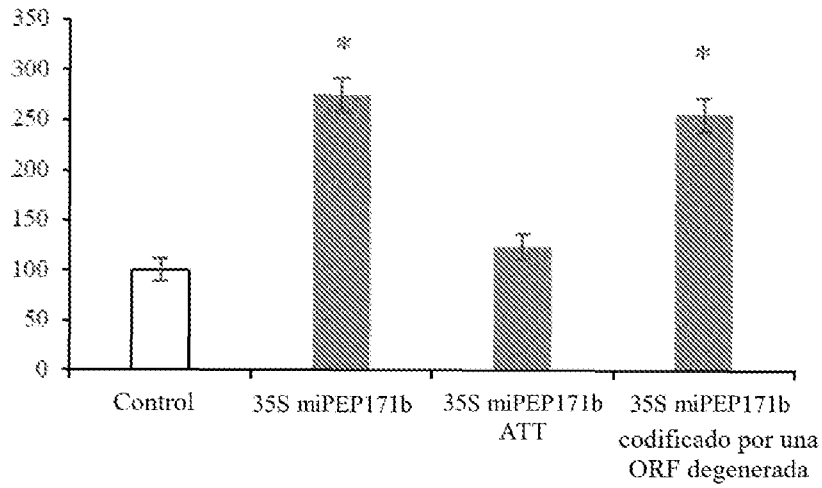


FIGURA 22

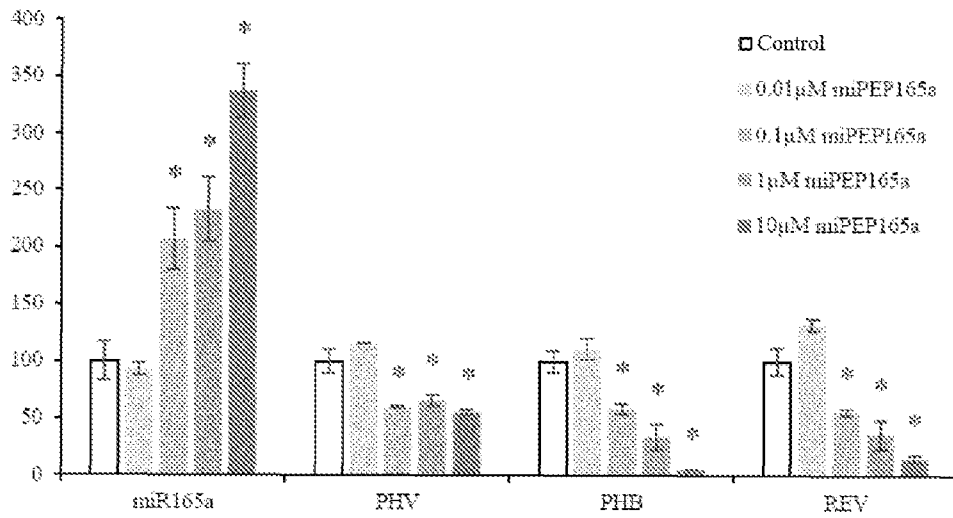


FIGURA 23

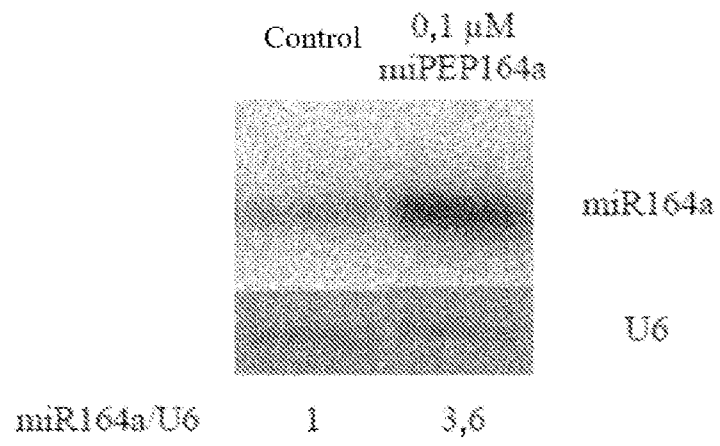
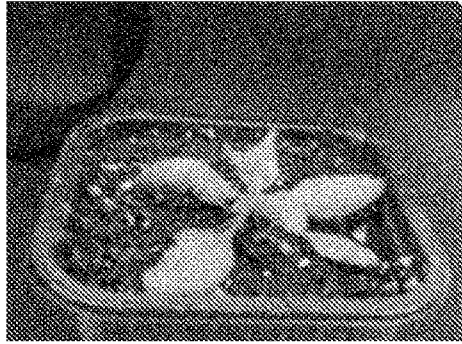
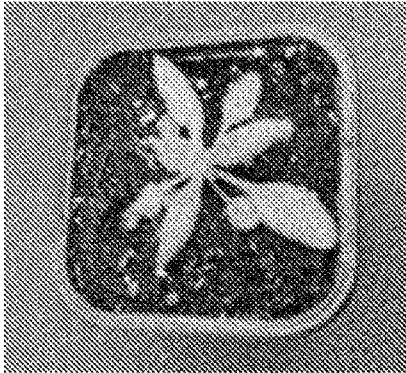


FIGURA 24

A) Planta de control



B) Planta tratada con el miPEP 164a

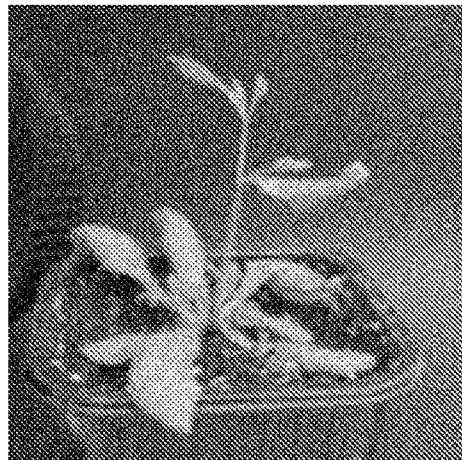
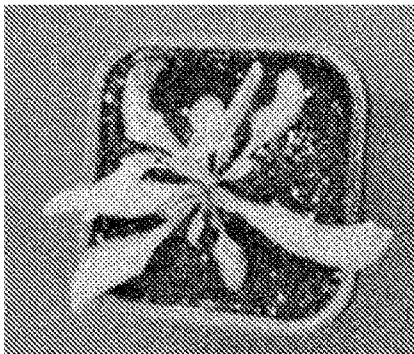


FIGURA 25

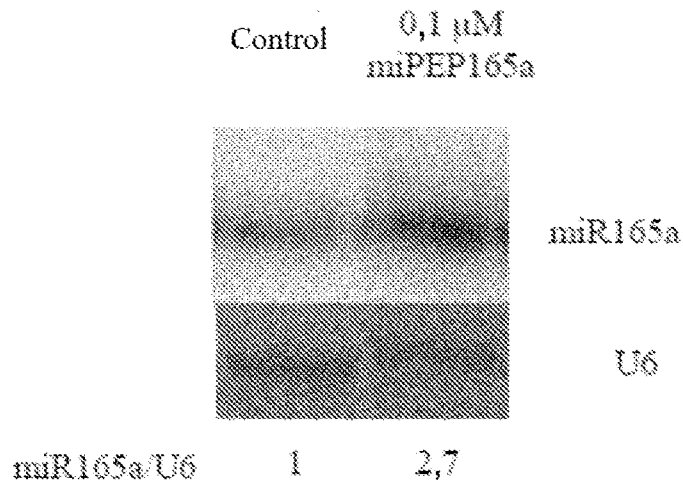


FIGURA 26

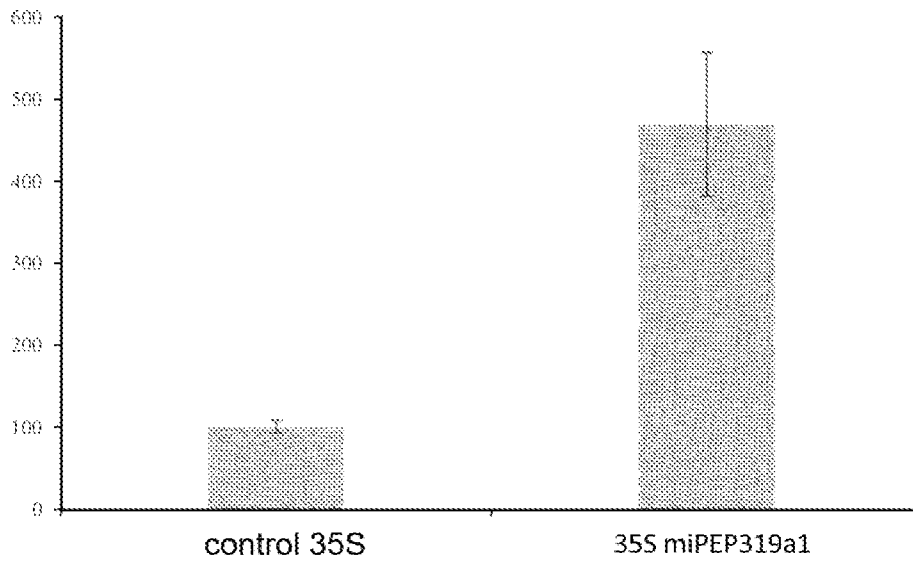
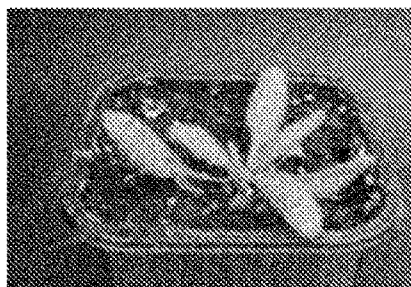
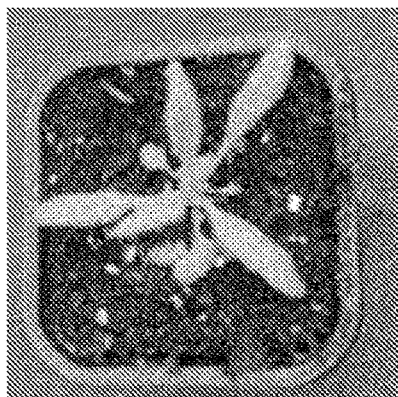


FIGURA 27

A) Planta de control



B) Planta tratada con el miPEP319a

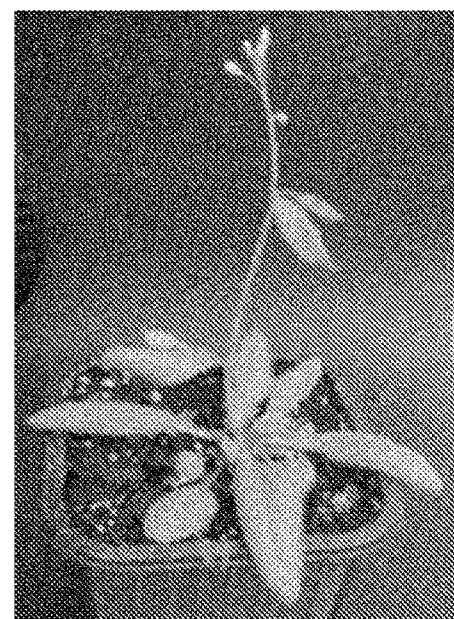
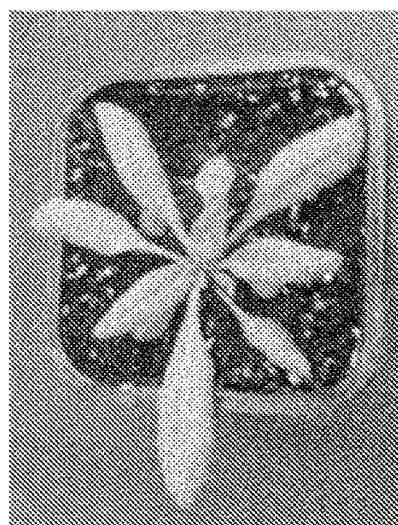


FIGURA 28

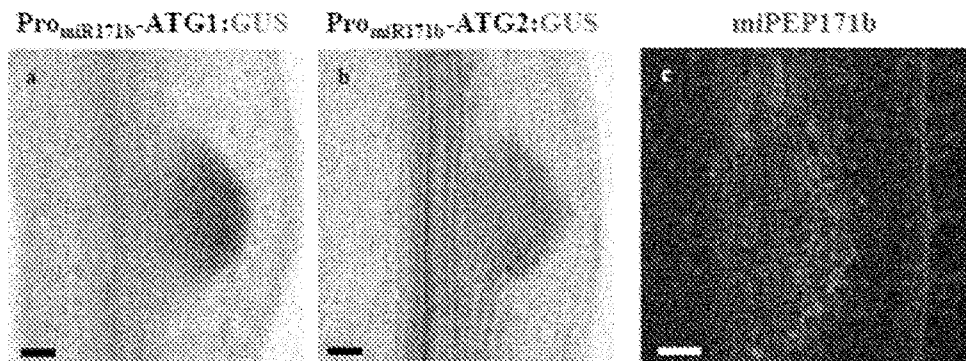


FIGURA 29

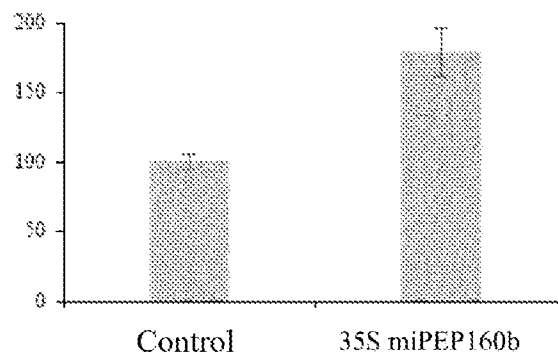


FIGURA 30

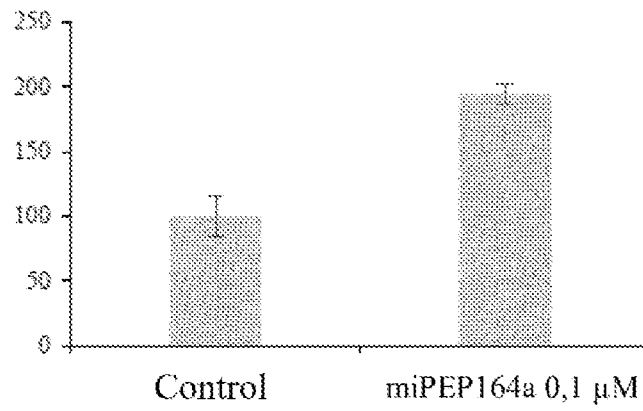


FIGURA 31

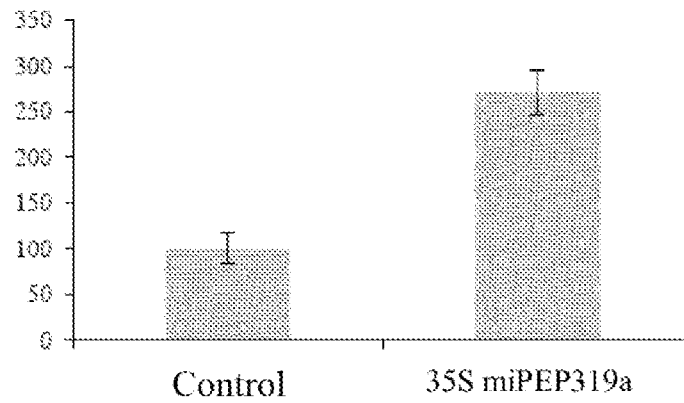


FIGURA 32

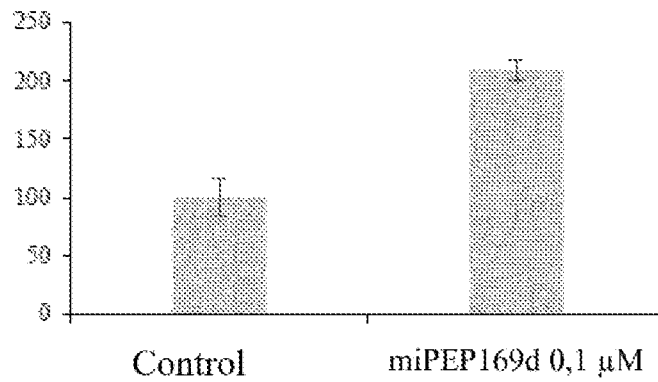


FIGURA 33

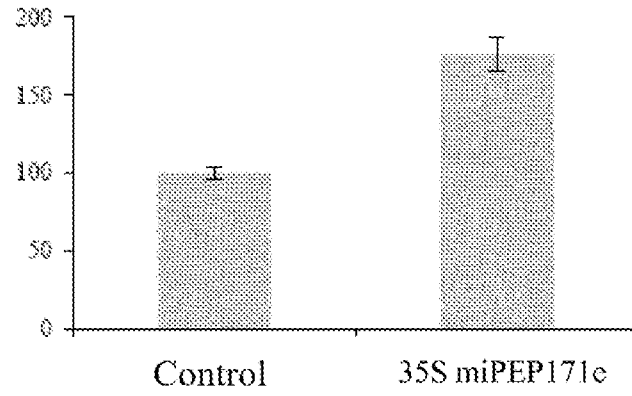


FIGURA 34

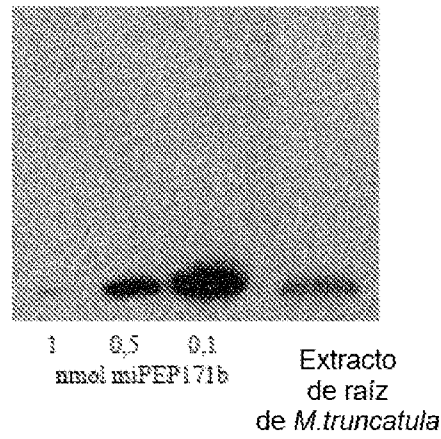


FIGURA 35

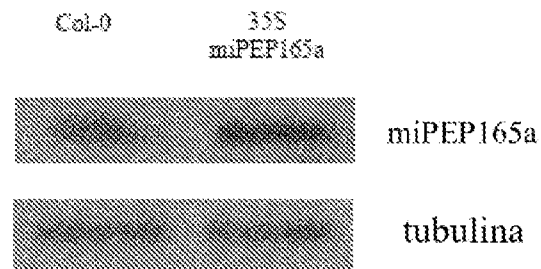


FIGURA 36

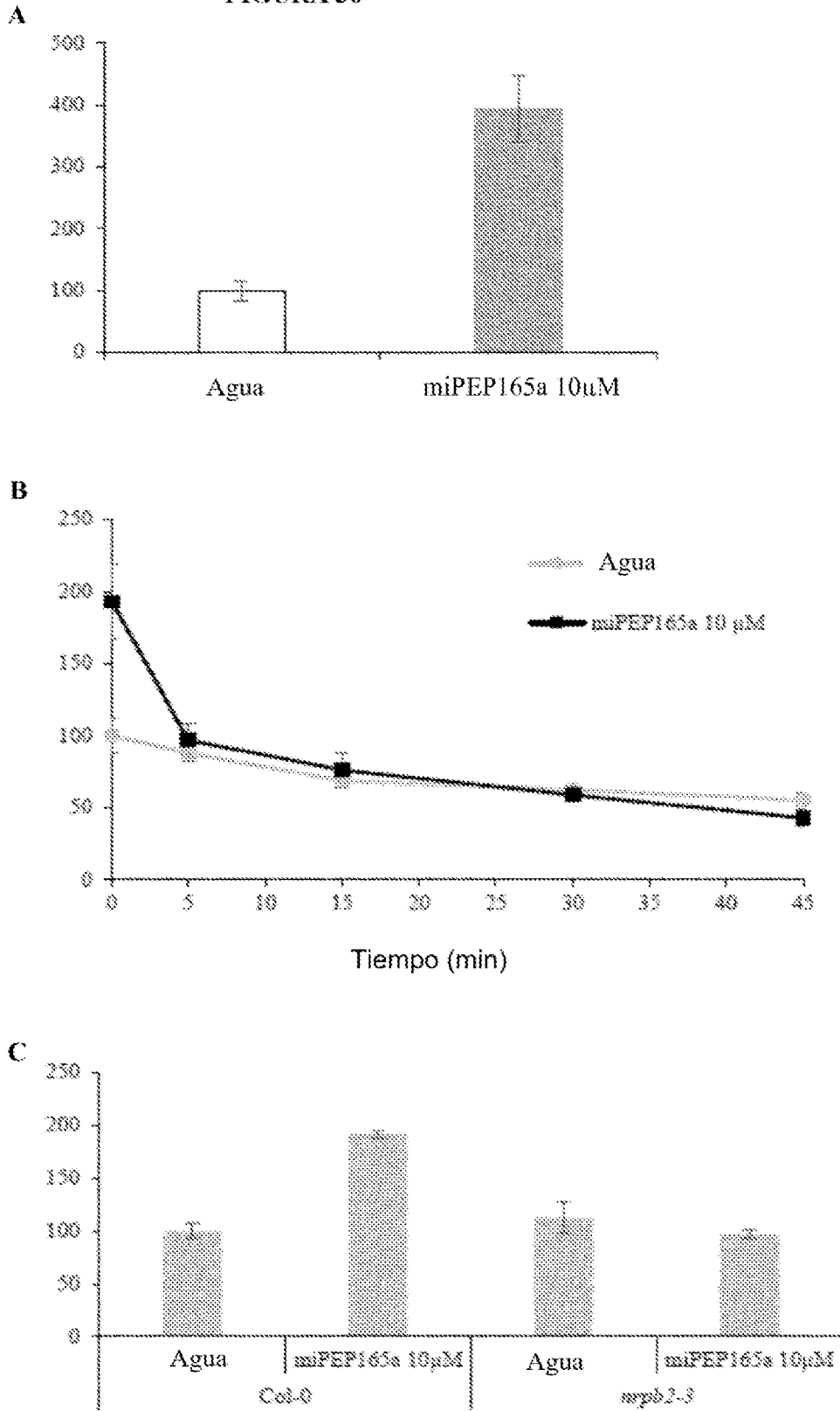


FIGURA 37

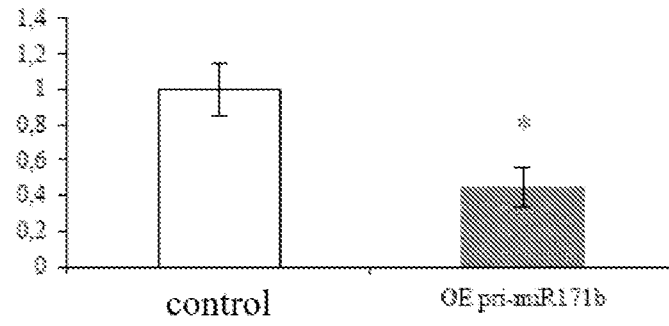


FIGURA 38

