

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 800**

51 Int. Cl.:

C12N 15/113 (2010.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2016** **E 23152543 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2024** **EP 4220360**

54 Título: **Oligonucleótidos para inducir la expresión del UBE3A paterno**

30 Prioridad:

12.11.2015 EP 15194367
19.09.2016 EP 16189502

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
04.12.2024

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

COSTA, VERONICA;
HEDTJÄRN, MAJ;
HOENER, MARIUS;
JAGASIA, RAVI;
JENSEN, MADS AABOE;
PATSCH, CHRISTOPH;
PEDERSEN, LYKKE y
RASMUSSEN, SØREN VESTERGAARD

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

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

ES 2 991 800 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

Oligonucleótidos para inducir la expresión del UBE3A paterno

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a oligonucleótidos (oligómeros) que son complementarios e hibridan al SNHG14 cadena abajo de SNORD109B, conduciendo a la inducción de la expresión paterna de la proteína ubiquitina ligasa E3A (UBE3A) en un animal o ser humano. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento del síndrome de Angelman.

ANTECEDENTES

El síndrome de Angelman es un trastorno neurogenético causado por la delección o inactivación de los genes UBE3A en el cromosoma 15q11.2 de herencia materna. La copia paterna del gen UBE3A está sujeta a impronta genómica y silenciamiento en neuronas por un transcrito endógeno antisentido del UBE3A, denominado SNHG14 (también conocido como UBE3A-ATS) (Meng et al. 2012 Hum Mol Genet. Vol. 21 pp. 3001-12). Otros tipos celulares distintos de las neuronas parecen expresar el gen UBE3A tanto del alelo materno como del paterno.

El síndrome de Angelman se caracteriza por una grave discapacidad intelectual y del desarrollo, trastornos del sueño, convulsiones, movimientos espasmódicos, anomalías en el EEG, risa o sonrisa frecuentes y profundos trastornos del lenguaje.

El WO 2012/064806 divulga un método para inducir la expresión del UBE3A en una célula mediante el uso de un inhibidor de la topoisomerasa. El método puede utilizarse para tratar el síndrome de Angelman. No se divulgan oligonucleótidos antisentido.

El WO 2014/004572 divulga oligonucleótidos con modificaciones de 2'-O-metoxietil-ARN (MOE) dirigidos a UBE3A-ATS de ratón. Los oligonucleótidos sólo se prueban en ensayos relacionados con ratones. En la región cadena abajo del MBII-52 del ARNsno (también conocido como SNORD115) y cadena arriba del pre-ARNm del UBE3A no hay conservación entre el ratón y el ser humano. Por lo tanto, los oligonucleótidos dirigidos al UBE3A-ATS de ratón no pueden traducirse en oligonucleótidos que funcionen en el ser humano. No se han descrito oligonucleótidos dirigidos contra la UBE3A-ATS humana.

35 OBJETIVO DE LA INVENCION

La presente invención identifica nuevos oligonucleótidos que inducen la expresión del UBE3A paterno humano en neuronas sin afectar significativamente a la expresión de los transcritos paternos SNORD115, SNORD116 y SNRPN.

40 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a oligonucleótidos dirigidos a un ácido nucleico capaz de suprimir la expresión del UBE3A y tratar o prevenir enfermedades relacionadas con la disminución de la actividad del UBE3A, en particular en células neuronales.

Por consiguiente, en un primer aspecto la invención proporciona oligonucleótidos antisentido que comprenden una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos un 98 % de complementariedad con la parte del ARN no codificante largo del SNHG14 humano correspondiente a la posición 25278410 a 25419462 en el cromosoma 15 humano versión GRCh38.p2 para su uso en el tratamiento o prevención del síndrome de Angelman en un sujeto. Esta región también se parece a la SEQ ID NO: 1. El oligonucleótido es un oligonucleótido antisentido, preferentemente con un diseño de gápmo. El oligonucleótido es capaz de inducir la expresión de UBE3A, en particular la expresión de UBE3A paterna en una neurona, por degradación, reducción o eliminación del supresor UBE3A, en particular por reducción del transcrito de ARN no codificante largo SNHG14 cadena abajo de SNORD109B. Se logra la reexpresión de UBE3A, sin afectar significativamente la expresión de SNORD115. La degradación del ácido nucleico diana se logra preferentemente a través del reclutamiento de nucleasas.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un oligonucleótido antisentido capaz de inducir la expresión de UBE3A paterno humano para uso en el tratamiento o prevención del síndrome de Angelman en un sujeto, en donde el oligonucleótido antisentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua que es 100% complementaria a una región del ácido nucleico diana de la posición 1 a 55318 de la SEQ ID NO: 1, en donde el oligonucleótido es de 15 a 20 nucleótidos de longitud o de 17 a 22 nucleótidos de longitud, en donde el oligonucleótido comprende uno o más nucleósidos modificados, en donde el uno o más nucleósidos modificados es un nucleósido modificado con azúcar 2', en donde el uno o más nucleósidos modificados con azúcar 2' se selecciona independientemente del grupo que consiste en 2'-O-alkil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcóxi-RN, 2'-O-metoxietil-ARN, 2'-amino-ADN, 2'-fluoro-ADN, ácido arábico nucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA y nucleósidos de LNA, en donde el oligonucleótido

comprende al menos un enlace internucleosídico modificado, en donde el enlace internucleosídico modificado es un enlace fosforotioato, en donde el oligonucleótido es un gapmero de la fórmula F-G-F' en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en 2, 3, 4 o 5 unidades de nucleósido modificadas y la región G consiste en 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósido. En un aspecto adicional, la invención proporciona un conjugado para uso en el tratamiento o prevención del síndrome de Angelman en un sujeto, el conjugado que comprende un oligonucleótido antisentido de la invención y al menos una porción conjugada unida covalentemente al oligonucleótido.

En un aspecto adicional, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los oligonucleótidos o conjugados de la invención y diluyentes, portadores, sales y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la invención proporciona métodos para la inducción *in vitro* de la expresión de UBE3A en una célula diana donde se suprime la expresión de UBE3A paterna, mediante la administración de un oligonucleótido, conjugado o composición de la invención en una cantidad eficaz a la célula.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: La cadena superior ilustra la región del transcrito SNHG14 cadena abajo de SNORD109B (UBE3A-ATS) donde las cajas negras indican la ubicación de los oligonucleótidos de ratón probados. La cadena inferior ilustra la región codificante de UBE3A, donde las cajas negras indican exones. El exón 1 se ubica alrededor de 160kb. Los oligonucleótidos se colocan en la región antisentido del Exón 9 (posicionado a ~ 97kb), Exón 10 (posicionado a ~ 92kb), Exón 13 (posicionado a ~ 77kb) y el extremo 5' del Exón 16 (posicionado a ~60kb).

Figura 2: Representación de la capacidad de los oligonucleótidos, probados en el Ejemplo 2, para inducir la reexpresión de UBE3A en cultivos de células neuronales humanas. Oligonucleótidos complementarios a la región de ARN no codificante largo de SNHG14 humano entre SNORD109B y la región cadena arriba de la región codificante de UBE3A (posición 1 a 55318 de la SEQ ID NO: 1) se indican con • no superposición.

Oligonucleótidos complementarios a la región del ARN no codificante largo de SNHG14 humano que es antisentido al pre-ARNm de UBE3A (posición 55319 a 141053 de la SEQ ID NO: 1) se indican con ▲superposición. Los oligonucleótidos de la Tabla 3 con protección para humanos y monos rhesus se indican en la parte inferior de cada gráfica como



. La conservación entre humanos:rhesus:ratón se indica mediante



. Las concentraciones de oligonucleótidos fueron 0.2, 1 y 5 microM como se indica en el lado derecho de cada gráfica.

DEFINICIONES

Oligonucleótidos

El término "oligonucleótido", tal como se utiliza en la presente, se define como una molécula que comprende dos o más nucleósidos enlazados covalentemente. Estos nucleósidos unidos covalentemente también pueden denominarse moléculas u oligómeros de ácido nucleico. Los oligonucleótidos suelen fabricarse en el laboratorio mediante síntesis química en fase sólida seguida de purificación. Cuando se hace referencia a una secuencia del oligonucleótido, se hace referencia a la secuencia u orden de las fracciones nucleobásicas, o modificaciones de las mismas, de los nucleótidos o nucleósidos enlazados covalentemente. El oligonucleótido de la invención es artificial y se sintetiza químicamente, y suele purificarse o aislarse. El oligonucleótido de la invención puede comprender uno o más nucleósidos o nucleótidos modificados.

Oligonucleótidos antisentido

El término "oligonucleótido antisentido", tal como se utiliza en la presente, se define como oligonucleótidos capaces de modular la expresión de un gen diana hibridándose a un ácido nucleico diana, en particular a una secuencia contigua en un ácido nucleico diana. Los oligonucleótidos antisentido no son esencialmente de doble cadena y, por tanto, no son ARNs. Preferiblemente, los oligonucleótidos antisentido de la presente invención son de cadena única.

Secuencia de nucleótidos contiguos

El término "secuencia de nucleótidos contiguos" se refiere a la región del oligonucleótido que es complementaria al ácido nucleico diana. El término se utiliza indistintamente en la presente con el término "secuencia de nucleobases contiguas" y el término "secuencia de motivos oligonucleotídicos". En algunas realizaciones, todos los nucleótidos del oligonucleótido están presentes en la secuencia de nucleótidos contiguos. En algunas realizaciones, el oligonucleótido comprende la secuencia de nucleótidos contiguos y puede, opcionalmente, comprender otro(s) nucleótido(s), por ejemplo una región enlazadora de nucleótidos que puede utilizarse para unir un grupo funcional a la secuencia de nucleótidos contiguos. La región enlazadora de nucleótidos puede o no ser complementaria al ácido nucleico diana.

Nucleótidos

Los nucleótidos son los componentes básicos de los oligonucleótidos y polinucleótidos y, a efectos de la presente invención, incluyen nucleótidos naturales y no naturales. En la naturaleza, los nucleótidos, como los de ADN y ARN, contienen una fracción de azúcar ribosa, una fracción de nucleobase y uno o varios grupos fosfato (ausentes en los nucleósidos). Los nucleósidos y nucleótidos también pueden denominarse indistintamente "unidades" o "monómeros".

Nucleósido modificado

El término "nucleósido modificado" o "modificación de nucleósido", tal como se utiliza en la presente, se refiere a nucleósidos modificados en comparación con el nucleósido de ADN o ARN equivalente mediante la introducción de una o más modificaciones de la fracción de azúcar o de la fracción de (nucleo)base. En una realización preferida, el nucleósido modificado comprende una fracción de azúcar modificada. El término nucleósido modificado también puede utilizarse en la presente de forma intercambiable con el término "análogo de nucleósido" o "unidades" o "monómeros" modificados.

Enlace internucleósido modificado

El término "enlace internucleosídico modificado" se define como se entiende en general por el experto en la técnica como enlaces distintos de los enlaces fosfodiéster (PO), que acoplan covalentemente dos nucleósidos entre sí. Los nucleótidos con enlace internucleosídico modificado también se denominan "nucleótidos modificados". En algunas realizaciones, el enlace internucleosídico modificado incrementa la resistencia a las nucleasas del

oligonucleótido en comparación con un enlace fosfodiéster. En los oligonucleótidos naturales, el enlace internucleosídico incluye grupos fosfato que crean una unión fosfodiéster entre nucleósidos adyacentes. Los enlaces internucleosídicos modificados son en particular útiles en la estabilización de oligonucleótidos para uso *in vivo*, y pueden servir para proteger frente a la escisión de nucleasas en regiones de nucleósidos de ADN o ARN en el oligonucleótido de la invención, por ejemplo, dentro de la región de hueco de un oligonucleótido gámpero, así como en regiones de nucleósidos modificados.

En una realización, el oligonucleótido comprende uno o más enlaces internucleosídicos modificados del fosfodiéster natural a un enlace que es, por ejemplo, más resistente al ataque de nucleasas. La resistencia a las nucleasas se puede determinar incubando el oligonucleótido en suero sanguíneo o usando un ensayo de resistencia a las nucleasas (por ejemplo, fosfodiesterasa de veneno de serpiente (SVPD)), ambos son bien conocidos en la técnica. Los enlaces internucleosídicos capaces de potenciar la resistencia a las nucleasas de un oligonucleótido se denominan enlaces internucleosídicos resistentes a las nucleasas. En realizaciones preferidas, se modifican al menos un 50 % de los enlaces internucleosídicos en el oligonucleótido, o la secuencia de nucleótidos

contiguos del mismo, se modifican, tal como al menos un 60 %, tal como al menos un 70 %, tal como al menos un 80 o tal como al menos un 90 % de los enlaces internucleosídicos en el oligonucleótido, o la secuencia de nucleótidos contiguos del mismo. En algunas realizaciones se modifican todos los enlaces

internucleosídicos del oligonucleótido, o la secuencia de nucleótidos contiguos del mismo. Se reconocerá que, en algunas realizaciones, los nucleósidos que unen el oligonucleótido de la invención a un grupo funcional no nucleotídico, tal como un conjugado, pueden ser fosfodiéster. En algunas realizaciones, todos los enlaces internucleosídicos del oligonucleótido, o la secuencia de nucleótidos contiguos del mismo, son enlaces internucleosídicos resistentes a las nucleasas.

Los enlaces internucleosídicos modificados se pueden seleccionar del grupo que comprende fosforotioato, difosforotioato y boranofosfato. En realizaciones preferidas, los enlaces internucleosídicos modificados son compatibles con el reclutamiento de la RNasaH del oligonucleótido de la invención, por ejemplo, fosforotioato, difosforotioato o boranofosfato.

En algunas realizaciones, el enlace internucleosídico comprende azufre (S), tal como un enlace internucleosídico de fosforotioato.

Un enlace internucleosídico de fosforotioato es en particular útil debido a la resistencia a las nucleasas, la farmacocinética beneficiosa y la facilidad de fabricación. En realizaciones preferidas, al menos un 50 % de los enlaces internucleosídicos en el oligonucleótido, o la secuencia de nucleótidos contiguos del mismo, son fosforotioato, tal como al menos un 60 %, tal como al menos un 70 %, tal como al menos un 80 o tal como al menos un 90 % de los enlaces internucleosídicos en el oligonucleótido, o la secuencia de nucleótidos contiguos del mismo son fosforotioato. En algunas realizaciones, todos los enlaces internucleosídicos del oligonucleótido, o la secuencia de nucleótidos contiguos del mismo, son fosforotioato.

En algunas realizaciones, el oligonucleótido comprende uno o más enlaces internucleosídicos neutros, en particular un enlace internucleosídico seleccionado de fosfotriéster, metilfosfonato, MMI, amida-3, formacetal o tioformacetal.

En el WO2009/124238 se divulgan otros enlaces internucleosídicos. En una realización, el enlace internucleosídico se selecciona de los conectores divulgados en el WO2007/031091. En particular, el enlace internucleosídico se puede seleccionar de -O-P(O)₂-O-, -O-P(O,S)-O-, -O-P(S)z-O-, -S-P(O)z-O-, -S-P(O,S)-O-, -S-P(S)z-O-, -O-P(O)₂-S-, -O-P(O,S)-S-, -S-P(O)₂-S-, -O-PO(R^H)-O-, 0-PO(OCH₃)-O-, -O-PO(NR^H)-O-, -O-PO(OCH₂CH₂S-R)-O-, -O-PO(BH₃)-O-, -O-PO(NHR^H)-O-, -OP(O)₂-NR^H-, -NR^H-P(O)₂-O-, -NR^H-CO-O-, -NR^H-CO-NR^H-, y/o el enlace internucleosídico puede seleccionarse del grupo que consiste en: -O-CO-O-, -O-CO-NR^H-, -NR^H-CO-CH₂-, -O-CH₂-CO-NR^H-, -O-CH₂-CH₂-NR^H-, -CO-NR^H-CH₂-, -CH₂-NR^H-CO-, -O-CH₂-CH₂-S-, -S-CH₂-CH₂-O-, -S-CH₂-CH₂-S-, -CH₂-SO₂-CH₂-, -CH₂-CO-NR^H-, -O-CH₂-CH₂-NR^H-CO-, -CH₂-NCH₃-O-CH₂-, donde R^H se selecciona de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄.

Los enlaces resistentes a las nucleasas, tales como los enlaces de fosfotioato, son en particular útiles en regiones de oligonucleótidos capaces de reclutar nucleasas cuando forman un dúplex con el ácido nucleico diana, tal como la región G para gámperos, o la región de nucleósidos no modificados de los oligómeros de cabeza y oligómeros de cola. Sin embargo, los enlaces de fosforotioato también pueden ser útiles en regiones que no reclutan nucleasas y/o en regiones potenciadoras de la afinidad, como las regiones F y F' de los gámperos, o la región de nucleósidos modificados de los oligómeros de cabeza y oligómeros de cola.

No obstante, cada una de las regiones de diseño puede comprender enlaces internucleosídicos distintos de fosforotioato, tales como enlaces fosfodiéster, en particular en regiones donde los nucleósidos modificados, tales como el LNA, protegen el enlace frente a la degradación por nucleasa. La inclusión de enlaces fosfodiéster, tales como uno o dos enlaces, en particular entre o contiguos a unidades de nucleósidos modificados (típicamente en las regiones de reclutamiento no de nucleasas) puede modificar la biodisponibilidad y/o biodistribución de un oligonucleótido; véase el WO2008/113832.

En una realización, todos los enlaces internucleosídicos en el oligonucleótido son enlaces fosforotioato y/o boranofosfato. Preferentemente, todos los enlaces internucleosídicos en el oligonucleótido son enlaces fosforotioato.

Nucleobase

El término nucleobase incluye la fracción de purina (por ejemplo, adenina y guanina) y pirimidina (por ejemplo, uracilo, timina y citosina) presente en nucleósidos y nucleótidos que forman uniones de hidrógeno en la hibridación de ácidos nucleicos. En el contexto de la presente invención, el término nucleobase también abarca nucleobases modificadas que pueden diferir de las nucleobases naturales, pero que son funcionales durante la hibridación de ácidos nucleicos. En este contexto, "nucleobase" se refiere tanto a las nucleobases naturales, tales como adenina, guanina, citosina, timidina, uracilo, xantina y hipoxantina, como a las variantes no naturales. Tales variantes se describen, por ejemplo, en Hirao *et al.* (2012) *Accounts of Chemical Research* vol 45 página 2055 y Bergstrom (2009) *Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry* Suppl. 37 1.4.1.

En algunas realizaciones, la fracción de nucleobase se modifica cambiando la purina o pirimidina en una purina o pirimidina modificada, como una purina sustituida o pirimidina sustituida, tal como una nucleobase seleccionada entre isocitosina, pseudoisocitosina, 5-metilcitosina, 5-tiozolo-citosina, 5-propinil-citosina, 5-propinil-uracilo, 5-bromouracilo, 5-tiazolo-uracilo, 2-tiouracilo, 2'tiotimina, inosina, diaminopurina, 6-aminopurina, 2-aminopurina, 2,6-diaminopurina y 2-cloro-6-aminopurina.

Las fracciones de nucleobase pueden indicarse mediante el código de letras de cada nucleobase correspondiente, por ejemplo A, T, G, C o U, en donde cada letra puede incluir opcionalmente nucleobases modificadas de función equivalente. Por ejemplo, en los oligonucleótidos ejemplificados, las fracciones de nucleobase se seleccionan entre A, T, G, C y 5-metilcitosina. Opcionalmente, para los gámperos de LNA, se pueden utilizar nucleósidos de LNA de 5-metilcitosina.

Oligonucleótido modificado

El término oligonucleótido modificado describe un oligonucleótido que comprende uno o más nucleósidos modificados con azúcar y/o enlaces internucleósidos modificados. El término «oligonucleótido químico» es un término que se ha utilizado en la literatura para describir oligonucleótidos con nucleósidos modificados.

Complementariedad

El término complementariedad describe la capacidad de emparejamiento de bases de Watson-Crick de los nucleósidos/nucleótidos. Los pares de bases de Watson-Crick son guanina (G)-citosina (C) y adenina (A)-timina (T)/uracilo (U). Se entenderá que los oligonucleótidos pueden comprender nucleósidos con nucleobases modificadas, por ejemplo, la 5-metilcitosina se utiliza a menudo en lugar de la citosina, y como tal el término complementariedad abarca el emparejamiento de bases Watson-Crick entre nucleobases no modificadas y modificadas (véase por ejemplo Hirao *et al.*, (2012) *Accounts of Chemical Research* vol 45 página 2055 y Bergstrom (2009) *Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl.* 37 1.4.1).

El término "% complementario", tal como se utiliza en la presente, se refiere al número de nucleótidos en porcentaje de una secuencia de nucleótidos contigua en una molécula de ácido nucleico (por ejemplo, oligonucleótido) que, en una posición dada, son complementarios (es decir, forman pares de bases de Watson-Crick con) una secuencia de nucleótidos contigua, en una posición dada de una molécula de ácido nucleico separada (por ejemplo, el ácido nucleico diana). El porcentaje se calcula contando el número de bases alineadas que forman pares entre las dos secuencias, dividiendo por el número total de nucleótidos del oligonucleótido y multiplicando por 100. En una comparación de este tipo, una nucleobase/nucleótido que no se alinea (forma un par de bases) se denomina emparejamiento erróneo.

El término "completamente complementario" se refiere al 100 % de complementariedad.

Hibridación

El término "hibridar" o "hibrida", tal como se usa en la presente, se debe entender como dos cadenas de ácido nucleico (por ejemplo, un oligonucleótido y un ácido nucleico diana) que forman enlaces de hidrógeno entre pares de bases en cadenas opuestas, formando así un dúplex. La afinidad de la unión entre dos cadenas de ácido nucleico es la fuerza de la hibridación. A menudo se describe en términos de la temperatura de fusión (T_m) definida como la temperatura a la que la mitad de los oligonucleótidos se duplican con el ácido nucleico diana. En condiciones fisiológicas, T_m no es estrictamente proporcional a la afinidad (Mergny y Lacroix, 2003, *Oligonucleotides* 13:515-537). La energía libre de Gibbs de estado estándar ΔG° es una representación más precisa de la afinidad de unión y está relacionada con la constante de disociación (K_d) de la reacción por $\Delta G^\circ = -RT \ln(K_d)$, donde R es la constante de gas y T es la temperatura absoluta. Por lo tanto, un ΔG° muy bajo de la reacción entre un oligonucleótido y el ácido nucleico diana refleja una fuerte hibridación entre el oligonucleótido y el ácido nucleico diana. ΔG° es la energía asociada con una reacción donde las concentraciones acuosas son 1M, el pH es 7 y la temperatura es 37°C. La hibridación de oligonucleótidos a un ácido nucleico diana es una reacción espontánea y para reacciones espontáneas ΔG° es menor que cero. ΔG° se puede medir experimentalmente, por ejemplo, mediante el uso del método de calorimetría de titulación isotérmica (ITC) como se describe en Hansen *et al.*, 1965, *Chem. Comm.* 36-38 y Holdgate *et al.*, 2005, *Drug Discov Today*. El experto sabrá que hay equipos comerciales disponibles para las mediciones de ΔG° . ΔG° también se puede estimar numéricamente utilizando el modelo del vecino más cercano como se describe en SantaLucia, 1998, *Proc Natl Acad Sci, EE. UU.* 95: 1460-1465 utilizando parámetros termodinámicos derivados adecuadamente descritos por Sugimoto *et al.*, 1995, *Biochemistry* 34:11211-11216 y McTigue *et al.*, 2004, *Biochemistry* 43:5388-5405. Con el fin de tener la posibilidad de modular su diana de ácido nucleico deseada mediante hibridación, los oligonucleótidos de la presente invención se hibridan con un ácido nucleico diana con valores ΔG° estimados por debajo de -10 kcal para oligonucleótidos que tienen una longitud de 10-30 nucleótidos. En algunas modalidades, el grado o la fuerza de hibridación se mide por la energía libre de Gibbs de estado estándar ΔG° . Los oligonucleótidos pueden hibridarse con un ácido nucleico diana con valores ΔG° estimados por debajo del intervalo de -10 kcal, tal como por debajo de -15 kcal, tal como por debajo de -20 kcal y tal como por debajo de -25 kcal para oligonucleótidos que tienen una longitud de 8-30 nucleótidos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos se hibridan con un ácido nucleico diana con un valor ΔG° estimado de -10 a -60 kcal, tal como -12 a -40, tal como de -15 a -30 kcal o -16 a -27 kcal tal como -18 a -25 kcal.

La diana

La diana se refiere a la proteína que se desea modular.

Ácido nucleico diana

Un ácido nucleico diana es la diana prevista con la que se hibrida el oligonucleótido de la invención, y puede ser, por ejemplo, un gen, un ARN, un ARN no codificante, un ARN no codificante largo, un ARNm y pre-ARNm, un ARNm maduro o una secuencia de ADNc. En algunas realizaciones, el ácido nucleico objetivo es un ARN no

codificante o un ARN no codificante largo, o una subsecuencia del mismo. Para la aplicación *in vivo* o *in vitro*, el oligonucleótido de la invención es capaz de disminuir el nivel del transcrito SNHG14 en dirección 3' de SNORD109B y de este modo, aliviar la supresión del transcrito de UBE3A paterno en la célula diana prevista. La secuencia contigua de nucleobases del oligonucleótido de la invención es complementaria al ácido nucleico objetivo, medido a lo largo del oligonucleótido, opcionalmente con la excepción de uno o dos apareamientos erróneos, y opcionalmente excluyendo las regiones enlazadoras basadas en nucleótidos que pueden enlazar el oligonucleótido a un grupo funcional opcional como un conjugado.

Secuencia diana

El oligonucleótido comprende una secuencia contigua de nucleótidos que es complementaria o hibrida con una subsecuencia de la molécula de ácido nucleico diana. El término "secuencia diana", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una secuencia de nucleótidos presente en el ácido nucleico diana que comprende la secuencia de nucleobases complementaria al oligonucleótido de la invención. En algunas realizaciones, la secuencia diana consiste en una región en el ácido nucleico diana que es complementaria a la secuencia de nucleótidos contiguos del oligonucleótido de la invención. En algunas realizaciones, la secuencia diana es más larga que la secuencia complementaria de un único oligonucleótido y, por ejemplo, puede representar una región preferente del ácido nucleico diana que se puede seleccionar por varios oligonucleótidos de la invención.

El oligonucleótido de la invención comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que es complementaria al ácido nucleico diana, tal como una secuencia diana.

El oligonucleótido comprende una secuencia de nucleótidos contiguos de al menos 8 nucleótidos que es complementaria a, o se hibrida a, una secuencia diana presente en la molécula de ácido nucleico diana. La secuencia de nucleótidos contiguos (y por lo tanto la secuencia diana) comprende al menos 8 nucleótidos contiguos, tal como 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos contiguos, tal como de 12 a 25, tal como de 14 a 18 nucleótidos contiguos.

Célula diana

El término célula diana, tal como se utiliza en la presente, se refiere a una célula que expresa el ácido nucleico diana. En algunas realizaciones, la célula diana puede ser *in vivo* o *in vitro*. En algunas realizaciones, la célula diana es una célula de mamífero, tal como una célula de roedor, tal como una célula de ratón o una célula de rata, o una célula de primate, tal como una célula de mono o una célula humana. En realizaciones preferidas, la célula diana es una célula neuronal.

Variante natural

El término "variante natural" se refiere a variantes del transcrito SNHG14 cadena abajo del gen SNORD109B o transcritos que se originan a partir de los mismos *loci* genéticos que el ácido nucleico diana, pero que pueden diferir, por ejemplo, en virtud de la degeneración del código genético que causa una multiplicidad de codones en el ARN no codificante largo. Por lo tanto, el oligonucleótido de la invención se puede diseñar para seleccionar al ácido nucleico diana y las variantes naturales del mismo.

Modulación de la expresión

El término "modulación de la expresión", tal como se utiliza en la presente, se debe entender como un término general para la capacidad de un oligonucleótido de alterar la cantidad de proteína UBE3A en comparación con la cantidad de UBE3A antes de la administración del oligonucleótido. De forma alternativa, la modulación de la expresión se puede determinar por referencia a un experimento de control donde no se administra el oligonucleótido de la invención. La modulación efectuada por el oligonucleótido está relacionada con su capacidad para reducir, eliminar, retirar, prevenir, decrecer, disminuir, o terminar la supresión del transcrito UBE3A paterno, por ejemplo, por degradación o retirada del transcrito SNHG14 no codificante cadena abajo del SNORD109B o por bloqueo o prevención de la actividad de la polimerasa asociada con el transcrito SNHG14 cadena abajo del SNORD109B. La modulación también se puede ver como la capacidad del oligonucleótido para restaurar, incrementar, o potenciar la expresión del UBE3A paterno, por ejemplo, mediante la eliminación o el bloqueo de los mecanismos inhibidores afectados por el transcrito SNHG14 no codificante cadena abajo del SNORD109B.

Nucleósidos modificados de alta afinidad

Un nucleósido modificado de alta afinidad es un nucleótido modificado que, cuando se incorpora en el oligonucleótido potencia la afinidad del oligonucleótido por su diana complementaria, por ejemplo como se mide por la temperatura de fusión (T_m). Un nucleósido modificado de alta afinidad de la presente invención produce preferentemente un aumento de la temperatura de fusión entre + 0,5 y + 12 °C, más preferentemente entre + 1,5 y + 10 °C y más preferentemente entre + 3 y + 8°C por nucleósido modificado. Son conocidos en la técnica numerosos nucleósidos modificados de alta afinidad e incluyen, por ejemplo, muchos nucleósidos sustituidos en

2' así como ácidos nucleicos bloqueados (LNA) (véase, por ejemplo, Freier & Altmann; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443 y Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213).

Modificaciones de azúcar

El oligómero de la invención puede comprender uno o más nucleósidos que tienen una porción de azúcar modificado, *es decir*, una modificación de la porción de azúcar en comparación con la porción de azúcar ribosa que se encuentra en el ADN y el ARN.

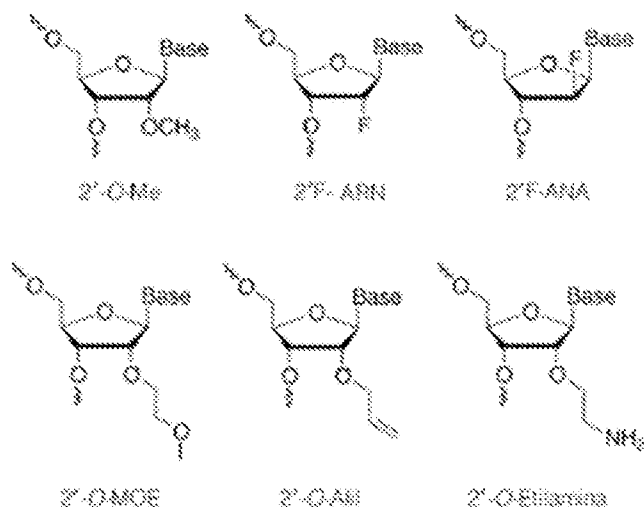
Se han realizado numerosos nucleósidos con modificación de la porción de azúcar ribosa, principalmente con el objetivo de mejorar ciertas propiedades de los oligonucleótidos, tal como la afinidad y/o la resistencia a las nucleasas.

Estas modificaciones incluyen aquellas en las que se modifica la estructura del anillo de ribosa, por ejemplo, mediante reemplazo con un anillo de hexosa (HNA), o un anillo bicíclico, que típicamente tiene un puente birradiclo entre los carbonos C2 y C4 en el anillo de ribosa (LNA), o un anillo de ribosa no unido que típicamente carece de un enlace entre los carbonos C2 y C3 (por ejemplo, UNA). Otros nucleósidos modificados con azúcar incluyen, por ejemplo, ácidos nucleicos de biciclohexosa (WO2011/017521) o ácidos nucleicos tricíclicos (WO2013/154798). Los nucleósidos modificados también incluyen nucleósidos donde la porción de azúcar se reemplaza con una porción sin azúcar, por ejemplo, en el caso de ácidos nucleicos peptídicos (PNA) o ácidos nucleicos de morfolino.

Las modificaciones del azúcar también incluyen modificaciones realizadas mediante la alteración de los grupos sustituyentes en el anillo de ribosa a grupos distintos del hidrógeno, o el grupo 2'-OH que se encuentra naturalmente en los nucleósidos de ADN y ARN. Los sustituyentes se pueden, por ejemplo, introducir en las posiciones 2', 3', 4' o 5'. Los nucleósidos con porciones modificadas con azúcar también incluyen nucleósidos modificados en 2', tal como nucleósidos sustituidos en 2'. De hecho, se ha prestado mucha atención al desarrollo de nucleósidos 2' sustituidos, y se ha encontrado que numerosos nucleósidos 2' sustituidos tienen propiedades beneficiosas cuando se incorporan a oligonucleótidos, tal como una mayor resistencia a los nucleósidos y una mayor afinidad.

Nucleósidos modificados en 2'.

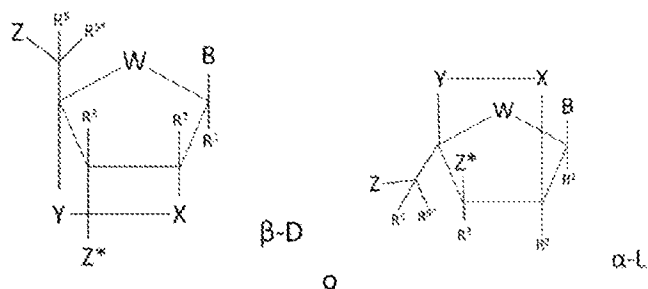
Un nucleósido modificado con azúcar en 2' es un nucleósido que tiene un sustituyente distinto de H o -OH en la posición 2' (nucleósido sustituido en 2') o comprende un birradiclo enlazado en 2', e incluye nucleósidos sustituidos en 2' y nucleósidos (puenteado de birradiclo 2' - 4') de LNA. Por ejemplo, el azúcar modificado en 2' puede proporcionar una afinidad de unión mejorada y/o una mayor resistencia a la nucleasa al oligonucleótido. Ejemplos de nucleósidos modificados sustituidos en 2' son 2'-O-alkil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcoxi-RN, 2'-O-metoxietil-ARN (Moe), 2'-amino-ARN, 2'-Fluoro-ARN y 2'-fluoro-ANA (F-ANA). Para obtener más ejemplos, consulte, por ejemplo, Freier & Altmann; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443 y Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213; y Deleavey y Damha, Chemistry and Biology 2012, 19, 937. Más adelante se muestran ilustraciones de algunos nucleósidos modificados sustituidos en 2'.



Nucleósidos de ácidos nucleicos bloqueados (LN \square).

Los nucleósidos de LNA son nucleósidos modificados que comprenden un grupo enlazador (denominado birradiclo o puente) entre C2' y C4' del anillo de azúcar ribosa de un nucleótido. Estos nucleósidos también se denominan ácido nucleico puenteado o ácido nucleico bicíclico (BNA) en la bibliografía.

- 5 En algunas modalidades, el nucleósido modificado o los nucleósidos de LNA del oligómero de la invención tienen una estructura general de la fórmula I o II:



Fórmula I

Fórmula II

- 10 en donde W se selecciona de -O-, -S-, -N(R^a)-, -C(R^aR^b)-, tal como, en algunas modalidades -O-;
- B designa una nucleobase o porción de nucleobase modificado;
- Z designa un enlace internucleosídico a un nucleósido adyacente, o un grupo 5'-terminal;
- 15 Z* designa un enlace internucleosídico a un nucleósido adyacente, o un grupo 3'-terminal;
- X designa un grupo seleccionado de la lista que consiste en -C(R a R^b)-, -C(R a)=C(R^b)-, -C(R a)=N-, -O-, -Si(R a)₂-, -S-, -SO₂-, -N(R a)- y >C=Z
- 20 En algunas modalidades, X se selecciona del grupo que consiste en: -O-, -S-, NH-, NR^aR^b-, -CH₂-, CR^aR^b-, -C(=CH₂)- y -C(=CR^aR^b)-
- En algunas modalidades, X es -O-
- 25 Y designa un grupo seleccionado del grupo que consiste en -C(R a R^b)-, -C(R a)=C(R^b)-, -C(R a)=N-, -O-, -Si(R a)₂-, -S-, -SO₂-, -N(R a)- y >C=Z
- En algunas modalidades, Y se selecciona del grupo que consiste en: -CH₂-, -C(R^aR^b)-, -CH₂CH₂-, -C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-, -CH₂CH₂CH₂-, -C(R^aR^b)C(R^aR^b)C(R^aR^b)-, -C(R^a)=C(R^b)-, y -C(R^a)=N-
- 30 En algunas realizaciones, Y se selecciona del grupo que consiste en: -CH₂-, -CHR^a-, -CHCH₃-, CR^aR^b-
- o -X-Y- en conjunto designan un grupo enlazador bivalente (también denominado radícula) en conjunto designan un grupo enlazador bivalente que consiste en 1, 2, 3 o 4 grupos/átomos seleccionados del grupo que consiste en -C(R a R^b)-, -C(R a)=C(R^b)-, -C(R a)=N-, -O-, -Si(R a)₂-, -S-, -SO₂-, -N(R a)-, y >C=Z,
- 35 En algunas modalidades, -X-Y- designa un birradiclo seleccionado de los grupos que consisten en: -X-CH₂-, -X-CR^aR^b-, -X-CHR^a-, -X-C(HCH₃)-, -O-Y-, -O-CH₂-, -S-CH₂-, -NH-CH₂-, -O-CHCH₃-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH(CH₃CH₃)-, -O-CH₂-CH₂-, OCH₂-CH₂-CH₂-, -O-CH₂OCH₂-, -O-NCH₂-, -C(=CH₂)-CH₂-, -NR^a-CH₂-, N-O-CH₂-, -S-CR^aR^b- y -S-CHR^a-.
- 40 En algunas realizaciones -X-Y- designa -O-CH₂- u -O-CH(CH₃)-.
- 45 en donde Z se selecciona de -O-, -S- y -N(R^a)-,
- y R^a y, cuando está presente R^b, cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno de C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquino de C₂₋₆ opcionalmente sustituido, hidroxi, alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alcóxialquilo de C₂₋₆, alquenoiloxi de C₂₋₆, carboxi, alcóxicarbonilo de C₁₋₆, alquilcarbonilo de C₁₋₆, formilo, arilo, ariloxi-carbonilo, ariloxi, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroariloxi-carbonilo, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo, amino, mono y di(alquilo de C₁₋₆)amino, carbamoilo, mono y di(alquil de C₁₋₆)amino-carbonilo, amino-alquilaminocarbonilo de C₁₋₆, mono y di(alquil de C₁₋₆)amino-alquil-aminocarbonilo de C₁₋₆, alquilcarbonilamino de C₁₋₆, carbamido, alcanóiloxi

de C₁₋₆, sulfono, alquilsulfonilo de C₁₋₆, nitro, azido, sulfanilo, alquiltio de C₁₋₆, halógeno, donde arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos y dos sustituyentes geminales R^a y R^b designan junto con metileno pueden estar opcionalmente sustituidos (CH₂), en donde todos los grupos quiméricos pueden ser encontrados en la orientación o S.

en donde R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno de C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquino de C₂₋₆ opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₆, alcoxialquilo de C₂₋₆, alquenoilo de C₂₋₆, carboxilo, alcoxycarbonilo de C₁₋₆, alquilcarbonilo de C₁₋₆, formilo, arilo, ariloalcoxi-carbonilo, ariloalcoxi, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroariloalcoxi-carbonilo, heteroariloalcoxi, heteroarilcarbonilo, amino, mono y di(alquilo de C₁₋₆)amino, carbamilo, mono y di(alquilo de C₁₋₆)amino-carbonilo, amino-alquilaminocarbonilo de C₁₋₆, mono y di(alquilo de C₁₋₆)amino- -alquil-aminocarbonilo de C₁₋₆, alquilcarbonilamino de C₁₋₆, carbamido, alcanoilo de C₁₋₆, sulfono, alquilsulfonilo de C₁₋₆, nitrilo, azido, sulfonilo, alquilo de C₁₋₆, halógeno, donde arilo y heteroarilo se pueden sustituir opcionalmente, y donde dos sustituyentes geminales designan juntos pueden ser oxo, imino, o metileno opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₆, tal como metilo e hidrógeno.

En algunas modalidades, R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno.

En algunas modalidades, R^1 , R^2 , R^3 , son todos hidrógeno, y cualquiera de R^5 y R^{5*} también es hidrógeno y el otro de R^5 y R^{5*} es distinto de hidrógeno, tal como alquilo de C_{1-6} tal como metilo.

En algunas modalidades, R^a es hidrógeno o metilo. En algunas modalidades, cuando está presente, R^b es hidrógeno o metilo.

En algunas modalidades, uno o ambos de R^a y R^b es hidrógeno

En algunas modalidades, uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es distinto de hidrógeno

En algunas modalidades, uno de R^a y R^b es metilo y el otro es hidrógeno

En algunas modalidades, tanto R^a como R^b son metilo.

En algunas modalidades, el birradicado -X-Y- es -O-CH₂-, Wes O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. Estos nucleósidos de LNA se divulgan en WO99/014226, WO00/66604, WO98/039352 y WO2004/046160, e incluyen lo que comúnmente se conoce como nucleósidos de beta-D-oxi LNA y alfa-L-oxi LNA.

En algunas modalidades, el birradicilo -X-Y- es -S-CH₂-, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. Estos nucleósidos de LNA de tio se divulgan en WO99/014226 y WO2004/046160.

En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- es -NH-CH₂-, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. Estos nucleósidos de LNA de amino se divulgan en WO99/014226 y WO2004/046160.

En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- es -O-CH₂-CH₂- o -O-CH₂-CH₂-CH₂-, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5'} son todos hidrógeno. Estos nucleósidos de LNA se divulgan en WO00/047599 y Morita et al, Bioorganic & Med. Chem. Lett. 12 73-76, e incluyen lo que comúnmente se conoce como ácidos nucleicos puenteados 2'-O-4' C-etileno (ENA).

En algunas modalidades, el birradiciclo -X-Y- es -O-CH₂-, W es O, y todos de R¹, R², R³, y uno de R⁵ y R^{5*} son hidrógeno, y el otro de R⁵ y R^{5*} es distinto de hidrógeno tal como alquilo de C₁₋₆, tal como metilo. Estos nucleósidos de LNA sustituidos en 5' se divulgan en WO2007/134181.

En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- es -O-CR a R^b-, en donde uno o ambos de R a y R^b son distintos de hidrógeno, tal como metilo, W es O, y todos de R¹, R², R³, y uno de R⁵ y R^{5*} son hidrógeno, y el otro de R⁵ y R^{5*} es distinto de hidrógeno tal como alquilo de C₁₋₆, tal como metilo. Estos nucleósidos de LNA modificados con bis se divulgan en WO2010/077578.

En algunas modalidades, el birradicilo -X-Y- designa el grupo enlazador bivalente -O-CH(CH₂OCH₃)- (ácido nucleico bicíclico 2' O-metoxietilado - Seth et al., 2010, J. Org. Chem. Vol. 75(5) págs. 1569-81). En algunas modalidades, el birradicilo -X-Y- designa el grupo enlazador bivalente -O-CH(CH₂CH₃)- (ácido nucleico bicíclico de 2'O-etilo - Seth et al., 2010, J. Org. Chem. Vol. 75(5) págs. 1569-81). En algunas modalidades, el birradicilo -X-Y- es -O-CHR^a-, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. Estos nucleósidos de LNA sustituidos en 6' se divulgan en WO10036698 y WO07090071.

En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- es -O-CH(CH₂OCH₃)-, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. Estos nucleósidos de LNA también se conocen como MOE cíclicas en la técnica (cMOE) y se divulgan en WO07090071.

- 5 En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- designa el grupo enlazador bivalente -O-CH(CH₃)-, - en cualquiera de la configuración R- o S-. En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- en conjunto designa el grupo enlazador bivalente -O-CH₂-O-CH₂- (Seth et al., 2010, J. Org. Chem.). En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- es -O-CH(CH₃)-, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. Estos nucleósidos de LNA de metil en 6'
- 10 también se conocen como nucleósidos cET en la técnica, y pueden ser estereoisómeros (S)cET o (R)cET, como se divulga en WO07090071 (beta-D) y WO2010/036698 (alfa-L).

- 15 En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- es -O-CR^a a R^b-, en donde ni en R^a ni en R^b es hidrógeno, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. En algunas modalidades, R^a y R^b son ambos metilo. Estos nucleósidos de LNA disustituídos en 6' se divulgan en WO 2009006478.

- En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- es -S-CHR^a-, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. Estos nucleósidos de LNA de tio sustituidos en 6' se divulgan en WO11156202. En algunas modalidades de LNA de tio sustituido en 6', R^a es metilo.

- 20 En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- es -C(=CH₂)-C(R^a a R^b)-, tal como -C(=CH₂)-CH₂- , o - C(=CH₂)-CH(CH₃)-W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. Estos nucleósidos de LNA de vinil carbo se divulgan en WO08154401 y WO09067647.

- 25 En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- es -N(-OR^a)-, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. En algunas modalidades, R^a es alquilo de C₁₋₆ tal como metilo. Estos nucleósidos de LNA también se conocen como LNA sustituidos con N y se divulgan en WO2008/150729. En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- conjuntamente designa el grupo enlazador bivalente -O-NR^a-CH₃-(Seth et al., 2010, J. Org. Chem.). En algunas modalidades, el birradiclo -X-Y- es -N(R^a)-, W es O, y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. En algunas modalidades, R^a es alquilo de C₁₋₆ tal como metilo.

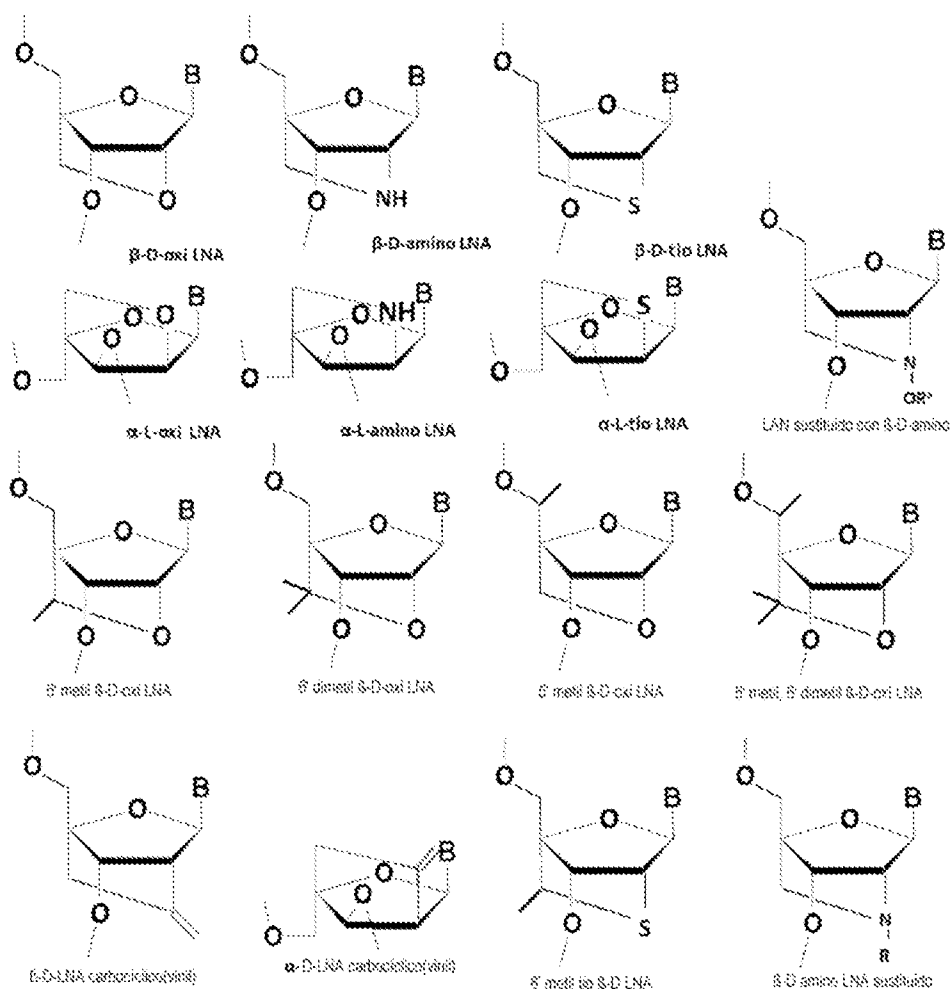
- 30 En algunas modalidades, uno o ambos de R⁵ y R^{5*} es hidrógeno y, cuando se sustituye, el otro de R⁵ y R^{5*} es alquilo de C₁₋₆ tal como metilo. En esta modalidad, R¹, R², R³, pueden ser todos hidrógeno, y el birradiclo -X-Y- se puede seleccionar de -O-CH₂- o -O-C(HCR^a)-, tal como -O-C(HCH₃)-.

- 35 En algunas modalidades, el birradiclo es -Cr^a a R^b-O-Cr^a a R^b-, tal como CH₂-O-CH₂-, W es O y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. En algunas modalidades, R^a es alquilo de C₁₋₆ tal como metilo. Estos nucleósidos de LNA también se conocen como nucleótidos restringidos conformacionalmente (CRN) y se divulgan en WO2013036868.

- 40 En algunas modalidades, el birradiclo es -O-CR^a a R^b-O-CR^a a R^b-, tal como O-CH₂-O-CH₂-, W es O y todos de R¹, R², R³, R⁵ y R^{5*} son todos hidrógeno. En algunas modalidades, R^a es alquilo de C₁₋₆ tal como metilo. Estos nucleósidos de LNA también se conocen como nucleótidos COC y se divulgan en Mitsuoka et al., Nucleic Acids Research 2009 37(4), 1225-1238.

- 45 Se reconocerá que, a menos que se especifique, los nucleósidos de LNA pueden estar en la estereoisofoma beta-D o alfa-L.

En el Esquema 1 se presentan determinados ejemplos de nucleósidos de LNA.



Como se ilustra en los ejemplos, en modalidades preferidas de la invención los nucleósidos de LNA en los oligonucleótidos son nucleósidos de beta-D-oxi-LNA.

5

Degradación mediada por nucleasa

La degradación mediada por nucleasa se refiere a un oligonucleótido que puede mediar la degradación de una secuencia de nucleótidos complementaria cuando forma un dúplex con una secuencia de este tipo.

10

En algunas realizaciones, el oligonucleótido puede actuar por medio de la degradación mediada por nucleasa del ácido nucleico diana, donde los oligonucleótidos de la invención pueden reclutar una nucleasa, en particular una endonucleasa, preferentemente endorribonucleasa (RNasa), tal como RNasa H. Los ejemplos de diseños de oligonucleótidos que actúan por medio de mecanismos mediados por nucleasas son oligonucleótidos que típicamente comprenden una región de al menos 5 o 6 nucleósidos de ADN y están flanqueados en un lado o en ambos lados por nucleósidos potenciadores de la afinidad, por ejemplo gápmers, oligómeros de cabeza y oligómeros de cola

15

□ actividad y reclutamiento de la RNasa H

20

La actividad RNasa H de un oligonucleótido antisentido se refiere a su capacidad para reclutar RNasa H cuando está en un dúplex con una molécula de ARN complementaria. El WO01/23613 proporciona *métodos in vitro* para determinar la actividad RNasaH, que pueden usarse para determinar la capacidad de reclutar RNasaH. Típicamente, se considera que un oligonucleótido es capaz de reclutar RNasa H si, cuando se le proporciona una secuencia de ácido nucleico diana complementaria, tiene una tasa inicial, medida en pmol//min, de al menos un 10 % o más de un 20 % del valor de la tasa inicial determinada cuando se usa un oligonucleótido que tiene la misma secuencia de bases que el oligonucleótido modificado que se está sometiendo a prueba, pero que contiene solo monómeros de ADN, con enlaces fosforotioato entre todos los monómeros en el oligonucleótido, y usando la metodología

25

proporcionada por el ejemplo 91 - 95 del WO01/23613.

30

Gápmero

El término gápmero como se usa en la presente se refiere a un oligonucleótido antisentido que comprende una región de oligonucleótidos de reclutamiento de RNasa H (hueco) que está flanqueada en 5' y 3' por uno o más nucleósidos modificados potenciadores de la afinidad (flancos). En la presente se describen diversos diseños de gápmeros. Los oligómeros de cabeza y los oligómeros de cola son oligonucleótidos que pueden reclutar RNasa H donde falta uno de los flancos, es decir, solo uno de los extremos del oligonucleótido comprende nucleósidos modificados potenciadores de la afinidad. Para los oligómeros de cabeza falta el flanco 3' (es decir, el flanco 5' comprende nucleósidos modificados potenciadores de la afinidad) y para los oligómeros de cola falta el flanco 5' (es decir, el flanco 3' comprende nucleósidos modificados potenciadores de la afinidad).

Gápmero de LNA

El término gápmero de LNA es un oligonucleótido gápmero en el que al menos uno de los nucleósidos modificados potenciadores de la afinidad es un nucleósido de LNA.

Gápmero de alas mixtas

El término gápmero de ala mixta se refiere a un gápmero de LNA en donde las regiones de flanco comprenden al menos un nucleósido de LNA y al menos un nucleósido no modificado de LNA, tal como al menos un nucleósido modificado sustituido en 2', tal como, por ejemplo, nucleósidos de 2'-O-alkil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcoxi-RN, 2'-O-metoxietil-ARN (MOE), 2'-amino-ARN, 2'-Fluoro-ARN y 2'-F-ANA. En algunas modalidades, el gápmero de ala mixta tiene un flanco que comprende nucleósidos de LNA (por ejemplo, 5' o 3') y el otro flanco (3' o 5' respectivamente) comprende nucleósidos modificados sustituidos en 2'.

Conjugado

El término conjugado, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un oligonucleótido que está unido covalentemente a una fracción no nucleotídica (fracción conjugada o región C o tercera región).

La conjugación del oligonucleótido de la invención con una o más fracciones no nucleotídicas puede mejorar la farmacología del oligonucleótido, por ejemplo, afectando a la actividad, distribución celular, captación celular o estabilidad del oligonucleótido. En algunas realizaciones, la fracción conjugada modifica o potencia las propiedades farmacocinéticas del oligonucleótido mejorando la distribución celular, biodisponibilidad, metabolismo, excreción, permeabilidad y/o captación celular del oligonucleótido. En particular, el conjugado puede dirigir el oligonucleótido a un órgano, tejido o tipo celular específico y potenciar así la eficacia del oligonucleótido en ese órgano, tejido o tipo de células. Al mismo tiempo, el conjugado puede servir para reducir la actividad del oligonucleótido en tipos de células, tejidos u órganos no diana, por ejemplo, la actividad fuera de objetivo o la actividad en tipos de células, tejidos u órganos no objetivo. Los WO 93/07883 y WO 2013/033230 proporcionan fracciones conjugadas adecuadas. El WO 2012/143379 proporciona un método de administración de un fármaco a través de la barrera hematoencefálica por conjugación con un fragmento de anticuerpo con afinidad por el receptor de transferrina.

Los conjugados de oligonucleótidos y su síntesis también han sido objeto de exhaustivas revisiones por parte de Manoharan en Antisense Drug Technology, Principles, Strategies, and Applications, S.T. Crooke, ed., Ch. 16, Marcel Dekker, Inc., 2001 and Manoharan, Antisense and Nucleic Acid Drug Development, 2002, 12, 103.

En una realización, la fracción no nucleotídica (fracción conjugada) se selecciona del grupo formado por carbohidratos, ligandos del receptor de superficie celular, sustancias farmacéuticas, hormonas, sustancias lipófilas, polímeros, proteínas, péptidos, toxinas (por ejemplo, toxinas bacterianas), vitaminas, proteínas víricas (por ejemplo, cápsides) o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la fracción no nucleotídica es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, como un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que facilita el suministro a través de la barrera hematoencefálica, en particular un anticuerpo o fragmento de anticuerpo dirigido al receptor de transferrina.

Enlazadores

Un enlace o enlazador es una conexión entre dos átomos que une un grupo químico o segmento de interés a otro grupo químico o segmento de interés a través de uno o más enlaces covalentes. Las porciones conjugadas se pueden unir al oligonucleótido directamente o a través de una porción enlazadora (por ejemplo, enlazador o anclaje). Los enlazadores sirven para conectar covalentemente una tercera región, por ejemplo, una porción conjugada (Región C), a una primera región, por ejemplo, un oligonucleótido (región A).

En algunas modalidades de la invención, el conjugado o conjugado de oligonucleótido de la invención puede comprender opcionalmente una región enlazadora (segunda región o región B y/o región Y) que se coloca entre el oligonucleótido (región A o primera región) y la porción conjugada (región C o tercera región).

La región B se refiere a enlazadores bioescindibles que comprenden o consisten en un enlace fisiológicamente lábil que es escindible en condiciones normalmente encontradas o análogas a las encontradas dentro de un cuerpo de mamífero. Las condiciones bajo las cuales los enlazadores fisiológicamente lábiles experimentan transformación química (por ejemplo, escisión) incluyen condiciones químicas tal como pH, temperatura, condiciones o agentes oxidativos o reductores, y concentración de sal encontrada en o análoga a las encontradas en células de mamífero. Las condiciones intracelulares de mamíferos también incluyen la presencia de actividad enzimática normalmente presente en una célula de mamífero tal como de enzimas proteolíticas o enzimas hidrolíticas o nucleasas. En una modalidad, el enlazador bioescindible es susceptible a la escisión por nucleasa S1. En una modalidad preferida, el enlazador susceptible a nucleasa comprende entre 1 y 10 nucleósidos, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleósidos, más preferentemente entre 2 y 6 nucleósidos y lo más preferentemente entre 2 y 4 nucleósidos enlazados que comprenden al menos dos enlaces fosfodiéster consecutivos, tal como al menos 3 o 4 o 5 enlaces fosfodiéster consecutivos. Preferentemente, los nucleósidos son ADN o ARN. Los enlazadores bioescindibles que contienen fosfodiéster se describen con más detalle en WO 2014/076195.

La región Y se refiere a enlazadores que no son necesariamente bioescindibles, pero que sirven principalmente para conectar covalentemente una porción conjugada (región C o tercera región), a un oligonucleótido (región A o primera región). Los enlazadores de región Y pueden comprender una estructura de cadena o un oligómero de unidades de repetición tal como etilenglicol, unidades de aminoácidos o grupos aminoalquilo. Los conjugados de oligonucleótidos de la presente invención se pueden construir de los siguientes elementos regionales A-C, A-B-C, A-BY-C, A-Y-B-C o A-Y-C. En algunas modalidades, el enlazador (región Y) es un aminoalquilo, tal como un grupo aminoalquilo de C2 - C36, que incluye, por ejemplo, grupos aminoalquilo de C6 a C12. En una modalidad preferida, el enlazador (región Y) es un grupo aminoalquilo de C6.

Control

Por el término "control", cuando se utiliza en relación con las mediciones del efecto de un oligonucleótido, se entiende generalmente que el control es un individuo o célula diana no tratada o un individuo o célula diana tratada con un oligonucleótido no objetivo (simulación). Sin embargo, también se puede tratar de un individuo tratado con los cuidados habituales.

Tratamiento

El término "tratamiento", como se usa en la presente, se refiere tanto al tratamiento de una enfermedad existente (por ejemplo, una enfermedad o trastorno como se denomina en la presente), como a la prevención de una enfermedad, es decir, profilaxis. Por lo tanto, se reconocerá que el tratamiento como se menciona

en la presente, en algunas realizaciones, puede ser profiláctico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La diana

Un aspecto de la invención es modular el nivel de expresión de la proteína UBE3A de cerdo, primate o humana, en particular para aumentar la expresión de la expresión de UBE3A paterna en células neuronales, en particular en células neuronales humanas. La proteína UBE3A humana existe en varias isoformas que se enumeran en Uniprot nr. Q05086. Varias mutaciones en el gen materno UBE3A pueden dar lugar al síndrome de Angelman.

El ácido nucleico diana para los oligonucleótidos de la invención es ARN, en particular un ARN no codificante largo. El ARN no codificante largo al que se dirigen los oligonucleótidos de la presente invención es SNHG14 humano (también conocido como UBE3A-ATS con número de entrada Ensembl ENSG00000224078, versión GRCh38.p2). En particular, el ácido nucleico diana es la región cadena abajo de SNORD109B correspondiente a la posición 25278410 a 25419462 en el cromosoma 15 (SEQ ID NO: 1). En el mono Rhesus (Macaca mulatta), el supresor UBE3A se define como la región corriente abajo de SNORD109A correspondiente a la posición 4222848 a 4373084 (cadena directa) en el cromosoma 7 utilizando el montaje Ensembl MMUL 1.0 (SEQ ID NO: 2).

En algunas modalidades, el ácido nucleico diana es la SEQ ID NO: 1, o variantes de origen natural de la misma.

En determinadas modalidades, el ácido nucleico diana corresponde a regiones que se conservan entre humanos (SEQ ID NO: 1) y mono Rhesus (SEQ ID NO: 2). En determinadas modalidades, el ácido nucleico diana corresponde a regiones que se conservan entre el ser humano (SEQ ID NO: 1), el mono Rhesus (SEQ ID NO: 2) y ratón (SEQ ID NO: 3).

En determinadas modalidades, el ácido nucleico diana es la región que es antisentido al pre-ARNm de UBE3A, esta región corresponde a la posición 55319 a 141053 de la SEQ ID NO: 1.

En determinadas modalidades, el ácido nucleico diana es la región cadena abajo de SNORD109B y cadena arriba de la región que es antisentido al pre-ARNm de UBE3A, esta región corresponde a la posición 1 a 55319 de la SEQ ID NO: 1.

5 En algunas modalidades, el ácido nucleico diana está presente en una célula, tal como una célula de mamífero, en particular una célula humana *in vitro* o *in vivo* (la célula diana). En determinadas modalidades, la célula diana es una neurona, preferentemente una célula neuronal humana.

10 La secuencia diana puede ser una subsecuencia del ácido nucleico diana. En algunas modalidades, el oligonucleótido se dirige a la subsecuencia seleccionada del grupo que consiste en la región antisentido del exón 9, exón 10, exón 13, exón 14, intrón 14, exón 15, intrón 15 y exón 16 de UBE3A. En algunas modalidades, el oligonucleótido o la secuencia de nucleótidos contigua se hibrida o es complementaria a una molécula de ácido nucleico de cadena simple seleccionada del grupo que consiste en las posiciones: 55319-76274, 77483-77573, 92157-93403 y 97056-97354 de la SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, el oligonucleótido o la secuencia de nucleótidos contigua se hibrida o es complementaria a una molécula de ácido nucleico de cadena simple seleccionada del grupo que consiste en las posiciones: 60821-60849, 77567-77583, 92323-92339 y 97156-97172 de la SEQ ID NO: 1.

20 En algunas modalidades, el ácido nucleico diana es una región correspondiente a las posiciones 9200-9250 de la SEQ ID NO: 1.

En algunas modalidades, el ácido nucleico diana es una región correspondiente a las posiciones 11505-11555 de la SEQ ID NO: 1.

25 En algunas modalidades, el ácido nucleico diana es una región correspondiente a las posiciones 15100-15150 de la SEQ ID NO: 1.

En algunas modalidades, el ácido nucleico diana es una región correspondiente a las posiciones 30590-30740 de la SEQ ID NO: 1.

30 En algunas modalidades, el ácido nucleico diana es una región correspondiente a las posiciones 46380-46430 de la SEQ ID NO: 1.

Los oligonucleótidos de la invención

35 La invención se refiere a oligonucleótidos capaces de modular la expresión de UBE3A paterna, en particular la inducción o regulación positiva de UBE3A expresada por vía paterna en células neuronales. La modulación se logra hibridando con un ácido nucleico diana ubicado en el transcrito SNHG14 de ARN no codificante largo cadena abajo de SNORD109B. En determinadas modalidades, el oligonucleótido de la invención se hibrida con una subsecuencia del ácido nucleico diana de la SEQ ID NO: 1 con un ΔG° por debajo de -10 kcal, tal como con un ΔG° entre -10 a -60 kcal, tal como -12 a -40, tal como de -15 a -30 kcal o -16 a -27 kcal tal como -18 a -25 kcal.

40 El oligonucleótido de la invención es un oligonucleótido antisentido que se dirige al transcrito SNHG14 de cerdo, mono rhesus y/o humano cadena abajo de SNORD109B.

45 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido de la invención es capaz de modular la expresión de la diana mediante la eliminación, interferencia o disminución del supresor de la diana. Preferentemente, los oligonucleótidos de la invención inducen la expresión de UBE3A en una célula, en particular la expresión de UBE3A paterna en una neurona, por degradación o eliminación del transcrito SNHG14 cadena abajo de SNORD109B. En algunas modalidades, los oligonucleótidos de la invención son capaces de aumentar la expresión de UBE3A en al menos 20% en comparación con el nivel de expresión de UBE3A en una célula neuronal tratada con solución salina o un oligonucleótido no dirigido, más preferentemente en al menos 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 80%, 100%, 120%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 210%, 220%, 230%, 240% o 250% en comparación con el nivel de expresión de UBE3A en una célula neuronal tratada con solución salina o un oligonucleótido no dirigido.

50 En modalidades adicionales, los oligonucleótidos de la invención son capaces de disminuir el nivel del transcrito SNHG14 cadena abajo de SNORD109B (en particular la parte del transcrito que es antisentido a la región de pre-ARNm de UBE3A) en al menos 20% en comparación con el nivel del transcrito SNHG14 cadena abajo de SNORD109B en una célula neuronal tratada con solución salina o un oligonucleótido no dirigido, más preferentemente en al menos 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95% en comparación con el nivel del transcrito SNHG14 cadena abajo de SNORD109B en una célula neuronal tratada con solución salina o un oligonucleótido no dirigido, sin reducir los niveles de SNORD115 en más de 0%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%, 25% o 30% en comparación con el nivel de SNORD115 en una célula tratada con solución salina o un oligonucleótido no dirigido. Los transcritos SNRPN y SNORD116 se ubican corriente arriba del transcrito SNORD115, por lo tanto, si el transcrito SNORD115 no se reduce por el oligonucleótido, es muy probable que se reduzcan los transcritos SNRPN y SNORD116 tampoco. En una

60 modalidat adicional, los niveles de transcritos SNRPN y SNORD116 no se reducen en más de 0%, 1%, 2%, 3%,

4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%, 25% o 30% en comparación con el nivel de SNRPN y SNORD116 en una célula tratada con solución salina o un oligonucleótido no dirigido.

- 5 La modulación diana se desencadena por la hibridación entre una secuencia de nucleótidos contigua del oligonucleótido y el ácido nucleico diana. En algunas modalidades, el oligonucleótido de la invención comprende apareamientos erróneos entre el oligonucleótido y el ácido nucleico diana. A pesar de los apareamientos erróneos, la hibridación con el ácido nucleico diana aún puede ser suficiente para mostrar una modulación deseada de la expresión de UBE3A. La afinidad de unión reducida resultante de apareamientos erróneos se puede compensar ventajosamente mediante un mayor número de nucleótidos en el oligonucleótido y/o un mayor número de
- 10 nucleósidos modificados capaces de aumentar la afinidad de unión a la diana, tal como nucleósidos modificados en 2', que incluyen LNA, presentes dentro de la secuencia de oligonucleótidos.
- 15 Un aspecto de la presente invención se refiere a un oligonucleótido antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 98%, tal como 100% de complementariedad con la posición 25278410 a 25419462 en el cromosoma humano 15.
- 20 En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia contigua que es al menos 98% o 100% complementaria con una región del ácido nucleico diana que se muestra como la SEQ ID NO: 1, 2 o 3.
- 25 En una modalidad preferida, el oligonucleótido de la invención, o la secuencia de nucleótidos contigua de este, es completamente complementario (100% complementario) a una región del ácido nucleico diana que se muestra como la SEQ ID NO: 1, o en algunas modalidades puede comprender uno o dos apareamientos erróneos entre el oligonucleótido y el ácido nucleico diana.
- 30 En algunas modalidades, la secuencia de oligonucleótidos es 100% complementaria a una región de ácido nucleico diana correspondiente presente en la SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2. En algunas modalidades, la secuencia de oligonucleótidos es 100% complementaria a una región de ácido nucleico diana correspondiente presente en la SEQ ID NO: 1, 2 y 3.
- 35 En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad, tal como 100% de complementariedad, con una región de ácido nucleico diana correspondiente presente en la SEQ ID NO: 1, en donde la región de ácido nucleico diana se selecciona del grupo que consiste en la región A1 a A3649 en la tabla 1
- 35 Tabla 1: Regiones de la SEQ ID NO 1 que se pueden dirigir utilizando el oligonucleótido de la invención

Reg. A	Posición en SEQ		Longitud	Reg. A	Posición en SEQ		Longitud	Reg. A	Posición en SEQ		Longitud
	de	a			de	a			de	a	
1	10	75	66	1218	50838	50864	27	2434	96887	96916	30
2	77	91	15	1219	50870	50884	15	2435	96928	96944	17
3	93	108	16	1220	50885	50911	27	2436	96946	96959	14
4	168	213	46	1221	50924	50937	14	2437	96970	96990	21
5	217	282	66	1222	50939	50974	36	2438	96992	97021	30
6	284	299	16	1223	50980	51008	29	2439	97023	97037	15
7	301	328	28	1224	51015	51030	16	2440	97039	97073	35
8	330	344	15	1225	51034	51047	14	2441	97075	97366	292
9	361	400	40	1226	51075	51089	15	2442	97368	97393	26
10	415	447	33	1227	51109	51123	15	2443	97420	97466	47
11	449	470	22	1228	51135	51172	38	2444	97469	97507	39
12	472	487	16	1229	51189	51216	28	2445	97513	97529	17
13	489	521	33	1230	51241	51260	20	2446	97531	97563	53
14	523	540	18	1231	51273	51294	22	2447	97585	97600	16

Reg. A	Posición en SEQ ID NO 1	Longitud	Reg. A	Posición en SEQ ID NO 1	Longitud	Reg. A	Posición en SEQ ID NO 1	Longitud	Reg. A	Posición en SEQ ID NO 1	Longitud	Reg. A	Posición en SEQ ID NO 1	Longitud
54	1923	1943	22	1271	526814	526845	32	2487	98344	98688	25	15	551	579
55	1946	1957	42	1272	528334	528357	24	2488	98578	98704	27	16	590	638
56	1955	2051	67	1275	528558	528685	28	2489	98753	98718	16	17	552	679
57	2053	2062	30	1274	528887	529453	57	2490	98735	98754	19	18	572	733
58	2068	2153	17	1275	52945	52962	18	2491	98776	98794	17	19	735	756
59	2108	2125	20	1276	529971	53019	48	2492	98832	98831	20	20	758	773
60	2132	2257	76	1277	53011	53036	26	2493	98845	98876	32	21	791	829
61	2209	2234	26	1278	53053	53066	14	2494	98878	98900	23	22	831	879
62	2247	2261	15	1279	53092	53112	21	2495	98930	98972	73	23	882	903
63	2263	2268	24	1280	53124	53151	28	2496	98951	98976	16	24	916	949
64	2290	2298	17	1281	53161	53176	15	2497	98973	98988	25	25	951	989
65	2308	3328	22	1282	53184	53220	37	2498	99011	99029	19	26	1007	1021
66	2347	3341	15	1283	53222	53243	22	2499	99032	99095	33	27	1016	1050
67	2358	2431	34	1284	53245	53260	16	2500	99087	99107	41	28	1052	1090
68	2447	2468	22	1285	53273	53304	27	2501	99151	99186	36	29	1052	1138
69	2470	2555	36	1286	53311	53346	36	2502	99185	99218	32	30	1147	1178
70	2563	2579	15	1287	53364	53386	23	2503	99222	99245	24	31	1175	1212
71	2579	2592	14	1288	53388	53404	17	2504	99255	99276	23	32	1220	1242
72	2599	2605	17	1289	53417	53431	15	2505	99288	99312	25	33	1246	1299
73	2604	2657	84	1290	53449	53463	15	2506	99314	99338	25	34	1285	1278
74	2672	2677	16	1291	53465	53468	20	2507	99387	99430	64	35	1288	1313
75	2692	2715	14	1292	53514	53527	14	2508	99444	99491	48	36	1317	1310
76	2703	2721	19	1293	53552	53567	16	2509	99496	99534	58	37	1337	1355
77	2770	2824	56	1294	53570	53581	22	2510	99537	99565	18	38	1357	1408
78	2826	2841	16	1295	53618	53644	27	2511	99587	99618	32	39	1405	1421
79	2836	2851	14	1296	53645	53667	23	2512	99620	99668	50	40	1425	1481
80	2843	2869	47	1297	53668	53684	16	2513	99678	99710	32	41	1486	1515
81	2898	2910	35	1298	53714	53742	29	2514	99720	99748	29	42	1521	1581
82	2930	2947	38	1299	53744	53764	21	2515	99750	99783	14	43	1611	1638
83	2965	2968	24	1300	53818	53843	20	2516	99785	99805	38	44	1631	1644
84	3024	3028	15	1301	53845	53860	16	2517	99818	99841	24	45	1635	1653
85	3024	3060	57	1302	53875	53889	15	2518	99855	99879	25	46	1668	1684
86	3081	3135	55	1303	53961	53961	31	2519	99891	99900	20	47	1685	1798
87	3140	3175	37	1304	53991	54013	23	2520	99932	99932	31	48	1711	1714
88	3168	3189	22	1305	54015	54055	41	2521	99934	99954	21	49	1726	1746
89	3187	3222	26	1306	54057	54081	25	2522	99958	100011	63	50	1754	1808
90	3212	3226	15	1307	54114	54126	22	2523	100011	100037	27	51	1818	1890
91	3243	3248	28	1308	54163	54178	16	2524	100057	100071	15	52	1952	1878
92	3243	3256	14	1309	54180	54193	14	2525	100073	100102	30	53	1936	1910

Reg. A	Posición en SEQ ID NO 1	Longitud	Reg. A	Posición en SEQ ID NO 1	Longitud	Reg. A	Posición en SEQ ID NO 1	Longitud	Reg. A	Posición en SEQ ID NO 1	Longitud	Reg. A	Posición en SEQ ID NO 1	Longitud
15	551	579	20	1232	51296	51312	17	2448	97692	97631	30	15	551	579
16	590	638	49	1233	51337	51357	21	2449	97633	97683	51	16	590	638
17	552	679	19	1234	51356	51391	26	2450	97695	97703	19	17	552	679
18	572	733	82	1235	51393	51485	73	2451	97705	97742	38	18	572	733
19	735	756	22	1236	51476	51494	19	2452	97767	97605	17	19	735	756
20	758	773	16	1237	51496	51515	20	2453	97805	97822	18	20	758	773
21	791	829	49	1238	51530	51534	15	2454	97824	97876	53	21	791	829
22	831	879	40	1239	51546	51572	27	2455	97878	97821	44	22	831	879
23	882	903	22	1240	51596	51600	15	2456	97923	97943	21	23	882	903
24	916	949	32	1241	51602	51617	16	2457	97945	97963	19	24	916	949
25	951	989	30	1242	51619	51677	59	2458	97965	97994	30	25	951	989
26	1007	1021	15	1243	51678	51700	22	2459	97995	98011	17	26	1007	1021
27	1016	1050	32	1244	51727	51741	15	2460	98014	98044	31	27	1016	1050
28	1052	1090	39	1245	51743	51821	79	2461	98038	98061	23	28	1052	1090
29	1052	1138	48	1246	51826	51892	34	2462	98095	98076	22	29	1052	1138
30	1147	1178	33	1247	51894	51912	20	2463	98077	98080	14	30	1147	1178
31	1175	1212	38	1248	51918	51935	13	2464	98078	98082	14	31	1175	1212
32	1220	1242	23	1249	51947	51979	33	2465	98095	98086	14	32	1220	1242
33	1246	1299	15	1250	52094	52017	14	2466	98190	98115	16	33	1246	1299
34	1285	1278	14	1251	52023	52048	26	2467	98113	98145	33	34	1285	1278
35	1288	1313	39	1252	52141	52167	27	2468	98142	98160	19	35	1288	1313
36	1317	1310	14	1253	52188	52195	20	2469	98182	98180	18	36	1317	1310
37	1337	1355	19	1254	52204	52225	22	2470	98183	98219	32	37	1337	1355
38	1357	1408	47	1255	52246	52252	17	2471	98215	98237	23	38	1357	1408
39	1405	1421	17	1256	52288	52305	18	2472	98217	98240	14	39	1405	1421
40	1425	1481	59	1257	52321	52359	13	2473	98232	98255	24	40	1425	1481
41	1486	1515	30	1258	52341	52360	20	2474	98255	98266	14	41	1486	1515
42	1521	1581	61	1259	52360	52423	69	2475	98284	98287	24	42	1521	1581
43	1611	1638	23	1260	52430	52504	75	2476	98302	98326	35	43	1611	1638
44	1631	1644	14	1261	52506	52597	82	2477	98373	98397	25	44	1631	1644
45	1635	1653	29	1262	52578	52584	15	2478	98399	98426	30	45	1635	1653
46	1668	1684	16	1263	52591	52610	20	2479	98442	98461	20	46	1668	1684
47	1685	1798	25	1264	52612	52642	31	2480	98490	99501	22	47	1685	1798
48	1711	1714	14	1265	52644	52657	24	2481	98499	98520	22	48	1711	1714
49	1726	1746	21	1266	52672	52686	15	2482	98524	98536	15	49	1726	1746
50	1754	1808	55	1267	52688	52732	15	2483	98537	98550	14	50	1754	1808
51	1818	1890	42	1268	52715	52753	39	2484	98545	98565	41	51	1818	1890
52	1952	1878	17	1269	52770	52793	14	2485	98595	98610	16	52	1952	1878
53	1936	1910	15	1270	52779	52792	14	2486	98599	98624	26	53	1936	1910

[illegible]

[illegible]

Reg. ID NO 1	Posición en SEQ	Longitud	Reg. ID NO 1	Posición en SEQ	Longitud	Reg. ID NO 1	Posición en SEQ	Longitud	Reg. ID NO 1	Posición en SEQ	Longitud	Reg. ID NO 1	Posición en SEQ	Longitud
de	a		de	a		de	a		de	a		de	a	
288	10305	10350	45	1505	82501	82541	39	2721	10652	106572	21	249	8738	8844
289	10352	10375	24	1506	82553	82609	57	2722	106594	106598	15	250	8947	8909
290	10381	10402	22	1507	82611	82656	46	2723	106609	106606	38	251	8915	8959
291	10412	10470	59	1508	82663	82690	26	2724	106698	106723	26	252	8961	8975
292	10474	10488	15	1509	82703	82736	33	2725	106726	106740	16	253	8983	9009
293	10508	10557	50	1510	82737	82759	23	2726	106741	106781	39	254	9024	9048
294	10565	10630	66	1511	82781	82788	75	2727	106783	106811	29	255	9055	9063
295	10632	10674	43	1512	82802	82816	15	2728	106826	106866	41	256	9089	9120
296	10686	10711	14	1513	82810	82824	15	2729	106876	106902	28	257	9127	9166
297	10701	10714	14	1514	82853	82868	16	2730	106916	106936	20	258	9181	9249
298	10704	10718	15	1515	82864	82878	15	2731	106942	106960	19	259	9257	9255
299	10720	10740	21	1516	82876	82907	30	2732	106969	107010	20	260	9288	9302
300	10742	10785	14	1517	82906	82907	29	2733	107018	107038	20	261	9331	9397
301	10765	10809	24	1518	82937	82951	15	2734	107040	107072	33	262	9369	9438
302	10811	10829	19	1519	82943	82966	14	2735	107078	107094	16	263	9437	9455
303	10832	10867	36	1520	82946	82960	15	2736	107087	107101	15	264	9483	9505
304	10869	10930	62	1521	82961	82968	28	2737	107090	107108	20	265	9507	9526
305	10932	10950	19	1522	82969	83006	14	2738	107113	107127	15	266	9581	9598
306	10956	10996	39	1523	83019	83019	15	2739	107129	107143	15	267	9602	9613
307	10969	11028	31	1524	83030	83049	20	2740	107154	107172	19	268	9635	9641
308	11037	11077	41	1525	83037	83076	20	2741	107174	107186	25	269	9653	9674
309	11079	11105	27	1526	83073	83088	16	2742	107190	107126	17	270	9676	9690
310	11115	11132	18	1527	83078	83125	48	2743	107128	107139	14	271	9746	9758
311	11134	11154	21	1528	83126	83150	25	2744	107137	107174	38	272	9752	9780
312	11156	11196	41	1529	83154	83170	17	2745	107196	107196	16	273	9795	9808
313	11206	11239	34	1530	83172	83196	25	2746	107199	107181	24	274	9811	9825
314	11241	11255	15	1531	83185	83203	39	2747	107183	107145	33	275	9852	9853
315	11265	11287	22	1532	83225	83245	21	2748	107147	107133	17	276	9877	9890
316	11299	11329	31	1533	83236	83254	19	2749	107136	107158	21	277	9881	9932
317	11331	11352	22	1534	83245	83261	17	2750	107157	107168	52	278	10009	10016
318	11353	11403	46	1535	83263	83278	14	2751	107159	107125	18	279	10029	10049
319	11405	11432	28	1536	83280	83296	16	2752	107127	107156	20	280	10051	10071
320	11434	11480	47	1537	83292	83336	46	2753	107159	107173	15	281	10091	10127
321	11482	11535	54	1538	83344	83368	25	2754	107166	107117	32	282	10111	10127
322	11539	11573	35	1539	83368	83396	28	2755	107163	107169	47	283	10122	10203
323	11584	11732	149	1540	83385	83398	14	2756	107169	107116	23	284	10211	10237
324	11731	11769	33	1541	83395	83417	23	2757	107144	107162	43	285	10239	10256
325	11765	11782	18	1542	83433	83451	19	2758	107160	107162	43	286	10256	10285
326	11784	11813	30	1543	83440	83453	14	2759	107163	107160	27	287	10287	10304

[illegible]

Reg. A	Posición en SEQ	Longitud	Reg. A	Posición en SEQ	Longitud	Reg. A	Posición en SEQ	Longitud	Reg. A	Posición en SEQ	Longitud	Reg. A	Posición en SEQ	Longitud	Reg. A	Posición en SEQ	Longitud						
ID NO 1	de	a	ID NO 1	de	a	ID NO 1	de	a	ID NO 1	de	a	ID NO 1	de	a	ID NO 1	de	a						
522	24495	24511	14	1739	65688	70091	74	2855	114974	114987	24	483	22153	22167	15	1700	88732	88747	15	2915	113188	113212	15
523	24538	24568	19	1740	70083	70102	18	2856	115001	115015	15	484	22285	22278	14	1701	88745	88758	25	2917	113214	113230	17
524	24564	24562	17	1741	70110	70154	45	2857	115004	115017	14	485	23116	23123	14	1702	88785	88830	43	2918	113232	113263	32
525	24591	24515	28	1742	70161	70190	39	2858	115018	115069	51	486	23114	23133	20	1703	88837	88879	43	2919	113265	113294	20
526	24620	24633	14	1743	70202	70225	24	2859	115060	115073	14	487	23286	23303	18	1704	88882	88889	18	2920	113306	113328	23
527	24635	24635	16	1744	70231	70245	16	2860	115072	115086	14	488	23364	23376	16	1705	88882	88942	25	2921	113330	113355	26
528	24685	24681	17	1745	70258	70255	27	2861	115087	115100	14	489	23478	23488	21	1706	88944	88988	25	2922	113357	113371	16
529	24697	24687	20	1746	70262	70327	36	2862	115102	115124	23	490	23544	23567	44	1707	88983	89037	25	2923	113404	113422	19
530	24728	24709	21	1747	70331	70349	19	2863	115132	115151	20	491	23589	23630	42	1708	89012	89037	16	2924	113421	113468	69
531	24731	24731	32	1748	70351	70371	21	2864	115154	115168	15	492	23659	23676	19	1709	89020	89054	45	2925	113463	113498	27
532	24752	24756	16	1749	70381	70403	23	2865	115168	115208	21	493	23678	23702	25	1710	89084	89077	14	2926	113561	113574	14
533	24773	24786	16	1750	70405	70420	16	2866	115219	115226	36	494	23704	23729	26	1711	89078	89114	38	2927	113595	113618	22
534	24793	24793	29	1751	70427	70483	62	2867	115258	115283	26	495	23731	23746	16	1712	89116	89136	51	2928	113643	113700	53
535	24823	24854	32	1752	70486	70533	38	2868	115285	115300	16	496	23749	23753	16	1713	89145	89138	14	2929	113702	113738	36
536	24855	24855	15	1753	70535	70578	44	2869	115331	115353	23	497	23744	23757	14	1714	89212	89219	18	2930	113782	113823	82
537	24879	24879	30	1754	70577	70639	65	2870	115355	115372	18	498	23759	23764	15	1715	89228	89246	19	2931	113825	113860	158
538	24933	24933	22	1755	70653	70657	15	2871	115380	115397	18	499	23767	23795	28	1716	89240	89262	43	2932	113862	114015	84
539	24985	24984	20	1756	70681	70674	14	2872	115389	115412	14	500	23802	23816	15	1717	89254	89317	24	2933	114017	114048	32
540	25019	25052	34	1757	70685	70685	27	2873	115426	115475	50	501	23818	23831	14	1718	89306	89324	19	2934	114045	114124	80
541	25064	25098	46	1758	70687	70705	18	2874	115486	115510	15	502	23855	23869	15	1719	89383	89346	14	2935	114115	114170	20
542	25112	25125	14	1759	70708	70744	37	2875	115521	115545	26	503	23898	23926	21	1720	89352	89365	15	2936	114182	114218	37
543	25139	25168	37	1759	70746	70784	18	2876	115555	115580	26	504	23938	23942	15	1721	89387	89431	45	2937	114239	114270	41
544	25171	25184	14	1751	70786	70779	14	2877	115582	115600	19	505	23994	24007	14	1722	89483	89447	15	2938	114272	114292	21
545	25198	25221	36	1752	70781	70832	52	2878	115602	115621	20	506	24005	24018	14	1723	89452	89430	29	2939	114296	114338	44
546	25236	25253	18	1753	70834	70851	16	2879	115635	115677	25	507	24023	24056	34	1724	89462	89497	15	2940	114354	114433	80
547	25248	25286	31	1754	70855	70887	30	2880	115682	115720	29	508	24071	24088	15	1725	89491	89504	14	2941	114430	114457	18
548	25286	25386	39	1755	70888	70902	14	2881	115712	115736	17	509	24088	24103	17	1726	89511	89584	54	2942	114459	114604	26
549	25332	25348	17	1756	70920	70933	14	2882	115768	115783	15	510	24112	24163	52	1727	89590	89628	83	2943	114478	114536	59
550	25349	25363	15	1757	70935	70984	30	2883	115792	115808	17	511	24199	24212	14	1728	89628	89642	15	2944	114538	114558	22
551	25385	25432	45	1758	70984	70987	14	2884	115819	115837	19	512	24231	24244	14	1729	89638	89631	23	2945	114567	114592	28
552	25439	25462	24	1759	71038	71028	21	2885	115848	115878	33	513	24237	24252	16	1730	89684	89697	14	2946	114594	114610	17
553	25509	25523	15	1760	71030	71048	17	2886	115888	115901	14	514	24254	24267	14	1731	89719	89744	28	2947	114612	114652	41
554	25525	25547	23	1771	71048	71073	26	2887	115916	115932	17	515	24281	24325	45	1732	89746	89793	18	2948	114681	114752	72
555	25575	25583	16	1772	71075	71085	32	2888	115943	115966	14	516	24327	24363	27	1733	89785	89792	28	2949	114775	114805	31
556	25587	25601	15	1773	71108	71133	26	2889	115967	115983	27	517	24359	24374	20	1734	89801	89828	28	2950	114803	114818	14
557	25604	25617	14	1774	71137	71152	16	2890	115986	116014	19	518	24376	24389	24	1735	89853	89901	49	2951	114807	114821	15
558	25633	25655	23	1775	71153	71170	18	2891	116027	116045	19	519	24401	24416	16	1736	89933	89949	17	2952	114823	114847	25
559	25672	25715	45	1775	71179	71192	14	2892	116105	116127	23	520	24442	24489	48	1737	89986	89986	16	2953	114868	114912	45
560	25735	25738	14	1777	71197	71224	26	2893	116126	116139	14	521	24492	24508	15	1738	89988	89983	16	2954	114947	114961	15

Reg. ID NO 1	Posición en SEQ de	Longitud a	Reg. ID NO 1	Posición en SEQ de	Longitud a	Reg. ID NO 1	Posición en SEQ de	Longitud a	Reg. ID NO 1	Posición en SEQ de	Longitud a	Reg. ID NO 1	Posición en SEQ de	Longitud a	Reg. ID NO 1	Posición en SEQ de	Longitud a						
600	26933	26946	14	1817	72560	72586	27	3033	117693	117617	25	561	25764	25800	37	1778	71235	71251	17	2594	116141	116158	18
601	26936	26977	42	1818	72563	72597	15	3034	117621	117646	29	562	25802	25828	27	1779	71253	71311	59	2595	116171	116186	16
602	26975	26942	14	1819	72588	72602	15	3035	117640	117662	23	563	25831	25846	16	1780	71310	71329	20	2596	116194	116208	15
603	26981	27017	37	1820	72611	72636	26	3036	117664	117666	25	564	25861	25872	22	1781	71330	71364	35	2597	116257	116278	23
604	27023	27041	19	1821	72638	72668	51	3037	117690	117711	22	565	25887	25904	26	1782	71366	71385	21	2598	116318	116373	56
605	27039	27055	17	1822	72666	72736	41	3038	117732	117743	16	566	25921	25946	26	1783	71388	71410	23	2599	116375	116437	63
606	27075	27121	47	1823	72738	72761	24	3039	117747	117781	35	567	25943	25970	28	1784	71412	71433	22	3000	116438	116454	16
607	27138	27153	16	1824	72774	72789	28	3040	117784	117801	19	568	25972	25988	15	1785	71448	71472	25	3001	116456	116486	31
608	27163	27286	164	1825	72803	72866	96	3041	117792	117822	31	569	25951	26064	14	1786	71475	71491	17	3002	116500	116532	33
609	27270	27293	24	1826	72868	72903	16	3042	117824	117842	19	570	25958	26088	10	1787	71491	71553	63	3003	116534	116554	21
610	27325	27338	34	1827	72928	72958	31	3043	117850	117868	20	571	25913	26137	25	1788	71555	71581	27	3004	116590	116573	18
611	27363	27498	46	1828	72967	72980	26	3044	117860	117860	51	572	25933	26159	21	1789	71583	71524	42	3005	116675	116692	18
612	27418	27443	30	1829	73001	73014	14	3045	117936	117968	53	573	25922	26197	16	1790	71613	71710	67	3006	116696	116615	20
613	27450	27499	30	1830	73017	73053	37	3046	117970	117980	21	574	25933	26396	54	1791	71736	71725	20	3007	116617	116630	34
614	27471	27495	28	1831	73065	73078	24	3047	117969	118034	48	575	25929	26313	16	1792	71732	71747	16	3008	116630	116684	15
615	27510	27523	14	1832	73077	73080	14	3048	118034	118057	24	576	26327	26356	24	1793	71769	71818	16	3009	116646	116634	29
616	27516	27535	28	1833	73088	73121	34	3049	118061	118083	23	577	26386	26386	20	1794	71810	71824	16	3010	116675	116702	18
617	28119	28119	22	1834	73124	73153	30	3050	118096	118122	37	578	26387	26404	18	1795	71819	71834	16	3011	116784	116811	19
618	28116	28155	20	1835	73147	73172	26	3051	118122	118163	61	579	26397	26415	19	1796	71839	71872	34	3012	116813	116836	26
619	28169	28169	29	1836	73164	73263	40	3052	118172	118186	15	580	28416	28453	38	1797	71876	71889	14	3013	116840	116872	33
620	28195	28212	14	1837	73218	73257	40	3053	118197	118211	15	581	28447	28481	35	1798	71906	71928	23	3014	116940	116911	22
621	28221	28244	24	1838	73260	73273	14	3054	118216	118275	60	582	28437	28471	35	1799	71916	71924	15	3015	116921	116948	28
622	28271	28285	15	1839	73268	73281	14	3055	118291	118376	26	583	28481	28498	18	1800	71965	71969	15	3016	116962	116988	37
623	28403	28414	15	1840	73278	73281	14	3056	118318	118364	37	584	28512	28535	24	1801	72003	72021	22	3017	116990	117006	17
624	28424	28441	36	1841	73298	73313	16	3057	118373	118385	16	585	28528	28562	35	1802	72023	72047	25	3018	117006	117036	29
625	28480	28481	35	1842	73451	73465	15	3058	118391	118405	15	586	28594	28594	27	1803	72071	72154	86	3019	117059	117133	75
626	28535	28562	26	1843	73459	73472	14	3059	118407	118423	17	587	28590	28622	33	1804	72165	72182	26	3020	117187	117207	21
627	28575	28600	25	1844	73512	73567	56	3060	118425	118456	32	588	28617	28618	15	1805	72184	72234	41	3021	117204	117217	14
628	28621	28634	14	1845	73589	73611	43	3061	118466	118492	26	589	28617	28702	16	1806	72226	72255	20	3022	117209	117237	29
629	28650	28663	14	1846	73614	73645	32	3062	118498	118511	24	590	28617	28719	14	1807	72257	72281	26	3023	117239	117252	14
630	28674	28687	14	1847	73661	73713	53	3063	118533	118551	19	591	28717	28740	14	1808	72283	72289	17	3024	117265	117275	21
631	28681	28698	18	1848	73712	73727	16	3064	118553	118581	29	592	28729	28743	15	1809	72312	72329	18	3025	117277	117300	24
632	28713	28730	18	1849	73716	73731	16	3065	118587	118617	31	593	28737	28787	31	1810	72353	72355	14	3026	117337	117371	35
633	28736	28761	26	1850	73735	73748	14	3066	118620	118679	60	594	28796	28816	21	1811	72348	72395	48	3027	117373	117416	44
634	28763	28811	48	1851	73741	73760	20	3067	118667	118716	30	595	28831	28847	17	1812	72358	72411	14	3028	117418	117450	33
635	28821	28834	34	1852	73764	73782	19	3068	118731	118771	41	596	28837	28860	14	1813	72413	72455	43	3029	117436	117507	62
636	28856	28861	26	1853	73783	73801	19	3069	118779	118805	27	597	28877	28896	14	1814	72470	72503	34	3030	117518	117532	15
637	28883	28920	38	1854	73785	73820	35	3070	118816	118816	15	598	28920	28922	23	1815	72506	72541	36	3031	117634	117690	67
638	28922	28947	26	1855	73960	73973	14	3071	118832	118895	64	599	28941	28953	23	1816	72545	72558	14	3032	117692	117694	23

Reg. ID NO 1	Reg. A	Posición en SEQ	Longitud	Reg. A	Posición en SEQ	Longitud	Reg. A	Posición en SEQ	Longitud
de	a	de	a	de	a	de	a	de	a
673	30025	30038	15	1895	75405	75432	28	3111	126436
679	30043	30107	65	1896	75440	75470	31	3112	126444
680	30145	30158	14	1897	75480	75501	20	3113	126457
681	30149	30166	18	1898	75503	75540	38	3114	126457
682	30173	30228	56	1899	75544	75560	17	3115	126545
683	30230	30280	51	1900	75565	75576	12	3116	126567
684	30251	30308	58	1901	75589	75610	22	3117	126599
685	30321	30358	38	1902	75633	75646	14	3118	126619
686	30359	30390	32	1903	75648	75670	32	3119	126650
687	30392	30432	41	1904	75681	75703	19	3120	126678
688	30435	30482	48	1906	75740	75764	25	3122	126721
690	30494	30508	15	1907	75793	75776	14	3123	126755
691	30516	30631	10	1908	75797	75760	24	3124	126816
692	30533	30648	114	1909	75791	75764	17	3125	126843
693	30654	30745	92	1910	75792	75806	15	3126	126873
694	30745	30760	16	1911	75810	75829	20	3127	126903
695	30792	30768	15	1912	75831	75863	33	3128	126933
696	30758	30843	56	1913	75885	75880	16	3129	126936
697	30845	30867	23	1914	75932	75922	41	3130	126963
698	30899	30912	44	1915	75932	75966	67	3131	126996
699	30939	30920	21	1916	76000	76026	27	3132	127023
700	30934	30951	18	1917	76023	76045	13	3133	127035
701	30962	30984	23	1919	76046	76082	37	3134	127063
702	30959	31002	14	1919	76098	76413	315	3135	1271001
703	31010	31033	24	1920	76421	76442	23	3136	1271195
704	31036	31063	27	1921	76496	76477	22	3137	127138
705	31062	31108	15	1922	76494	76556	75	3138	127155
706	31128	31168	39	1923	76573	76582	20	3139	127156
707	31169	31182	15	1924	76608	76622	15	3140	127186
708	31189	31203	15	1925	76637	76663	37	3141	127194
709	31205	31219	14	1926	76685	76683	19	3142	127201
710	31224	31263	30	1927	76665	76686	14	3143	127213
711	31256	31272	17	1928	76702	76716	15	3144	127246
712	31274	31291	19	1929	76705	76744	20	3145	127266
713	31294	31322	29	1930	76745	76761	17	3146	127311
714	31324	31353	30	1931	76780	76796	17	3147	127357
715	31357	31379	14	1932	76798	76812	15	3148	127399
716	31373	31399	27	1933	76814	76832	18	3149	127419

Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Posición en SEQ		
	id	a	de		id	a	de		id	a	de		id	a	de		id	a	de
756	32827	32640	23	1873	78521	78514	14	3188	122606	121653	48								
757	32951	32654	14	1874	78537	78537	31	3150	122663	122652	28								
758	32955	32688	35	1875	78557	78570	14	3193	122728	122742	15								
759	32952	32718	27	1876	78582	78623	62	3132	122757	122770	14								
760	32721	32790	30	1877	78625	78655	41	3138	122779	122840	62								
761	32752	32776	27	1878	78663	78684	17	3154	122842	122857	18								
762	32782	32785	15	1878	78688	78759	74	3115	122860	122823	24								
763	32717	32842	51	1880	78781	78787	27	3136	122933	122955	23								
764	32821	32854	13	1881	78793	78814	22	3137	122968	122942	75								
765	32838	32911	19	1882	78815	78854	39	3138	122985	122979	22								
766	32836	32911	19	1883	78847	78920	74	3138	123004	123138	15								
767	32827	32872	48	1884	78874	78939	36	3230	123111	123134	21								
768	32896	33017	32	1885	78917	78944	28	3205	123143	123150	16								
769	33018	33036	18	1886	78956	78978	23	3232	123182	123180	14								
770	33038	33036	59	1887	78981	79008	30	3233	123184	123188	15								
771	33032	33033	22	1888	79003	79032	30	3204	123200	123235	36								
772	33132	33145	14	1889	79028	79040	15	3235	123237	123221	86								
773	33155	33163	14	1890	79044	79072	29	3236	123234	123229	16								
774	33158	33190	33	1891	79068	79158	81	3207	123342	123350	16								
775	33214	33250	47	1892	79182	79182	21	3208	123358	123359	34								
776	33252	33262	31	1893	79184	79228	45	3209	123361	123470	40								
777	33284	33367	14	1894	79221	79235	15	3210	123432	123453	42								
778	33316	33361	38	1895	79230	79352	33	3211	123455	123453	31								
779	33265	33402	43	1896	79287	79353	47	3212	123468	123503	16								
780	33417	33425	14	1897	79358	79392	37	3213	123506	123524	18								
781	33427	33442	16	1898	79441	79478	36	3214	123526	123543	12								
782	33435	33462	14	1899	79483	79522	35	3215	123545	123578	34								
783	33413	33456	14	1900	79522	79529	18	3216	123568	123624	37								
784	33465	33521	42	1901	79568	79583	16	3217	123654	123653	30								
785	33503	33535	33	1902	79574	79601	28	3218	123685	123705	22								
786	33542	33557	15	1903	79603	79618	15	3219	123740	123774	65								
787	33456	34191	14	1904	79617	79698	32	3220	123803	123816	14								
788	34370	34385	15	1905	79651	79683	33	3221	123818	123821	14								
789	35422	35435	14	1906	79685	79724	40	3222	123898	123959	44								
790	35627	35641	15	1907	79721	79756	16	3223	123941	123974	34								
791	35685	35700	15	1908	79727	79782	56	3224	123976	124021	46								
792	35827	35851	15	1909	79784	79812	29	3225	124026	124045	15								
793	35245	35264	15	1910	79809	79834	26	3226	124042	124079	38								
794	35866	35879	14	1911	79841	79861	21	3227	124091	124109	19								

Reg. ID NO 1	Posición en SEQ	Longitud	Reg. ID NO 1	Posición en SEQ	Longitud	Reg. ID NO 1	Posición en SEQ	Longitud	Reg. ID NO 1	Posición en SEQ	Longitud
de	a		de	a		de	a		de	a	
934	37478	37491	14	2051	81512	81526	15	3267	125815	125829	15
935	37481	37503	23	2052	81532	81554	23	3268	125834	125848	15
936	37506	37524	19	2053	81556	81563	38	3269	125850	125864	35
937	37526	37545	20	2054	81606	81684	33	3270	125893	125908	63
938	37540	37572	33	2055	81666	81688	33	3271	125967	125980	33
939	37574	37590	17	2056	81701	81720	20	3272	126026	126040	55
940	37607	37616	16	2057	81726	81776	48	3273	126097	126115	19
941	37621	37639	38	2058	81781	81830	20	3274	126130	126149	20
942	37673	37680	18	2059	81812	81847	36	3275	126151	126179	29
943	37705	37738	36	2060	81848	81863	45	3276	126186	126208	53
944	37740	37763	14	2061	81868	81894	22	3277	126241	126279	39
945	37764	37790	27	2062	81943	81984	22	3278	126275	126286	21
946	37800	37818	19	2063	81967	82034	68	3279	126297	126312	16
947	37820	37850	31	2064	82036	82134	98	3280	126320	126363	44
948	37880	37909	22	2065	82136	82164	19	3281	126376	126395	20
949	37911	37972	62	2066	82176	82197	22	3282	126408	126419	14
950	37986	38014	29	2067	82196	82250	54	3283	126420	126442	23
951	38016	38032	17	2068	82252	82289	18	3284	126467	126501	35
952	38034	38053	20	2069	82271	82293	23	3285	126503	126538	36
953	38055	38073	18	2070	82300	82314	15	3286	126566	126600	15
954	38075	38093	16	2071	82325	82343	15	3287	126584	126597	14
955	38092	38128	37	2072	82344	82367	14	3288	126620	126653	34
956	38141	38167	27	2073	82378	82407	30	3289	126654	126684	41
957	38171	38194	24	2074	82406	82427	17	3290	126687	126715	18
958	38213	38240	28	2075	82421	82443	22	3291	126764	126777	14
959	38264	38285	23	2076	82446	82469	24	3292	126782	126828	37
960	38298	38376	83	2077	82460	82507	18	3293	126842	126862	21
961	38394	38420	27	2078	82502	82523	22	3294	126868	126879	14
962	38452	38467	16	2079	82547	82578	30	3295	126891	126907	17
963	38471	38487	17	2080	82590	82603	14	3296	126896	126925	20
964	38477	38490	14	2081	82628	82647	20	3297	126896	126907	32
965	38494	38507	14	2082	82650	82666	17	3298	126908	127023	35
966	38536	38556	21	2083	82669	82683	15	3299	127026	127135	110
967	38580	38593	14	2084	82685	82716	32	3300	127142	127174	35
968	38602	38618	17	2085	82715	82736	22	3301	127176	127191	16
969	38625	38654	27	2086	82760	82786	26	3302	127193	127217	25
970	38683	38709	17	2087	82778	82791	14	3303	127229	127253	25
971	38705	38722	14	2088	82780	82818	38	3304	127255	127280	26
972	38711	38725	15	2089	82811	82825	15	3305	127294	127394	101

Reg. ID NO 1	Posición en SEQ de	Longitud A	Reg. A	Posición en SEQ de	Longitud A	Reg. ID NO 1	Posición en SEQ de	Longitud A	Reg. ID NO 1	Posición en SEQ de	Longitud A	Reg. ID NO 1	Posición en SEQ de	Longitud A
912	40087	40106	42	2120	84283	84403	121	3346	129320	129346	27	573	38740	38766
913	40110	40140	31	2130	84404	84432	29	3346	129357	129391	35	574	38769	38789
914	40147	40183	17	2131	84433	84444	14	3347	129393	129420	28	575	38772	38797
915	40154	40178	23	2132	84434	84480	57	3348	129447	129485	38	576	38827	38846
916	40191	40196	19	2133	84503	84520	18	3348	129489	129504	16	577	38860	38863
917	40212	40262	31	2134	84522	84565	34	3350	129514	129640	27	578	38885	38905
918	40284	40307	24	2136	84567	84572	16	3351	129560	129583	14	579	38911	38931
919	40308	40368	30	2136	84574	84587	24	3352	129589	129665	37	580	38933	38949
920	40381	40398	18	2137	84607	84626	20	3353	129606	129627	22	581	38962	39032
921	40431	40471	41	2138	84650	84675	26	3354	129653	129691	49	582	39034	39047
922	40478	40493	15	2136	84677	84700	24	3355	129683	129697	15	583	39049	39070
923	40484	40522	38	2140	84721	84753	33	3356	129689	129716	18	584	39075	39115
924	40524	40544	21	2141	84755	84807	53	3357	129706	129738	33	585	39127	39140
925	40547	40581	15	2142	84809	84826	18	3358	129757	129760	34	586	39148	39160
926	40577	40594	18	2143	84831	84849	19	3359	129762	129820	29	587	39184	39222
927	40586	40599	14	2144	84879	84883	15	3360	129812	129846	36	588	39216	39231
928	40616	40631	16	2145	84896	84915	21	3361	129851	129867	17	589	39224	39256
929	40634	40647	14	2146	84917	84951	45	3362	129869	129923	15	590	39265	39308
930	40674	40717	54	2147	85024	85047	14	3363	129945	129955	31	591	39287	39311
931	40738	40765	19	2148	85053	85067	15	3364	129957	129965	39	592	39308	39343
932	40749	40771	23	2149	85056	85061	30	3365	129967	130046	30	593	39345	39359
933	40780	40802	23	2150	85098	85134	16	3366	130042	130070	29	594	39361	39381
934	40811	40834	24	2151	85063	85076	14	3367	130110	130166	47	595	39370	39400
935	40847	40865	19	2152	85066	85081	17	3368	130166	130203	162	596	39383	39389
936	40861	40875	15	2153	85080	85144	35	3368	130311	130373	63	597	39417	39462
937	40889	40927	29	2154	85148	85164	39	3370	130375	130391	17	598	39481	39500
938	40909	40919	21	2156	85166	85184	29	3371	130407	130429	23	599	39502	39523
939	40921	40939	19	2156	85608	85646	37	3372	130439	130461	23	600	39525	39549
940	40942	40962	21	2157	85635	85650	16	3373	130475	130507	30	601	39551	39581
941	40967	40980	14	2158	85666	85684	19	3374	130512	130550	39	602	39583	39640
942	41008	41097	30	2159	85686	85610	25	3375	130562	130582	31	603	39648	39680
943	41098	41131	33	2160	85604	85627	24	3376	130584	130614	31	604	39707	39759
944	41133	41200	93	2161	85628	85685	38	3377	130616	130784	148	605	39773	39797
945	41202	41223	22	2162	85698	85723	26	3378	130766	130869	104	606	39798	39858
946	41226	41242	13	2163	85713	85728	16	3378	130871	131021	151	607	39872	39926
947	41266	41279	11	2164	85722	85735	14	3380	131033	131051	19	608	39930	39969
948	41275	41286	24	2165	85770	85785	16	3381	131082	131105	14	609	39973	39987
949	41300	41321	22	2166	85609	85613	14	3382	131112	131168	77	610	39988	40013
950	41325	41360	36	2167	85675	85688	14	3383	131194	131237	44	611	40015	40064

Reg. ID NO 1	A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ			Reg. A	Longitud			Reg. A	Posición en SEQ		
-----------------	---	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--	-----------	----------	--	--	-----------	-----------------	--	--

[illegible]

Reg. A	Posición en SEQ		Reg. A	Longitud		Reg. A	Posición en SEQ		Longitud	Reg. A	Posición en SEQ		Longitud
	de	a		de	a		de	a			de	a	
11146	48241	48258	18	2263	94021	94036	16	3579	139776	139801	26		
11147	48258	48276	21	2264	94039	94079	42	3580	139800	139836	37		
11148	48280	48305	60	2265	94073	94286	14	3581	139838	139823	26		
11149	48241	48357	17	2266	94037	94116	20	3582	139835	139865	41		
11150	48258	48357	18	2267	94118	94141	24	3583	139857	139808	42		
11151	48276	48393	18	2268	94140	94219	80	3584	139910	139031	22		
11152	48285	48485	54	2269	94242	94257	16	3585	139929	139043	15		
11153	48462	48510	19	2270	94254	94335	72	3586	139934	139048	15		
11154	48286	48548	22	2271	94337	94356	20	3587	139941	139056	16		
11155	48256	48588	40	2272	94358	94378	21	3588	139955	139074	20		
11156	48256	48595	23	2273	94373	94388	14	3589	139978	139094	17		
11157	48283	48602	15	2274	94394	94403	20	3590	139994	139098	15		
11158	48618	48762	84	2275	94405	94422	18	3591	139992	139116	25		
11159	48762	48775	14	2276	94453	94487	45	3592	139933	139147	15		
11160	48773	48832	60	2277	94487	94268	82	3593	139154	139175	20		
11161	48873	48906	14	2278	94460	94405	46	3594	139175	139192	18		
11162	48918	49014	27	2279	94490	94724	95	3595	139204	139205	26		
11163	48918	48944	28	2280	94739	94752	14	3596	139231	139255	25		
11164	48955	49008	40	2281	94755	94785	32	3597	139272	139276	14		
11165	49016	49024	15	2282	94800	94815	16	3598	139272	139303	22		
11166	49051	49110	60	2283	94872	94881	30	3599	139313	139335	21		
11167	49116	49150	25	2284	94893	94853	51	3600	139337	139372	36		
11168	49187	49194	34	2285	94955	95080	108	3601	139363	139397	15		
11169	49217	49231	14	2286	95070	95085	16	3602	139379	139419	21		
11170	49213	49235	18	2287	95083	95110	18	3603	139423	139437	15		
11171	49233	49237	15	2288	95135	95149	15	3604	139435	139492	53		
11172	49287	49294	10	2289	95154	95168	15	3605	139501	139518	18		
11173	49297	49310	14	2290	95170	95210	41	3606	139508	139521	14		
11174	49317	49398	53	2291	95227	95257	31	3607	139537	139586	16		
11175	49371	49435	65	2292	95302	95318	17	3608	139568	139622	35		
11176	49444	49455	15	2293	95331	95356	48	3609	139606	139655	20		
11177	49487	49500	34	2294	95359	95401	43	3610	139657	139673	17		
11178	49510	49536	28	2295	95403	95463	51	3611	139685	139695	15		
11179	49540	49598	20	2296	95460	95463	14	3612	139724	139795	72		
11180	49561	49604	24	2297	95475	95481	17	3613	139796	139811	16		
11181	49591	49626	38	2298	95503	95553	51	3614	139913	139934	17		
11182	49628	49646	19	2299	95555	95569	15	3615	139936	139957	22		
11183	49653	49697	35	2300	95683	95688	27	3616	139956	139968	14		
11184	49737	49737	66	2301	95834	95868	36	3617	139990	139983	24		

Reg. A	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud	Reg. A	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud	Reg. A	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud
	de	a			de	a			de	a	
1155	49817	49835	19	2402	95718	95738	21	3618	139881	139920	30
1156	49841	49860	20	2403	95727	95740	14	3619	139890	139952	23
1157	49862	49883	22	2404	95806	95849	14	3620	139865	139880	16
1158	49885	49905	21	2405	95851	95872	22	3621	139882	140011	30
1159	49921	49950	30	2406	95874	95888	15	3622	140013	140031	19
1160	49981	49979	19	2407	95990	95910	21	3623	140047	140072	26
1161	49985	50051	57	2408	95912	95926	14	3624	140074	140098	26
1162	50053	50071	19	2409	95936	95986	32	3625	140101	140119	19
1163	50073	50088	16	2410	95973	95990	18	3626	140121	140135	15
1164	50132	50158	27	2411	95992	96066	75	3627	140144	140158	15
1165	50167	50183	17	2412	96073	96087	15	3628	140157	140183	27
1166	50201	50226	26	2413	96103	96120	18	3629	140185	140210	26
1167	50226	50239	14	2414	96122	96167	46	3630	140231	140262	32
1168	50289	50313	55	2415	96169	96182	14	3631	140258	140272	15
1169	50323	50341	19	2416	96185	96211	27	3632	140264	140288	25
1200	50343	50396	54	2417	96215	96234	22	3633	140290	140326	36
1201	50390	50403	14	2418	96246	96276	34	3634	140339	140384	26
1202	50398	50448	51	2419	96300	96334	35	3635	140369	140402	34
1203	50451	50483	33	2420	96358	96375	18	3636	140428	140481	24
1204	50488	50507	19	2421	96377	96398	22	3637	140453	140510	58
1205	50526	50548	23	2422	96424	96467	44	3638	140512	140541	30
1206	50550	50569	20	2423	96495	96518	23	3639	140555	140621	66
1207	50576	50612	28	2424	96520	96535	16	3640	140626	140651	26
1208	50606	50621	16	2425	96540	96586	27	3641	140653	140724	72
1209	50617	50630	14	2426	96572	96592	21	3642	140726	140789	64
1210	50623	50641	19	2427	96604	96646	43	3643	140802	140835	24
1211	50634	50647	14	2428	96642	96655	14	3644	140837	140881	25
1212	50644	50663	20	2429	96648	96667	20	3645	140863	140896	34
1213	50665	50684	20	2430	96681	96728	48	3646	140903	140927	25
1214	50705	50730	26	2431	96730	96781	52	3647	140959	140993	36
1215	50732	50763	32	2432	96804	96829	26	3648	141001	141014	14
1216	50786	50799	34	2433	96831	96879	49	3649	141022	141053	32
1217	50797	50823	27								

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad, tal como 100% de complementariedad, con una región de ácido nucleico diana correspondiente presente en la SEQ ID NO: 1, en donde la región de ácido nucleico diana se selecciona del grupo que consiste en la región B1 a B400 en la tabla 2

Tabla 2: Regiones de la SEQ ID NO 1 que se pueden dirigir utilizando el oligonucleótido de la invención

Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1	Longitud			Reg. ID NO 1	Posición en SEQ			Reg. ID NO 1			
--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	----------	--	--	--------------	-----------------	--	--	--------------	--	--	--

Reg.	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud	Reg.	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud				
	A	De			A	De					
B79	28974	29987	14	B212	78442	78455	14	B345	12317	12340	14
B80	30054	30080	15	B213	78475	78489	15	B346	123454	123481	10
B81	30267	30281	15	B214	78586	78598	14	B347	125026	125042	17
B82	30623	30638	15	B215	78847	78860	14	B348	127046	127071	26
B83	30626	30641	14	B216	78849	78856	24	B349	127050	127103	14
B84	30614	30627	14	B217	78765	78778	14	B350	127311	127324	14
B85	30681	30694	14	B218	81069	81054	46	B351	127354	127387	14
B86	30459	30478	20	B219	81363	81367	15	B352	127363	127379	17
B87	31299	31315	17	B220	81970	81986	17	B353	127399	127412	14
B88	30683	30696	14	B221	81991	82006	16	B354	127393	127416	15
B89	36370	36383	14	B222	82042	82106	65	B355	128134	128146	13
B90	36656	36672	14	B223	82278	82291	14	B356	128280	128310	31
B91	40614	40631	18	B224	82716	82735	20	B357	128349	128368	26
B92	40651	40664	14	B225	84314	84328	15	B358	128444	128457	14
B93	41782	41795	14	B226	85628	85645	18	B359	128449	128469	24
B94	41873	41886	14	B227	86276	86285	14	B360	128438	128451	14
B95	42037	42050	14	B228	86237	86253	17	B361	128511	128524	14
B96	42046	42053	16	B229	86566	86579	14	B362	129982	129985	14
B97	42046	42116	21	B230	86945	86959	15	B363	130161	130283	23
B98	42569	42873	15	B231	87137	87168	22	B364	130175	130388	14
B99	43165	43176	14	B232	87462	87475	14	B365	130415	130428	14
B100	45926	45938	14	B233	88474	88489	16	B366	130634	130650	17
B101	48163	48176	14	B234	89972	89985	14	B367	130667	130717	51
B102	52733	52745	14	B235	90782	90795	14	B368	130719	130764	46
B103	52964	53015	32	B236	90839	90853	15	B369	130783	130798	14
B104	54404	54420	17	B237	90942	90955	14	B370	130793	130820	23
B105	56294	56320	27	B238	90865	90881	17	B371	130840	130861	22
B106	56537	56560	14	B239	91101	91115	15	B372	130875	130984	20
B107	56420	56434	15	B240	92083	92096	14	B373	131112	131132	21
B108	56467	56501	15	B241	92164	92177	14	B374	131142	131161	20
B109	56623	56638	16	B242	92179	92182	14	B375	131233	131246	14
B110	56196	56214	20	B243	92194	92210	17	B376	131729	131743	15
B111	56564	56597	14	B244	92212	92236	25	B377	132754	132767	14
B112	57267	57282	16	B245	92246	92260	16	B378	132924	132937	14
B113	58126	58138	14	B246	92282	92302	41	B379	133174	133190	17
B114	58170	58182	14	B247	92364	92351	18	B380	133198	133212	15
B115	58296	58308	15	B248	92323	92366	44	B381	133207	133222	16
B116	58658	58671	14	B249	92375	92388	15	B382	133476	133489	14
B117	58806	58821	16	B250	92382	92405	14	B383	133479	133492	14

Reg.	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud	Reg.	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud	Reg.	Posición en SEQ ID NO 1		Longitud
	A	De			A	De			A	De	
B118	58988	59005	18	B251	92407	92426	20	B384	133491	133531	41
B119	59024	59045	22	B252	92442	92459	18	B385	133533	133550	18
B120	59191	59207	17	B253	92497	92516	20	B386	133555	133594	40
B121	59236	59251	16	B254	92578	92591	14	B387	134160	134173	14
B122	59298	59312	15	B255	92599	92612	14	B388	134165	134178	14
B123	59358	59378	21	B256	92614	92651	38	B389	134533	134546	14
B124	59400	59413	14	B257	92659	92684	26	B390	136724	136737	14
B125	59434	59447	14	B258	92686	92699	14	B391	137438	137463	26
B126	59589	59602	14	B259	92704	92726	23	B392	137878	137891	14
B127	59620	59642	23	B260	92731	92750	20	B393	138082	138097	16
B128	59718	59743	26	B261	92752	92774	23	B394	138233	138252	20
B129	59826	59841	16	B262	92780	92795	16	B395	138930	138943	14
B130	59843	59864	22	B263	92800	92813	14	B396	138947	138960	14
B131	59882	59906	25	B264	92839	92858	20	B397	138950	138963	14
B132	59930	59958	29	B265	92860	92891	32	B398	139502	139518	17
B133	59959	60004	46	B266	92893	92906	14	B399	139508	139521	14
								B400	140978	140991	14

- 5 En determinadas modalidades, el oligonucleótido o la secuencia de nucleótidos contigua es complementaria a una región (o subsecuencia)(o subsecuencia) del ácido nucleico diana, en donde la región de ácido nucleico diana se selecciona del grupo que consiste en la posición 1589-10889, 46089-53989 y 60789-62489 de la SEQ ID NO: 1.
- 10 En una modalidad, el oligonucleótido comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90%, tal como 100% complementaria a una secuencia de ácido nucleico diana de la posición 55319 a 141053 de la SEQ ID NO: 1.
- En una modalidad, el oligonucleótido comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90%, tal como 100% complementaria a una secuencia de ácido nucleico diana de la posición 1 a 55318 de la SEQ ID NO: 1.
- 15 En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que se selecciona del grupo que corresponde a las posiciones : 55319-76274, 77483-77573, 92157-93403 y 97056-97354 de la SEQ ID NO: 1.
- 20 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% complementaria a una subsecuencia del ácido nucleico diana seleccionado del grupo correspondiente a las posiciones: 60821-60849, 77567-77583, 92323-92339 y 97156-97172 de la SEQ ID NO: 1.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que corresponde a las posiciones: 5218-5240 de la SEQ ID NO: 1.

5 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que corresponde a las posiciones: 5782-5803 de la SEQ ID NO: 1.

10 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que corresponde a las posiciones: 8113-8139 de la SEQ ID NO: 1.

15 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que corresponde a las posiciones: 9200-9250 de la SEQ ID NO: 1.

20 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que corresponde a las posiciones: 11505-11555 de la SEQ ID NO: 1.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que corresponde a las posiciones: 13223-13242 de la SEQ ID NO: 1.

25 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que corresponde a las posiciones 15100-15150 de la SEQ ID NO: 1.

30 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que corresponde a las posiciones 15113-15180 de la SEQ ID NO: 1.

35 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que corresponde a las posiciones 29635-29705 de la SEQ ID NO: 1.

40 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que corresponde a las posiciones 30590-30740 de la SEQ ID NO: 1.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana que corresponde a las posiciones 39800-39855 de la SEQ ID NO: 1.

45 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana a las posiciones 44435-44460 de la SEQ ID NO: 1.

50 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana a las posiciones 45245-45270 de la SEQ ID NO: 1.

55 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana a las posiciones 46380-46430 de la SEQ ID NO: 1.

60 En algunas modalidades, el oligonucleótido es una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de complementariedad con una subsecuencia del ácido nucleico diana a las posiciones 68915-68940 de la SEQ ID NO: 1.

En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende o consiste en 8 a 35 nucleótidos de longitud, tal como de 10 a 30, tal como 11 a 22, tal como de 12 a 18, tal como de 13 a 17 o 14 a 16 nucleótidos contiguos de longitud. En una modalidad preferida, el oligonucleótido comprende o consiste en 15 a 20 nucleótidos de longitud.

65 En algunas modalidades, el oligonucleótido o la secuencia de nucleótidos contigua de este comprende o consiste en 22 o menos nucleótidos, tal como 20 o menos nucleótidos, tal como 18 o menos nucleótidos, tal como 14, 15,

16 o 17 nucleótidos. Se debe entender que cualquier intervalo dado en la presente incluye los puntos finales del intervalo. Por consiguiente, si se dice que un oligonucleótido incluye de 10 a 30 nucleótidos, se incluyen tanto 10 como 30 nucleótidos.

- 5 En algunas modalidades, la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos contiguos de longitud. En una modalidad preferida, el oligonucleótido comprende o consiste en 16, 17, 18 o 19 nucleótidos de longitud.
- 10 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 4 a 150 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).
- 15 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 4 a 818 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).
- 20 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 4 a 678 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).
- 25 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 166, 167, 167 o 169 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).
- 30 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 570, 571, 572, 679, 680, 681, 682 y 683 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).
- 35 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 34, 186, 187, 188, 573, 574, 575, 576, 572, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 963, 964, 965 y 696 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).
- 40 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 35, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 209 y 210 o SEQ ID NO: 582, 583 y 584 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).
- 45 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 221, 222, 223, 224, 225, 585, 586, 587, 588, 589, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717 y 718 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).
- 50 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 236, 237, 238, 239, 240 y 590.
- 55 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 241, 591 y 719 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).
- 60 En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 46, 47, 48, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753,
- 65

754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 800, 800, 800, 800, 801, 801, 802, 803, 804, 805, 806 y 807 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).

En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 331, 332, 638, 639, 640, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814 y 815 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).

En algunas modalidades, el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contigua comprende o consiste en de 10 a 30 nucleótidos de longitud con al menos 90% de identidad, preferentemente 100% de identidad con una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 409, 410, 411, 642, 643, 644, 645, 646, 816, 818 y 818 (ver secuencias de motivos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).

Se entiende que las secuencias de nucleobases contiguas (secuencia de motivo) se pueden modificar para, por ejemplo, aumentar la resistencia a la nucleasa y/o la afinidad de unión al ácido nucleico diana. Las modificaciones se describen en las definiciones y en la sección "Diseño de oligonucleótidos". La Tabla 3 enumera los diseños preferidos de cada secuencia de motivos.

Diseño de oligonucleótidos

El diseño de oligonucleótidos se refiere al patrón de modificaciones de azúcar de nucleósidos en la secuencia de oligonucleótidos. Los oligonucleótidos de la invención comprenden nucleósidos modificados con azúcar y también pueden comprender nucleósidos de ADN o ARN. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende nucleósidos modificados con azúcar y nucleósidos de ADN. La incorporación de nucleósidos modificados en el oligonucleótido de la invención puede mejorar la afinidad del oligonucleótido por el ácido nucleico diana. En ese caso, los nucleósidos modificados se pueden denominar nucleótidos modificados que mejoran la afinidad.

En una modalidad, el oligonucleótido comprende al menos 1 nucleósido modificado, tal como al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15 o al menos 16 nucleósidos modificados. En una modalidad, el oligonucleótido comprende de 1 a 10 nucleósidos modificados, tal como de 2 a 9 nucleósidos modificados, tal como de 3 a 8 nucleósidos modificados, tal como de 4 a 7 nucleósidos modificados, tal como 6 o 7 nucleósidos modificados. En algunas modalidades, al menos 1 de los nucleósidos modificados es un ácido nucleico bloqueado (LNA), tal como al menos 2, tal como al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7 o al menos 8 de los nucleósidos modificados son LNA. En una modalidad adicional, todos los nucleósidos modificados son LNA.

En una modalidad, el oligonucleótido de la invención puede comprender modificaciones, que se seleccionan independientemente de estos tres tipos de modificaciones (azúcar modificado, nucleobase modificada y enlace internucleosídico modificado) o una combinación de estos. Preferentemente, el oligonucleótido comprende uno o más nucleósidos modificados con azúcar, tal como nucleósidos modificados con azúcar en 2'. Preferentemente, el oligonucleótido de la invención comprende el uno o más nucleósidos modificados con azúcar en 2' seleccionados independientemente del grupo que consiste en 2'-O-alkil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcoxi-ARN, 2'-O-metoxietil-ARN, 2'-amino-ARN, 2'-fluoro-ARN, ácido arabino nucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA y nucleósidos de LNA. Incluso más preferentemente, el uno o más nucleósidos modificados es LNA.

En una modalidad adicional, el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleosídico modificado. En una modalidad preferida, los enlaces internucleosídicos dentro de la secuencia de nucleótidos contigua son enlaces internucleosídicos de fosforotioato o boranofosfato.

En algunas modalidades, el oligonucleótido de la invención comprende al menos un nucleósido modificado que es un 2'-MOE-ARN, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 unidades de nucleósido 2'-MOE-ARN. En algunas modalidades, al menos uno de dicho nucleósido modificado es 2'-fluoro ADN, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 unidades de nucleósido 2'-fluoro ADN.

En algunas modalidades, el oligonucleótido de la invención comprende al menos una unidad de LNA, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 unidades de LNA, tal como de 2 a 6 unidades de LNA, tal como de 3 a 7 unidades de LNA, 4 a 8 unidades de LNA o 3, 4, 5, 6 o 7 unidades de LNA. En algunas modalidades, todos los nucleósidos modificados son nucleósidos de LNA. En una modalidad adicional, el oligonucleótido puede comprender tanto beta-D-oxi-LNA como una o más de las siguientes unidades de LNA: tio-LNA, amino-LNA, oxi-LNA y/o ENA en las configuraciones beta-D o alfa-L o combinaciones de estas. En una modalidad adicional, todas las unidades de citosina de LNA son 5-metil-citosina. En una modalidad preferida, el oligonucleótido o la secuencia de nucleótidos contigua tiene al menos 1 unidad de LNA en el extremo 5' y al menos 2 unidades de LNA en el extremo 3' de la secuencia de nucleótidos.

En algunas modalidades, el oligonucleótido de la invención comprende al menos una unidad de LNA y al menos un nucleósido modificado sustituido en 2'.

5 En algunas modalidades de la invención, el oligonucleótido comprende tanto nucleósidos modificados con azúcar en 2' como unidades de ADN. Preferentemente, el oligonucleótido comprende tanto unidades de LNA como de ADN.

10 Preferentemente, el total combinado de unidades de LNA y ADN es 8-30, tal como 10 - 25, preferentemente 12-22, tal como 12 - 18, incluso más preferentemente 11-16. En algunas modalidades de la invención, la secuencia de nucleótidos del oligonucleótido, tal como la secuencia de nucleótidos contigua, consiste en al menos una o dos unidades de LNA y las unidades de nucleótidos restantes son unidades de ADN. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende solo nucleósidos de LNA y nucleósidos de origen natural (tal como ARN o ADN, más preferentemente nucleósidos de ADN), opcionalmente con enlaces internucleosídicos modificados tal como fosforotioato.

15 En una modalidad de la invención, el oligonucleótido de la invención es capaz de reclutar RNasa H.

Diseño de gápmero

20 En una modalidad preferida, el oligonucleótido de la invención tiene un diseño o estructura de gápmero también denominado en la presente simplemente "gápmero". En una estructura gápmero, el oligonucleótido comprende al menos tres regiones estructurales distintas: un flanco 5', un hueco y un flanco 3', orientación F-G-F' en '5 -> 3'. En este diseño, las regiones flanqueantes F y F' (también denominadas regiones de ala) comprenden un tramo contiguo de nucleósidos modificados, que son complementarios al ácido nucleico diana de UBE3A, en tanto que
25 la región de hueco, G, comprende un tramo contiguo de nucleótidos que son capaces de reclutar una nucleasa, preferentemente una endonucleasa tal como RNasa, por ejemplo, RNasa H, cuando el oligonucleótido está en dúplex con el ácido nucleico diana. Los nucleósidos que son capaces de reclutar una nucleasa, en particular RNasa H, se pueden seleccionar del grupo que consiste en ADN, alfa-L-oxi-LNA, 2'-Flouro-ANA y UNA. Las regiones F y F', que flanquean los extremos 5' y 3' de la región G, comprenden preferentemente nucleósidos de reclutamiento no nucleasa (nucleósidos con una estructura endo 3'), más preferentemente uno o más nucleósidos modificados que mejoran la afinidad. En algunas modalidades, el flanco 3' comprende al menos un nucleósido de LNA, preferentemente al menos 2 nucleósidos de LNA. En algunas modalidades, el flanco 5' comprende al menos un nucleósido de LNA. En algunas modalidades, tanto las regiones flanqueantes 5' como 3' comprenden un nucleósido de LNA. En algunas modalidades, todos los nucleósidos en las regiones flanqueantes son nucleósidos de LNA. En
35 otras modalidades, las regiones flanqueantes pueden comprender tanto nucleósidos de LNA como otros nucleósidos (flancos mixtos), tal como nucleósidos de ADN y/o nucleósidos modificados no de LNA, tal como nucleósidos sustituidos en 2'. En este caso, el hueco se define como una secuencia contigua de al menos 5 nucleósidos de reclutamiento de RNasa H (nucleósidos con una estructura endo 2', preferentemente ADN) flanqueada en el extremo 5' y 3' por un nucleósido modificado que mejora la afinidad, preferentemente LNA, tal como beta-D-oxi-LNA. En consecuencia, los nucleósidos de la región flanqueante 5' y la región flanqueante 3' que son adyacentes a la región de hueco son nucleósidos modificados, preferentemente nucleósidos de reclutamiento no nucleasa. En oligonucleótidos con flancos mixtos donde los flancos comprenden ADN, los nucleósidos 5' y 3' son nucleósidos modificados.

Región F

La región F (flanco 5' o ala 5') unida al extremo '5 de la región G comprende, contiene o consiste en al menos un nucleósido modificado tal como al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7 nucleósidos modificados. En una modalidad, la región F comprende o consiste en de 1 a 7 nucleósidos modificados, tal como
50 de 2 a 6 nucleósidos modificados, tal como de 2 a 5 nucleósidos modificados, tal como de 2 a 4 nucleósidos modificados, tal como de 1 a 3 nucleósidos modificados, tal como 1, 2, 3 o 4 nucleósidos modificados. En una modalidad adicional, se pueden unir nucleósidos adicionales al extremo '5 de la región F, lo que representa una región D que comprende preferentemente 1, 2 o 3 unidades de nucleósidos, tal como nucleósidos de ADN. La región D puede asumir la función de un enlazador bioescindible (B) descrito en la definición de "enlazadores".

55 En algunas modalidades, los nucleósidos modificados en la región F tienen una estructura endo 3'.

En una modalidad, uno o más de los nucleósidos modificados en la región F son nucleósidos modificados en 2'.

60 En una modalidad adicional, uno o más de los nucleósidos modificados en 2' en la región F se seleccionan de unidades de 2'-O-alquil-ARN, unidades de 2'-O-metil-ARN, unidades de 2'-amino-ARN, unidades de 2'-fluoro-ARN, unidades de 2'-alcoxi-RN, unidades de MOE, unidades de LNA, unidades de ácido arabino nucleico (ANA) y unidades de 2'-fluoro-ARN.

65 En una modalidad de la invención, todos los nucleósidos modificados en la región F son nucleósidos de LNA. En una modalidad adicional, los nucleósidos de LNA en la región F se seleccionan independientemente del grupo que

consiste en oxi-LNA, tio-LNA, amino-LNA, cET y/o ENA, en las configuraciones beta-D o alfa-L o combinaciones de estas. En una modalidad preferida, la región F tiene al menos 1 unidad de beta-D-oxi LNA, en el extremo 5' de la secuencia contigua.

5 **Región G**

La región G (región de hueco) preferentemente comprende, contiene o consiste en al menos 4, tal como al menos 5, tal como al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15 o al menos 16 nucleósidos consecutivos capaces de reclutar la nucleasa mencionada anteriormente, en particular RNasaH. En una modalidad adicional, la región G comprende, contiene o consiste en de 5 a 12, o de 6 a 10 o de 7 a 9, tal como 8 unidades de nucleótidos consecutivos capaces de reclutar la nucleasa mencionada anteriormente.

Las unidades de nucleósidos en la región G, que son capaces de reclutar nucleasa se seleccionan en una modalidad del grupo que consiste en ADN, alfa-L-LNA, ADN alquilado C4' (como se describe en PCT/EP2009/050349 y Vester et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008) 2296 - 2300), nucleósidos derivados de arabinosa como ANA y 2'-F-ANA (Mangos et al. 2003 J. AM. CHEM. SOC. 125, 654-661), UNA (ácido nucleico desbloqueado) (como se describe en Fluiter et al., Mol. Biosyst., 2009, 10, 1039). UNA es un ácido nucleico desbloqueado, típicamente donde se ha eliminado el enlace entre C2 y C3 de la ribosa, formando una porción de "azúcar" desbloqueada.

En una modalidad adicional, al menos una unidad de nucleósido en la región G es una unidad de nucleósido de ADN, tal como de 1 a 16 unidades de ADN, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de ADN, preferentemente de 2 a 13 unidades de ADN, tal como de 4 a 12 unidades de ADN, más preferentemente de 5 a 11, o de 10 a 16, 11 a 15 o 12 a 14 unidades de ADN. En algunas modalidades, la región G consiste en 100% de unidades de ADN. En una modalidad preferida, G consiste en, más preferiblemente, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de ADN.

En modalidades adicionales, la región G puede consistir en una mezcla de ADN y otros nucleósidos capaces de mediar la escisión de RNasa H. La región G puede consistir en al menos 50% de ADN, más preferentemente 60 %, 70% u 80 % de ADN, e incluso más preferentemente 90% o 95% de ADN.

En una modalidad adicional, al menos una unidad de nucleósido en la región G es una unidad de nucleósido alfa-L-LNA, tal como al menos una unidad alfa-L-LNA, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 unidades alfa-L-LNA. En una modalidad adicional, la región G comprende que al menos un alfa-L-LNA es una unidad de alfa-L-oxi-LNA. En una modalidad adicional, la región G comprende una combinación de ADN y unidades de nucleósidos de alfa-L-LNA.

En algunas modalidades, el tamaño de la secuencia contigua en la región G puede ser más largo, tal como 15, 16, 17, 18, 19 o 20 unidades de nucleósidos.

En algunas modalidades, los nucleósidos en la región G tienen una estructura endo 2'.

Región F'

La región F (flanco 3' o ala 3') unida al extremo '3 de la región G comprende, contiene o consiste en al menos un nucleósido modificado tal como al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7 nucleósidos modificados. En una modalidad, la región F' comprende o consiste en de 1 a 7 nucleósidos modificados, tal como de 2 a 6 nucleósidos modificados, tal como de 2 a 4 nucleósidos modificados, tal como de 1 a 3 nucleósidos modificados, tal como 1, 2, 3 o 4 nucleósidos modificados. En una modalidad adicional, nucleósidos adicionales unidos al extremo '3 de la región F', lo que representa una región D', que comprende preferentemente 1, 2 o 3 unidades de nucleósidos, tal como nucleósidos de ADN. La región D' puede asumir la función de un enlazador bioescindible (B) descrito, en la sección "enlazadores".

En algunas modalidades, los nucleósidos modificados en la región F' tienen una estructura endo 3'.

En una modalidad preferida, los nucleósidos modificados en la región F' son LNA.

En una modalidad adicional, los nucleósidos modificados en la región F' se seleccionan de unidades de 2'-O-alkil-ARN, unidades de 2'-O-metil-ARN, unidades de 2'-amino-ARN, unidades de 2'-fluoro-ARN, unidades de 2'-alcoxi-ARN, unidades de MOE, unidades de LNA, unidades de ácido arábico nucleico (ANA) y unidades de 2'-fluoro-ARN.

En una modalidad de la invención, todos los nucleósidos modificados en la región F' son nucleósidos de LNA. En una modalidad adicional, los nucleósidos de LNA en la región F' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en oxi-LNA, tio-LNA, amino-LNA, cET y/o ENA, en las configuraciones beta-D o alfa-L o combinaciones de estas. En una modalidad preferida, la región F' tiene al menos 2 unidades de beta-D-oxi LNA, en el extremo 3' de la secuencia contigua.

Región D y D'

La región D y D' se pueden unir al extremo 5' de la región F o al extremo 3' de la región F', respectivamente.

La región D o D' puede comprender independientemente 1, 2, 3, 4 o 5 nucleótidos adicionales, que pueden ser complementarios o no complementarios al ácido nucleico diana. A este respecto, el oligonucleótido de la invención, en algunas modalidades, puede comprender una secuencia de nucleótidos contigua capaz de modular la diana que está flanqueada en el extremo 5' y/o 3' por nucleótidos adicionales. Estos nucleótidos adicionales pueden servir como un enlazador bioescindible susceptible a nucleasas (ver definición de enlazadores). En algunas modalidades, los nucleótidos de extremo 5' y/o 3' adicionales están unidos con enlaces fosfodiéster, y pueden ser ADN o ARN. En otra modalidad, los nucleótidos del extremo 5' y/o 3' adicionales son nucleótidos modificados que pueden incluirse, por ejemplo, para mejorar la estabilidad de la nucleasa o para facilitar la síntesis. En una modalidad del oligonucleótido de la invención, comprende una región D y/o D' además de la secuencia de nucleótidos contigua.

El oligonucleótido gápmo de la presente invención se puede representar mediante las siguientes fórmulas:

F-G-F'; en particular F₁₋₇-G₄₋₁₂-F'₁₋₇

D-F-G-F', en particular D₁₋₃-F₁₋₇-G₄₋₁₂-F'₁₋₇

F-G-F'-D', en particular F₁₋₇-G₄₋₁₂-F'₁₋₇-D'₁₋₃

D-F-G-F'-D', en particular D₁₋₃-F₁₋₇-G₄₋₁₂-F'₁₋₇-D'₁₋₃

El número y los tipos preferidos de nucleósidos en las regiones F, G y F', D y D' se han descrito anteriormente. El diseño del oligonucleótido individual también puede tener un profundo impacto en las propiedades del oligonucleótido en su uso para modular la expresión de UBE3A.

En algunas modalidades, el oligonucleótido es un gápmo que consiste en 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 nucleótidos de longitud, en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en 2, 3 o 4 unidades de nucleósidos modificadas complementarias a una parte del ARN no codificante largo de SNHG14 humano que es antisentido al pre-ARNm de UBE3A (el ácido nucleico diana) y la región G consiste en 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósidos, capaces de reclutar nucleasa cuando están en dúplex con el ácido nucleico diana.

En modalidades adicionales, el oligonucleótido es un gápmo en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en 2, 3, 4 o 5 unidades de nucleósido modificadas, tal como unidades de nucleósido que contienen un azúcar 2'-O-metoxietil-ribosa (2'-MOE) o unidades de nucleósido que contienen un azúcar 2'-fluoro-desoxirribosa y/o unidades de LNA, y la región G consiste en 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósido, tal como unidades de ADN u otros nucleósidos de reclutamiento de nucleasa tal como alfa-L-LNA o una mezcla de ADN y nucleósidos de reclutamiento de nucleasa.

En una modalidad específica adicional, el oligonucleótido es un gápmo en donde cada una de las regiones F y la región F' consiste en dos unidades de LNA cada una, y la región G consiste en 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósido, preferentemente unidades de ADN. Los diseños específicos de gápmo de esta naturaleza incluyen 2-10-2, 2-11-2, 2-12-2, 2-13-2, 2-14-2 y 2-15-2.

En una modalidad específica adicional, el oligonucleótido es un gápmo en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en tres unidades de LNA, y la región G consiste en 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósidos, preferiblemente unidades de ADN. Los diseños específicos de gápmo de esta naturaleza incluyen 3-10-3, 3-11-3, 3-12-3, 3-13-3, 3-14-3 y 3-15-3.

En una modalidad específica adicional, el oligonucleótido es un gápmo en donde cada una de las regiones F y F' consiste en cuatro unidades de LNA cada una, y la región G consiste en 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósido, preferentemente unidades de ADN. Los diseños específicos de gápmo de esta naturaleza incluyen 4-10-4, 4-11-4, 4-12-4, 4-13-4, 4-14-4 y 4-15-4.

Los diseños específicos de gápmo de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 10 nucleósidos e independientemente de 1 a 4 nucleósidos modificados en las alas que incluyen 1-10-1, 2-10-1, 1-10-2, 1-10-3, 3-10-1, 1-10-4, 4-10-1, 2-10-2, 2-10-3, 3-10-2, 2-10-4, 4-10-2, 3-10-3, 3-10-4, 4-10-3 y 4-10-4 gápmos.

Los diseños específicos de gápmo de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 11 nucleósidos e independientemente de 1 a 4 nucleósidos modificados en las alas que incluyen, 1-11-1, 2-11-1, 1-11-2, 1-11-3, 3-11-1, 1-11-4, 4-11-1, 2-11-2, 2-11-3, 3-11-2, 2-11-4, 4-11-2, 3-11-3, 3-11-4, 4-11-3 y 4-11-4 gápmos.

Los diseños específicos de gápmero de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 12 nucleósidos que incluyen, 1-12-1, 2-12-1, 1-12-2, 1-12-3, 3-12-1, 1-12-4, 4-12-1, 2-12-2, 2-12-3, 3-12-2, 2-12-4, 4-12-2, 3-12-3, 3-12-4, 4-12-3 y 4-12-4 gápmeros.

- 5 Los diseños específicos de gápmero de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 13 nucleósidos e independientemente de 1 a 4 nucleósidos modificados en las alas que incluyen 1-13-1, 1-13-2, 1-13-3, 3-13-1, 1-13-4, 4-13-1, 2-13-1, 2-13-2, 2-13-3, 3-13-2, 2-13-4, 4-13-2, 3-13-3, 3-13-4, 4-13-3 y 4-13-4 gápmeros.
- 10 Los diseños específicos de gápmero de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 14 nucleósidos e independientemente de 1 a 4 nucleósidos modificados en las alas que incluyen 1-14-1, 1-14-2, 2-14-1, 1-14-3, 3-14-1, 1-14-4, 4-14-1, 2-14-2, 2-14-3, 3-14-2, 2-14-4, 4-14-2, 3-14-3, 3-14-4 y 4-14-3 gápmeros.
- 15 Los diseños específicos de gápmero de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 15 nucleósidos e independientemente de 1 a 4 nucleósidos modificados en las alas que incluyen 1-15-1, 1-15-2, 2-15-1, 1-15-3, 3-15-1, 1-15-4, 4-15-1, 2-15-2, 2-15-3, 3-15-2, 2-15-4, 4-15-2, 3-15-3, 3-15-4 y 4-15-3 gápmeros.
- 20 Los diseños específicos de gápmero de esta naturaleza incluyen diseños F-G-F' seleccionados de un grupo que consiste en un hueco con 16 nucleósidos e independientemente de 1 a 4 nucleósidos modificados en las alas que incluyen 1-16-1, 1-16-2, 2-16-1, 1-16-3, 3-16-1, 1-16-4, 4-16-1, 2-16-2, 2-16-3, 3-16-2, 2-16-4, 4-16-2, 3-16-3, 3-16-4 y 4-16-3 gápmeros.
- 25 En algunas modalidades, el diseño F-G-F' se selecciona de 2-10-4, 3-10-3 y 4-10-2.
En algunas modalidades, el diseño F-G-F' se selecciona de 2-11-4, 3-11-2, 3-11-3 y 4-11-2.
En algunas modalidades, el diseño F-G-F' se selecciona de 2-12-2, 2-12-3, 2-12-4, 3-12-2, 3-12-3 y 4-12-2.
- 30 En algunas modalidades, el diseño F-G-F' se selecciona de 2-13-2, 2-13-3, 2-13-4, 3-13-3 y 4-13-2.
En algunas modalidades, el diseño F-G-F' se selecciona de 2-14-2, 2-14-4, 3-14-3 y 4-14-2.
- 35 En algunas modalidades, el diseño F-G-F' se selecciona de 2-15-2 y 2-16-2.
En algunas modalidades, el diseño F-G-F' se selecciona de los diseños indicados en la tabla 3.
- 40 En todos los casos, el diseño F-G-F' puede incluir además la región D y/o D', que puede tener 1, 2 o 3 unidades de nucleósidos, tal como unidades de ADN. Preferentemente, los nucleósidos en la región F y F' son nucleósidos modificados, en tanto que los nucleótidos en la región G son preferentemente nucleósidos no modificados.
En cada diseño, el nucleósido modificado preferido es LNA.
- 45 En otra modalidad, todos los enlaces internucleosídicos en el hueco en un gápmero son enlaces fosforotioato y/o boranofosfato. En otra modalidad, todos los enlaces internucleosídicos en los flancos (región F y F') en un gápmero son enlaces fosforotioato y/o boranofosfato. En otra modalidad preferida, todos los enlaces internucleosídicos en la región D y D' en un gápmero son enlaces fosfodiéster.
- 50 Para gápmeros específicos tal como se divulga en la presente, cuando los residuos de citosina (C) se anotan como 5-metil-citosina, en diversas modalidades, una o más de las C presentes en el oligonucleótido pueden ser residuos de C no modificados.
- 55 Otros diseños de gápmero se divulgan en WO2004/046160 y WO2007/146511.
- Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido en la tabla 3.
- Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 4_1 a 150_2.
- 60 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 4_1 a 678_1.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 4_1 a 818_1 (ver secuencias de oligonucleótidos enumeradas en la tabla 3 en la sección de Ejemplos).

5 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 155_1 o 165_1.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 169_52, 169_50 o 169_56.

10 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 172_1, 272_1, 572_7, 572_6 o 572_5.

15 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 175_1.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 178_1.

20 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 573_8, 186_1 o 187_1.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 186_1.

25 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 200_1, 204_1, 206_1, 35_2 o 209_1.

30 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 585_1, 585_8, 586_9, 586_5, 586_8, 586_4 o 586_6.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 233_1.

35 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 237_8 o 590_13.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 220_1.

40 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 591_1, 592_2, 592_4 o 241_9.

45 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 597_4, 598_4, 39_1 o 602_1.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 39_1.

50 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 611_7.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 271_1 o 278_1.

55 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 616_4, 621_2, 621_1, 622_3, 622_5, 622_4, 624_3, 624_5, 287_1, 625_6, 626_7, 626_8, 626_9, 48_1, 631_6, 631_1, 303_1, 304_6 o 304_10.

60 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 636_8.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 638_8, 639_5, 331_1 o 640_4.

65

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 359_1, 361_1, 361_5, 362_1 o 641_5.

5 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 378_1, 379_1, 399_1.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido se selecciona del grupo de compuestos de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 403_1, 405_1, 642_12, 642_13, 644_3 o 646_16.

10 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 85_1 o 425_5.

15 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 116_1.

Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 123_1 o 124_1.

20 Para determinadas modalidades de la invención, el oligonucleótido es un compuesto de oligonucleótido con CMP-ID-NO: 126_2.

Método de fabricación

25 En un aspecto adicional, la invención proporciona métodos para fabricar los oligonucleótidos de la invención que comprenden hacer reaccionar unidades de nucleótidos y formar así unidades de nucleótidos contiguas enlazadas covalentemente comprendidas en el oligonucleótido. Preferentemente, el método utiliza química de fosforamidita (ver, por ejemplo, Caruthers et al, 1987, Methods in Enzymology vol. 154, páginas 287-313). En una modalidad adicional, el método comprende además hacer reaccionar la secuencia de nucleótidos contigua con una porción de conjugación (ligando). En un aspecto adicional, se proporciona un método para fabricar la composición de la invención, que comprende mezclar el oligonucleótido u oligonucleótido conjugado de la invención con un diluyente, disolvente, portador, sal y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Composición farmacéutica

35 En un aspecto adicional, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los oligonucleótidos y/o conjugados de oligonucleótidos mencionados anteriormente y un diluyente, portador, sal y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Un diluyente farmacéuticamente aceptable incluye solución salina tamponada con fosfato (PBS) y las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio y potasio.

40 WO 2007/031091 proporciona ejemplos adecuados y preferidos de diluyentes, portadores y adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Las dosificaciones, formulaciones, vías de administración, composiciones, formas de dosificación, combinaciones con otros agentes terapéuticos, formulaciones de profármacos adecuados también se proporcionan en WO2007/031091.

45 Los oligonucleótidos o conjugados de oligonucleótidos de la invención se pueden mezclar con sustancias activas o inertes farmacéuticamente aceptables para la preparación de composiciones o formulaciones farmacéuticas. Las composiciones y métodos para la formulación de composiciones farmacéuticas dependen de una serie de criterios, que incluyen, pero no se limitan a, vía de administración, extensión de la enfermedad o dosis a administrar.

50 En algunas modalidades, el oligonucleótido o conjugado de oligonucleótidos de la invención es un profármaco. En particular, con respecto a los conjugados de oligonucleótidos, la porción de conjugado se escinde del oligonucleótido una vez que el profármaco se administra al sitio de acción, por ejemplo, la célula diana.

55 Aplicaciones

Los oligonucleótidos de la invención se pueden utilizar como reactivos de investigación para, por ejemplo, terapias y profilaxis.

60 En la investigación, estos oligonucleótidos se pueden utilizar para modular específicamente la síntesis de la proteína UBE3A en células (por ejemplo, cultivos celulares *in vitro*) y animales experimentales, facilitando así el análisis funcional de la diana o una evaluación de su utilidad como diana para la intervención terapéutica. La modulación diana se logra degradando o inhibiendo un modulador del gen o ARNm que produce la proteína.

65 Para la terapéutica, un animal o un ser humano, sospechoso de tener una enfermedad o trastorno, que puede tratarse mediante la modulación de la expresión de UBE3A.

En la presente se describen métodos para tratar o prevenir una enfermedad, que comprenden administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un oligonucleótido, un conjugado de oligonucleótidos o una composición farmacéutica de la invención a un sujeto que padece o es susceptible a la enfermedad.

5 La invención se refiere a un oligonucleótido, una composición o un conjugado como se define en la presente para su uso como un medicamento.

El oligonucleótido, conjugado de oligonucleótido o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención se administra típicamente en una cantidad eficaz.

10

La invención también proporciona el uso del oligonucleótido o conjugado de oligonucleótidos de la invención como se describe para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno como se menciona en la presente, o para un método de tratamiento de un trastorno como se menciona en la presente.

15

La enfermedad o trastorno, como se menciona en la presente, se asocia con la expresión de UBE3A. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno puede estar asociado con una mutación en el gen UBE3A materno. En algunas modalidades, el ácido nucleico diana es un regulador del gen UBE3A paterno.

20

Los métodos de la invención se emplean preferentemente para el tratamiento o la profilaxis contra enfermedades causadas por niveles y/o actividad anormales de UBE3A. La enfermedad puede estar causada, en particular, por niveles reducidos y/o actividad de la proteína UBE3A.

25

La invención se refiere además al uso de un oligonucleótido, conjugado de oligonucleótidos o una composición farmacéutica como se define en la presente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de niveles y/o actividad anormales de UBE3A, en particular niveles bajos y/o actividad de UBE3A.

La invención se refiere a oligonucleótidos, conjugados de oligonucleótidos o composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento del síndrome de Angelman.

30

Administración

Los oligonucleótidos o composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía tópica (tal como, a la piel, inhalación, oftálmica u ótica) o enteral (tal como, por vía oral o a través del tracto gastrointestinal) o parenteral (tal como, intravenosa, subcutánea, intramuscular, intracerebral, intracerebroventricular o intratecal).

35

En una modalidad preferida, el oligonucleótido o las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran mediante una vía parenteral que incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular, intratecal o intracraneal, por ejemplo, administración intracerebral o intraventricular. En una modalidad, el oligonucleótido activo o conjugado de oligonucleótidos se administra intracerebral o intracerebroventricular. En otra modalidad, el oligonucleótido activo o conjugado de oligonucleótidos se administra por vía intratecal.

40

La invención también proporciona el uso del oligonucleótido o conjugado de oligonucleótidos de la invención como se describe para la fabricación de un medicamento en donde el medicamento está en una forma de dosificación para administración intratecal.

45

La invención también proporciona el uso del oligonucleótido o conjugado de oligonucleótidos de la invención como se describe para la fabricación de un medicamento en donde el medicamento está en una forma de dosificación para administración intracerebral o intraventricular.

50

La invención también proporciona el uso del oligonucleótido o conjugado de oligonucleótidos de la invención como se describe para la fabricación de un medicamento en donde el medicamento está en una forma de dosificación para administración intracerebroventricular.

55

Terapias de combinación

En algunas modalidades, el oligonucleótido, conjugado de oligonucleótidos o composición farmacéutica de la invención es para su uso en un tratamiento de combinación con otro agente terapéutico. El agente terapéutico puede ser, por ejemplo, medicación anticonvulsiva.

60

EJEMPLOS

Materiales y métodos

65

Tabla 3: Lista de oligonucleótidos o secuencias de nucleobases contiguas complementarias a la SEQ ID NO: 1 (secuencias de motivos indicadas por la SEQ ID NO), diseños de oligonucleótidos realizados a partir de estos, así

como compuestos de oligonucleótidos específicos (indicados por la CMP ID NO) diseñados en función de la secuencia de motivos.

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Inicio ID NO 1	SEQ ID NO 1
4	AAC TTCATCATCAATATTTTCCCC	3-13-3	AACATCATCATATTTTCCCC	4_1	-23.36		1677

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Inicio ID NO 1	SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Inicio ID NO 1
19	TAC TTACCCAACTTCAT	2-14-2	Tactaacctaacat	19_2	19.30	1688	4	AACTTCATCAATATTCC	2-15-2	AACTTCATCAATATTCC	4_2	19.86	1677
20	TTATCTTTACCAACTTCA	2-16-2	Ttatacttaccraactca	20_1	21.40	1695	5	ACTTCATCAATATTCC	3-12-2	ACTTCATCAATATTCC	5_1	23.90	1677
21	TCACTGTTCGACTTT	3-10-3	Tcaactgttctgacttt	21_1	19.11	1712	5	ACTTCATCAATATTCC	2-14-2	ACTTCATCAATATTCC	5_2	20.24	1677
22	TTCAATCTCTATCTCAT	2-15-2	Ttcaactctctatctcat	22_1	19.42	1688	6	CAACTTCATCAATATTCC	2-14-4	CAACTTCATCAATATTCC	6_1	25.04	1677
23	CTTCATCTCTATCTCAT	4-14-2	Cttcatctctatctcat	23_1	24.21	1716	6	CAACTTCATCAATATTCC	2-18-2	CAACTTCATCAATATTCC	6_2	22.28	1677
23	CTTCATCTCTATCTCAT	2-16-2	Cttcatctctatctcat	23_2	22.04	1716	7	CAACTTCATCAATATTCC	4-13-2	CAACTTCATCAATATTCC	7_1	21.47	1678
24	TTCAATCTCTATCTCAT	2-15-2	Ttcaactctctatctcat	24_1	19.34	1716	7	CAACTTCATCAATATTCC	2-15-2	CAACTTCATCAATATTCC	7_2	19.36	1678
25	CTTCATCTCTATCTCAT	2-15-2	Cttcatctctatctcat	25_1	19.87	1717	8	CCCAACTTCATCAATATT	3-14-3	CCCAACTTCATCAATATT	8_1	25.84	1678
26	ACTTCAATCTCTATCTCAT	3-13-3	acttcaactctctatctcat	26_1	21.36	1712	9	CCCAACTTCATCAATATT	4-14-2	CCCAACTTCATCAATATT	9_1	25.54	1679
26	ACTTCAATCTCTATCTCAT	2-15-2	acttcaactctctatctcat	26_2	19.08	1712	10	ACCCAAGTTTCATCAATATT	2-15-2	ACCCAAGTTTCATCAATATT	10_1	20.05	1680
27	CATCTCAATCTCTATCTCAT	2-16-2	catctcaactctctatctcat	27_1	20.93	1712	11	CCCAACTTCATCAATATT	4-13-2	CCCAACTTCATCAATATT	11_1	21.96	1680
28	ACTTCAATCTCTATCTCAT	2-12-4	acttcaactctctatctcat	28_1	21.98	1713	11	CCCAACTTCATCAATATT	2-15-2	CCCAACTTCATCAATATT	11_2	20.28	1680
28	CATCTCAATCTCTATCTCAT	2-14-2	catctcaactctctatctcat	28_2	19.10	1713	12	ACCCAAGTTTCATCAATATT	4-13-2	ACCCAAGTTTCATCAATATT	12_1	21.64	1681
28	CATCTCAATCTCTATCTCAT	2-13-4	catctcaactctctatctcat	28_3	23.86	1713	12	ACCCAAGTTTCATCAATATT	2-15-2	ACCCAAGTTTCATCAATATT	12_2	19.16	1681
29	CAGTTCAATCTCTATCTCAT	2-15-2	caacttcaactctctatctcat	29_2	21.00	1713	13	CCCAACTTCATCAATATT	4-12-2	CCCAACTTCATCAATATT	13_1	23.76	1681
30	ACACTTCAATCTCTATCTCAT	2-15-2	acacttcaactctctatctcat	30_1	19.26	1714	13	CCCAACTTCATCAATATT	2-14-2	CCCAACTTCATCAATATT	13_2	19.41	1681
31	TACACTTCAATCTCTATCTCAT	2-14-4	Taacttcaactctctatctcat	31_1	23.31	1714	14	TACCCAAGTTTCATCAATATT	2-15-2	TACCCAAGTTTCATCAATATT	14_1	19.31	1682
31	TACACTTCAATCTCTATCTCAT	2-15-2	Taacttcaactctctatctcat	31_2	20.53	1714	15	TACCCAAGTTTCATCAATATT	2-14-2	TACCCAAGTTTCATCAATATT	15_1	19.13	1683
32	TACACTTCAATCTCTATCTCAT	4-13-2	Taacttcaactctctatctcat	32_1	22.34	1715	16	TACCCAAGTTTCATCAATATT	2-15-2	TACCCAAGTTTCATCAATATT	16_1	19.74	1683
33	CTTTCTCTCTCTTACT	2-13-2	ctttctctctcttact	33_1	19.36	1374	17	TTTACCCAAGTTTCATCAATATT	4-13-2	TTTACCCAAGTTTCATCAATATT	17_1	21.88	1684
34	TATACCTTTCTTTAAACC	3-12-3	Tatacttcttttaacc	34_1	24.66	8116	17	TTTACCCAAGTTTCATCAATATT	2-15-2	TTTACCCAAGTTTCATCAATATT	17_2	19.22	1684
34	TATACCTTTCTTTAAACC	2-14-2	Tatacttcttttaacc	34_2	20.83	8116	18	ATATCTTACCCAAGTTTCAT	3-13-3	ATATCTTACCCAAGTTTCAT	18_1	23.44	1686
34	TATACCTTTCTTTAAACC	1-3-1; 7-1; 1-1; 1-2	Tatacttcttttaacc	34_3	21.63	8116	18	ATATCTTACCCAAGTTTCAT	2-15-2	ATATCTTACCCAAGTTTCAT	18_2	20.13	1686
34	TATACCTTTCTTTAAACC	1-4-1; 6-1; 3-2	Tatacttcttttaacc	34_4	21.31	8116	19	TACTTTACCCAAGTTTCAT	3-12-3	TACTTTACCCAAGTTTCAT	19_1	22.76	1688

SEQ ID NO	Motivo	Defecto	Compuerso	CMP ID NO	AG°	Inicio SEQ ID NO 1	SEQ ID NO	Motivo	Diseno	Curquesto	CMP ID NO	AG°	Inicio SEQ ID NO 1
40	TCCTTCCATTATTTCCATT	2-3-1-12-2	TCCTCattatbaccatt	40_7	22.53	15571	34	TATACCTTCTTTAAACC	1-2-1-1-1-7-2-1-2	TATACCTTCTTTAAACC	34_5	21.51	8116
40	TCCTTCCATTATTTCCATT	2-4-1-11-2	TCCTCattatbaccatt	40_8	22.34	15571	34	TATACCTTCTTTAAACC	2-3-1-7-1-2-2	TATACCTTCTTTAAACC	34_5	21.51	8116
41	ATTACCATCCGTTCT	2-12-2	ATTACCATCCGTTCT	41_1	21.15	21955	34	TATACCTTCTTTAAACC	2-13-3	TATACCTTCTTTAAACC	34_7	23.21	8116
42	GCATATGGACATTAACAT	3-12-3	GCATATGGACATTAACAT	42_1	23.96	22211	35	TGTTTAAACCTTTCC	2-12-2	TGTTTAAACCTTTCC	35_1	20.33	9212
43	ATTATATTTAACTTCTCTA	2-16-2	ATTATATTTAACTTCTCTA	43_1	19.38	30451	35	TGTTTAAACCTTTCC	4-10-2	TGTTTAAACCTTTCC	35_2	22.68	9212
44	ACATATATTTAACTTCTCTA	4-11-2	ACATATATTTAACTTCTCTA	44_1	22.84	30453	39	TGTTTAAACCTTTCC	2-10-4	TGTTTAAACCTTTCC	36_1	23.29	10839
44	ACATATATTTAACTTCTCTA	2-16-2	ACATATATTTAACTTCTCTA	44_2	20.13	30453	37	CTTCTCCTTTAACTTCT	2-13-2	CTTCTCCTTTAACTTCT	37_1	19.26	10842
45	CATTATATTTAACTTCTCTA	4-13-2	CATTATATTTAACTTCTCTA	45_1	22.04	30453	38	CCATTTATTTCCATTAT	4-13-2	CCATTTATTTCCATTAT	38_1	22.32	15567
46	CATTATATTTAACTTCTCTA	2-15-2	CATTATATTTAACTTCTCTA	46_2	19.55	30453	38	CCATTTATTTCCATTAT	2-15-2	CCATTTATTTCCATTAT	38_2	19.61	15567
46	CCCTCTGCTTAACTTCTCTA	2-13-2	CCCTCTGCTTAACTTCTCTA	46_1	18.15	30630	38	CCATTTATTTCCATTAT	1-2-1-9-2-1-3	CCATTTATTTCCATTAT	38_3	20.02	15567
47	CTACTATATTTAACTTCTCTA	2-11-4	CTACTATATTTAACTTCTCTA	47_1	22.32	30711	38	CCATTTATTTCCATTAT	1-1-1-1-8-1-1-1-2	CCATTTATTTCCATTAT	38_4	18.95	15567
48	GTTCTACTATATTTCC	4-11-2	GTTCTACTATATTTCC	48_1	21.69	30714	38	CCATTTATTTCCATTAT	2-2-1-8-1-3-2	CCATTTATTTCCATTAT	38_5	20.35	15567
48	GTTCTACTATATTTCC	2-13-2	GTTCTACTATATTTCC	48_2	19.21	30714	38	CCATTTATTTCCATTAT	1-1-3-9-4-3-3	CCATTTATTTCCATTAT	38_6	20.87	15567
48	GTTCTACTATATTTCC	1-2-1-7-2-2-2	GTTCTACTATATTTCC	48_3	20.03	30714	39	CTTTCCATTATTTCCATT	2-14-4	CTTTCCATTATTTCCATT	38_1	23.14	15570
48	GTTCTACTATATTTCC	2-9-1-3-2	GTTCTACTATATTTCC	48_4	20.20	30712	39	CTTTCCATTATTTCCATT	1-1-1-1-1-1-2	CTTTCCATTATTTCCATT	39_2	20.96	15570
48	GTTCTACTATATTTCC	1-2-1-5-1-1-2	GTTCTACTATATTTCC	48_5	19.95	30712	39	CTTTCCATTATTTCCATT	1-13-1-3-2	CTTTCCATTATTTCCATT	39_3	20.91	15570
48	GTTCTACTATATTTCC	2-1-1-10-3	GTTCTACTATATTTCC	48_6	21.18	30712	39	CTTTCCATTATTTCCATT	1-3-1-1-1-1-2	CTTTCCATTATTTCCATT	39_4	20.86	15570
48	GTTCTACTATATTTCC	1-3-1-10-2	GTTCTACTATATTTCC	48_7	20.61	30712	39	CTTTCCATTATTTCCATT	1-1-1-1-1-1-1-1-2	CTTTCCATTATTTCCATT	39_5	20.64	15570
49	CACCTGATATACAGACCTT	3-12-3	CACCTGATATACAGACCTT	49_1	26.38	30658	40	TGTTTCCATTATTTCCATT	2-14-4	TGTTTCCATTATTTCCATT	40_1	24.62	15571
49	CACCTGATATACAGACCTT	3-10-3	CACCTGATATACAGACCTT	49_1	21.10	30670	40	TGTTTCCATTATTTCCATT	2-13-1-1-3	TGTTTCCATTATTTCCATT	40_2	23.39	15571
51	CCACCAAGAGATATAT	3-12-3	CCACCAAGAGATATAT	51_1	23.47	37208	40	TGTTTCCATTATTTCCATT	2-13-1-2-2	TGTTTCCATTATTTCCATT	40_3	22.55	15571
52	ACCAGCTACAGGAACTC	3-12-3	ACCAGCTACAGGAACTC	52_1	26.57	46132	40	TGTTTCCATTATTTCCATT	2-14-1-1-2	TGTTTCCATTATTTCCATT	40_4	22.34	15571
53	CTATATCTCACTCCATTT	4-13-2	CTATATCTCACTCCATTT	53_1	23.67	48143	40	TGTTTCCATTATTTCCATT	2-3-1-11-3	TGTTTCCATTATTTCCATT	40_5	23.39	15571
53	CTATATCTCACTCCATTT	2-13-4	CTATATCTCACTCCATTT	53_2	22.12	48143	40	TGTTTCCATTATTTCCATT	2-4-1-10-3	TGTTTCCATTATTTCCATT	40_6	23.20	15571

[illegible]

SEQ ID NO	Seq	MP	AG	Seq ID NO 1	Seq ID NO	MP	AG	Seq ID NO 1
96	ACATCTCATACCTTGGT	2-11-4	ACATCTCATACCTTGGT	96_1	21-31	96825	96825	96825
96	ACATCTCATACCTTGGT	2-13-2	ACATCTCATACCTTGGT	96_2	17-65	96825	96825	96825
96	ACATCTCATACCTTGGT	2-12-3	ACATCTCATACCTTGGT	96_3	18-52	96825	96825	96825
97	ACATCTCATACCTTGGT	2-10-4	ACATCTCATACCTTGGT	97_1	21-19	96826	96826	96826
97	ACATCTCATACCTTGGT	2-12-2	ACATCTCATACCTTGGT	97_2	17-70	96826	96826	96826
97	ACATCTCATACCTTGGT	2-11-3	ACATCTCATACCTTGGT	97_3	18-49	96826	96826	96826
97	ACATCTCATACCTTGGT	4-11-2	ACATCTCATACCTTGGT	97_4	20-49	96826	96826	96826
98	TACATCTCATACCTTGGT	2-11-4	TACATCTCATACCTTGGT	98_1	21-35	96827	96827	96827
98	TACATCTCATACCTTGGT	2-13-2	TACATCTCATACCTTGGT	98_2	18-85	96827	96827	96827
98	TACATCTCATACCTTGGT	4-11-2	TACATCTCATACCTTGGT	98_3	21-40	96827	96827	96827
98	CCTACATCTCATACCTTGG	3-12-3	CCTACATCTCATACCTTGG	98_4	25-25	96827	96827	96827
98	CCTACATCTCATACCTTGG	2-14-2	CCTACATCTCATACCTTGG	98_5	22-98	96827	96827	96827
98	CCTACATCTCATACCTTGG	2-13-3	CCTACATCTCATACCTTGG	98_6	24-67	96827	96827	96827
98	CCTACATCTCATACCTTGG	2-12-4	CCTACATCTCATACCTTGG	98_7	25-70	96827	96827	96827
100	CTACATCTCATACCTTGG	3-11-3	CTACATCTCATACCTTGG	100_1	22-33	96827	96827	96827
100	CTACATCTCATACCTTGG	2-13-2	CTACATCTCATACCTTGG	100_2	18-41	96827	96827	96827
100	CTACATCTCATACCTTGG	2-12-3	CTACATCTCATACCTTGG	100_3	21-10	96827	96827	96827
101	TACATCTCATACCTTGG	3-10-3	TACATCTCATACCTTGG	101_1	19-94	96827	96827	96827
101	TACATCTCATACCTTGG	2-12-2	TACATCTCATACCTTGG	101_2	17-15	96827	96827	96827
101	TACATCTCATACCTTGG	2-11-3	TACATCTCATACCTTGG	101_3	18-85	96827	96827	96827
101	TACATCTCATACCTTGG	4-10-2	TACATCTCATACCTTGG	101_4	19-71	96827	96827	96827
102	CCTACATCTCATACCTTGG	4-11-2	CCTACATCTCATACCTTGG	102_1	22-52	96828	96828	96828
102	CCTACATCTCATACCTTGG	2-13-2	CCTACATCTCATACCTTGG	102_2	19-87	96828	96828	96828
102	CCTACATCTCATACCTTGG	3-12-2	CCTACATCTCATACCTTGG	102_3	21-25	96828	96828	96828

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	OMP ID NO	AG°	Inicio SEQ ID NO 1
102	CCTACATCTCTCACTTG	3-11-3	CCTACATCTCTCACTTG	102_4	22.31	60826
103	ACCTACATCTCTCACTT	3-11-3	ACCTACATCTCTCACTT	103_1	21.83	60829
103	ACCTACATCTCTCACTT	2-13-2	ACCTACATCTCTCACTT	103_2	17.76	60829
103	ACCTACATCTCTCACTT	2-11-4	ACCTACATCTCTCACTT	103_3	20.03	60829
103	ACCTACATCTCTCACTT	3-12-2	ACCTACATCTCTCACTT	103_4	20.26	60829
104	CTACATCTCTCACTT	3-10-3	CTACATCTCTCACTT	104_1	21.51	60829
104	CCTACATCTCTCACTT	2-12-2	CCTACATCTCTCACTT	104_2	18.21	60829
104	CCTACATCTCTCACTT	2-13-4	CCTACATCTCTCACTT	104_3	20.48	60829
105	TACCTACATCTCTCACTT	4-12-2	TACCTACATCTCTCACTT	105_1	22.49	60829
105	TACCTACATCTCTCACTT	2-14-2	TACCTACATCTCTCACTT	105_2	18.81	60829
105	TACCTACATCTCTCACTT	2-13-3	TACCTACATCTCTCACTT	105_3	20.48	60829
105	TACCTACATCTCTCACTT	2-12-4	TACCTACATCTCTCACTT	105_4	21.03	60829
106	TACCTACATCTCTCACTT	3-13-3	TACCTACATCTCTCACTT	106_1	22.30	60829
106	TACCTACATCTCTCACTT	2-15-2	TACCTACATCTCTCACTT	106_2	19.40	60829
106	TACCTACATCTCTCACTT	2-14-3	TACCTACATCTCTCACTT	106_3	21.06	60829
106	TACCTACATCTCTCACTT	2-13-4	TACCTACATCTCTCACTT	106_4	21.87	60829
107	ACCTACATCTCTCACTT	4-10-2	ACCTACATCTCTCACTT	107_1	21.72	60830
107	ACCTACATCTCTCACTT	2-12-2	ACCTACATCTCTCACTT	107_2	17.81	60830
107	ACCTACATCTCTCACTT	3-11-2	ACCTACATCTCTCACTT	107_3	20.10	60830
107	ACCTACATCTCTCACTT	2-10-4	ACCTACATCTCTCACTT	107_4	20.11	60830
108	TACCTACATCTCTCACTT	4-11-2	TACCTACATCTCTCACTT	108_1	22.34	60830
108	TACCTACATCTCTCACTT	2-13-2	TACCTACATCTCTCACTT	108_2	18.86	60830
108	TACCTACATCTCTCACTT	3-12-2	TACCTACATCTCTCACTT	108_3	19.95	60830
108	TACCTACATCTCTCACTT	3-11-3	TACCTACATCTCTCACTT	108_4	20.44	60830
109	TTACCTACATCTCTCACTT	2-12-4	TTACCTACATCTCTCACTT	109_1	21.75	60830
109	TTACCTACATCTCTCACTT	2-14-2	TTACCTACATCTCTCACTT	109_2	19.25	60830
109	TTACCTACATCTCTCACTT	3-13-2	TTACCTACATCTCTCACTT	109_3	20.48	60830
109	TTACCTACATCTCTCACTT	3-12-3	TTACCTACATCTCTCACTT	109_4	21.08	60830
110	TTACCTACATCTCTCACTT	3-11-3	TTACCTACATCTCTCACTT	110_1	19.50	60831
110	TTACCTACATCTCTCACTT	2-13-2	TTACCTACATCTCTCACTT	110_2	16.37	60831
111	GTACCTACATCTCTCACTT	2-11-4	GTACCTACATCTCTCACTT	111_1	21.69	60832
111	GTACCTACATCTCTCACTT	2-13-2	GTACCTACATCTCTCACTT	111_2	18.71	60832
111	GTACCTACATCTCTCACTT	3-12-2	GTACCTACATCTCTCACTT	111_3	19.98	60832
112	GTACCTACATCTCTCACTT	3-10-3	GTACCTACATCTCTCACTT	112_1	20.89	60833
112	GTACCTACATCTCTCACTT	2-12-2	GTACCTACATCTCTCACTT	112_2	17.37	60833
113	ATATACCTACATCTCTCACTT	3-12-3	ATATACCTACATCTCTCACTT	113_1	25.09	62200
114	CTACCTACATCTCTCACTT	2-14-4	CTACCTACATCTCTCACTT	114_1	26.63	62281
115	CTTACCTACATCTCTCACTT	2-13-2	CTTACCTACATCTCTCACTT	115_1	19.68	62766
116	CCATACCTACATCTCTCACTT	2-12-2	CCATACCTACATCTCTCACTT	116_1	19.04	62424
117	CTCATACCTACATCTCTCACTT	2-13-2	CTCATACCTACATCTCTCACTT	117_1	20.08	62425
118	CCATACCTACATCTCTCACTT	2-13-2	CCATACCTACATCTCTCACTT	118_1	19.88	62441
119	GTCTACATCTCTCACTT	4-10-2	GTCTACATCTCTCACTT	119_1	22.09	63180
120	TGCTTCTCTCTCTCACTT	4-10-2	TGCTTCTCTCTCTCACTT	120_1	23.93	63761
120	TGCTTCTCTCTCTCACTT	2-12-2	TGCTTCTCTCTCTCACTT	120_2	20.19	63761
121	CCCTTCTCTCTCTCTCACTT	4-10-2	CCCTTCTCTCTCTCTCACTT	121_1	23.44	63838
122	TGCTTCTCTCTCTCTCACTT	2-13-2	TGCTTCTCTCTCTCTCACTT	122_1	19.97	63838
123	CTGCTACATCTCTCACTT	2-12-2	CTGCTACATCTCTCACTT	123_1	19.14	63838
124	TCATCTCTCTCTCTCTCACTT	2-13-2	TCATCTCTCTCTCTCTCACTT	124_1	21.35	63920

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Inicio SEQ ID NO 1
137	CTAATGCTCCANTGATA	2-15-2	CTAATGCTCCANTGATA	137_1	18.12	106193
138	TATCCCTTGATATACCT	2-13-2	TATCCCTTGATATACCT	138_1	20.68	109406
139	CCCTTTTGTGAAATACT	2-13-2	CCCTTTTGTGAAATACT	139_1	19.30	119798
140	CAGCTTATTACCTCTT	2-13-2	CAGCTTATTACCTCTT	140_1	19.30	114828
141	ACTCTTTAGCTGTAAACCT	4-13-2	ACTCTTTAGCTGTAAACCT	141_1	24.26	117486
142	TTACTCTTTAGCTGTAAACCT	3-14-3	TTACTCTTTAGCTGTAAACCT	142_1	23.23	117488
143	CGAAGCTTAATACCTTATA	2-15-2	CGAAGCTTAATACCTTATA	143_1	20.27	119839
144	TACCAAGCTTAATACCTTAA	2-15-2	TACCAAGCTTAATACCTTAA	144_1	18.32	119841
145	CCAAATACCTTAACCTTAA	3-10-3	CCAAATACCTTAACCTTAA	145_1	23.17	124162
146	CCAAATACCTTAACCTTAA	3-12-2	CCAAATACCTTAACCTTAA	146_2	20.85	124162
147	CCAAATACCTTAACCTTAA	3-11-3	CCAAATACCTTAACCTTAA	147_1	21.79	125501
148	CCAAATACCTTAACCTTAA	2-13-2	CCAAATACCTTAACCTTAA	148_2	18.53	125501
149	CATTTCCTTATCTTCAAA	2-14-2	CATTTCCTTATCTTCAAA	149_1	20.39	125529
150	TCATTTCCTTATCTTCAAA	4-13-2	TCATTTCCTTATCTTCAAA	149_1	24.13	125529
151	ATTAATTCCTTATCTTCAAA	2-14-2	ATTAATTCCTTATCTTCAAA	149_1	18.61	125533
152	ACAATATTCCTTATCTTCAAA	3-13-3	ACAATATTCCTTATCTTCAAA	150_1	22.71	125540
153	ACAATATTCCTTATCTTCAAA	2-15-2	ACAATATTCCTTATCTTCAAA	150_2	20.23	125540
154	TATCAAGCAATCTTA	3-10-3	TATCAAGCAATCTTA	151_1	16.93	4806
155	CATATTCATCAACCAATTC	4-10-2	CATATTCATCAACCAATTC	152_1	16.32	4808
156	TCATATTCATCAACCAATTC	4-10-2	TCATATTCATCAACCAATTC	153_1	16.14	4809
157	CATATTCATCAACCAATTC	2-10-4	CATATTCATCAACCAATTC	154_1	17.85	4811
158	TCATATTCATCAACCAATTC	3-10-3	TCATATTCATCAACCAATTC	155_1	19.40	4812
159	CACAATTCATCAACCAATTC	4-12-2	CACAATTCATCAACCAATTC	156_1	16.16	4872
160	TACCAATTCATCAACCAATTC	4-13-2	TACCAATTCATCAACCAATTC	157_1	16.76	4873
125	ATCTTACTTATTCCTCA	2-15-2	ATCTTACTTATTCCTCA	125_1	20.18	70633
126	TCACCTTCCAGATATCA	4-11-2	TCACCTTCCAGATATCA	126_1	21.61	77567
127	TCACCTTCCAGATATCA	2-13-2	TCACCTTCCAGATATCA	126_2	18.85	77567
128	TCCTTCAAAATCCACATAC	3-13-3	TCCTTCAAAATCCACATAC	127_1	24.09	92053
129	ACATGTCCCTTTATAT	4-11-2	ACATGTCCCTTTATAT	128_1	20.87	92323
130	ACAATGTCCCTTTATAT	2-13-2	ACAATGTCCCTTTATAT	128_2	17.86	92323
131	ACATGTCCCTTTATAT	3-12-2	ACATGTCCCTTTATAT	128_3	19.13	92323
132	ACATGTCCCTTTATAT	3-11-3	ACATGTCCCTTTATAT	128_4	20.03	92323
133	ACATGTCCCTTTATAT	3-10-3	ACATGTCCCTTTATAT	129_1	20.11	92324
134	ACATGTCCCTTTATAT	2-12-2	ACATGTCCCTTTATAT	129_2	16.74	92324
135	CCAAAGAAAGGAGCAAGCT	3-12-3	CCAAAGAAAGGAGCAAGCT	130_1	25.26	97146
136	TCCAAGAAAGGAGCAAGCT	3-12-3	TCCAAGAAAGGAGCAAGCT	131_1	24.12	97147
137	CTCATCCCTTCCAAAGAAA	4-11-2	CTCATCCCTTCCAAAGAAA	132_1	22.58	97155
138	CTCATCCCTTCCAAAGAAA	2-13-2	CTCATCCCTTCCAAAGAAA	132_2	19.83	97156
139	CTCATCCCTTCCAAAGAAA	3-12-2	CTCATCCCTTCCAAAGAAA	132_3	21.11	97158
140	TCATCCCTTCCAAAGAAA	4-10-2	TCATCCCTTCCAAAGAAA	133_1	20.31	97158
141	TCATCCCTTCCAAAGAAA	2-12-2	TCATCCCTTCCAAAGAAA	133_2	17.63	97158
142	TCATCCCTTCCAAAGAAA	3-11-2	TCATCCCTTCCAAAGAAA	133_3	19.09	97158
143	TCATCCCTTCCAAAGAAA	3-10-3	TCATCCCTTCCAAAGAAA	133_4	19.81	97158
144	CACCTCCCTTATACATAAA	4-13-2	CACCTCCCTTATACATAAA	134_1	24.18	100015
145	CACCTCCCTTATACATAAA	2-15-2	CACCTCCCTTATACATAAA	134_2	20.51	100018
146	CACCTCCCTTATACATAAA	4-12-2	CACCTCCCTTATACATAAA	135_1	23.75	100019
147	CACCTCCCTTATACATAAA	2-14-2	CACCTCCCTTATACATAAA	135_2	20.07	100019
148	CCTCCCTTATACATAAA	2-12-2	CCTCCCTTATACATAAA	136_1	16.40	100019

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuete	OMP ID NO	AG ⁺	Indice ID NO 1	SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuete	OMP ID NO	AG ⁺	Indice ID NO 1
158	TTATAGCCATTCATCT	2-1-1-7-1-1-1-1-2	TtAtagccatCtATCT	158_14	19.95	5224	158	CTGTACACAATCAACA	4-10-2	CTGTACACAATCAACA	158_1	19.95	4979
159	TTATAGCCATTCATCT	2-2-1-8-1-1-1-1-2	TtAtagccatCtATCT	159_15	19.69	5224	159	CACATAAATTCACCTTT	4-11-2	CACATAAATTCACCTTT	159_1	16.39	5058
160	TTATAGCCATTCATCT	2-9-1-1-1-1-2	TtAtagccatCtATCT	160_16	19.09	5224	160	CAACATATTTCACACT	2-10-4	CAACATATTTCACACT	160_1	17.17	5071
161	TTATAGCCATTCATCT	1-2-1-8-1-1-1-1-2	TtAtagccatCtATCT	161_17	20.35	5224	161	AAACTTTCCCAACATTAT	2-12-4	AAACTTTCCCAACATTAT	161_1	15.89	5078
162	TTATAGCCATTCATCT	1-2-1-7-1-1-1-1-2	TtAtagccatCtATCT	162_18	18.72	5224	162	TCTATATTCCTTAA	4-11-2	TCTATATTCCTTAA	162_1	18.89	5084
163	TTATAGCCATTCATCT	1-3-1-3-1-1-1-1-2	TtAtagccatCtATCT	163_19	18.45	5224	163	TTCTATATTCCTTAA	4-11-2	TTCTATATTCCTTAA	163_1	18.59	5089
164	TTATAGCCATTCATCT	2-3-1-3-1-1-2-3	TtAtagccatCtATCT	164_20	20.71	5224	164	CAAGTTTCCCTATATCT	4-11-2	CAAGTTTCCCTATATCT	164_1	19.57	5100
165	TTATAGCCATTCATCT	1-1-2-7-1-2-3	TtAtagccatCtATCT	165_21	20.65	5224	165	CAAGTTTCCCTATATCT	4-10-2	CAAGTTTCCCTATATCT	165_1	17.47	5101
166	TTATAGCCATTCATCT	1-1-1-1-1-1-1-1-2	TtAtagccatCtATCT	166_22	18.57	5224	166	CATCTATTCCTGCAAA	2-10-4	CATCTATTCCTGCAAA	166_1	18.36	5218
167	TTATAGCCATTCATCT	1-1-1-1-1-1-1-1-2	TtAtagccatCtATCT	167_23	18.95	5224	167	CCATCTATTCCTGCAAA	2-11-4	CCATCTATTCCTGCAAA	167_1	22.09	5218
168	TTATAGCCATTCATCT	4-2-1-3-2	TtAtagccatCtATCT	168_24	21.81	5224	168	TATACCCATTCATCT	4-10-2	TATACCCATTCATCT	168_1	20.53	5224
169	TTATAGCCATTCATCT	3-1-1-5-1-3-2	TtAtagccatCtATCT	169_25	20.72	5224	169	TTATAGCCATTCATCT	4-11-2	TTATAGCCATTCATCT	169_1	20.82	5224
169	TTATAGCCATTCATCT	2-4-1-7-1-3-2	TtAtagccatCtATCT	169_26	19.88	5224	169	TTATAGCCATTCATCT	1-10-3-1-2	TtAtagccatCtATCT	169_2	20.51	5224
169	TTATAGCCATTCATCT	2-2-1-8-1-3-2	TtAtagccatCtATCT	169_27	18.99	5224	169	TTATAGCCATTCATCT	2-9-1-2-3	TtAtagccatCtATCT	169_3	20.12	5224
169	TTATAGCCATTCATCT	2-8-1-3-2	TtAtagccatCtATCT	169_28	18.95	5224	169	TTATAGCCATTCATCT	1-1-1-8-2-1-3	TtAtagccatCtATCT	169_4	20.59	5224
169	TTATAGCCATTCATCT	1-1-3-5-1-3-2	TtAtagccatCtATCT	169_29	21.16	5224	169	TTATAGCCATTCATCT	1-3-1-8-2-2-2	TtAtagccatCtATCT	169_5	19.37	5224
169	TTATAGCCATTCATCT	1-1-2-7-1-3-2	TtAtagccatCtATCT	169_30	18.53	5224	169	TTATAGCCATTCATCT	3-9-1-3-2	TTATAGCCATTCATCT	169_6	20.13	5224
169	TTATAGCCATTCATCT	1-1-1-1-1-1-1-1-2	TtAtagccatCtATCT	169_31	18.45	5224	169	TTATAGCCATTCATCT	1-10-2-2-2	TtAtagccatCtATCT	169_7	19.37	5224
169	TTATAGCCATTCATCT	1-2-1-8-1-3-2	TtAtagccatCtATCT	169_32	20.25	5224	169	TTATAGCCATTCATCT	2-3-1-1-4	TTATAGCCATTCATCT	169_8	21.32	5224
169	TTATAGCCATTCATCT	1-2-1-7-1-3-2	TtAtagccatCtATCT	169_33	18.62	5224	169	TTATAGCCATTCATCT	1-1-1-8-1-1-4	TTATAGCCATTCATCT	169_9	13.98	5224
169	TTATAGCCATTCATCT	1-3-1-8-1-3-2	TtAtagccatCtATCT	169_34	19.95	5224	169	TTATAGCCATTCATCT	1-2-1-7-1-1-4	TTATAGCCATTCATCT	169_10	20.85	5224
169	TTATAGCCATTCATCT	1-1-1-9-5	TtAtagccatCtATCT	169_35	20.85	5224	169	TTATAGCCATTCATCT	1-3-1-8-1-1-4	TTATAGCCATTCATCT	169_11	20.36	5224
169	TTATAGCCATTCATCT	2-10-2-1-2	TtAtagccatCtATCT	169_36	20.05	5224	169	TTATAGCCATTCATCT	1-10-1-1-4	TTATAGCCATTCATCT	169_12	13.78	5224
169	TTATAGCCATTCATCT	1-1-1-9-2-1-2	TtAtagccatCtATCT	169_37	18.95	5224	169	TTATAGCCATTCATCT	3-3-1-1-1-2	TTATAGCCATTCATCT	169_13	20.22	5224

SEQ ID NO	Motif	Disac	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Inicio SEQ ID NO 1
168	TTATAGCCATTCATCT	3-8-1-2-3	TTATAGCCATTCATCT	168_62	21.25	5224
170	ATTAAATTTCAAACATT	2-13-4	ATTAAATTTCAAACATT	170_1	16.82	5224
171	GCTAATTAAATTTC	4-10-2	GCTAATTAAATTTC	171_1	18.50	5224
172	ATCAATATCTCTGAC	3-10-3	ATCAATATCTCTGAC	172_1	17.10	5224
173	TATCAATATCTCTGAC	2-10-4	TATCAATATCTCTGAC	173_1	17.55	5224
174	CTCAAAATTCATTTACT	2-12-4	CTCAAAATTCATTTACT	174_1	17.38	5224
175	TCTTACTCTGACITTTGAA	2-14-2	TCTTACTCTGACITTTGAA	175_1	21.47	5224
176	TCTTACTCTGACITTTG	2-12-3	TCTTACTCTGACITTTG	176_1	21.53	5224
177	AAATTTCAAAAGCTTTC	2-11-4	AAATTTCAAAAGCTTTC	177_1	16.30	5224
178	CTTCTTTGTTTATCCGAA	2-11-4	CTTCTTTGTTTATCCGAA	178_1	22.77	5224
179	TCTTCTTTATGCGAA	2-10-4	TCTTCTTTATGCGAA	179_1	21.17	5224
180	ATGCTTTGTTTATGCGAA	4-10-2	ATGCTTTGTTTATGCGAA	180_1	19.21	5224
181	CTTCTTTGTTTATGCGAA	4-11-2	CTTCTTTGTTTATGCGAA	181_1	16.45	5224
182	CTTCTTTGTTTATGCGAA	2-11-4	CTTCTTTGTTTATGCGAA	182_1	20.05	5224
183	CTTCTTTGTTTATGCGAA	2-10-4	CTTCTTTGTTTATGCGAA	183_1	16.07	5224
184	TTCCTTTATGTTTATGCGAA	4-11-2	TTCCTTTATGTTTATGCGAA	184_1	21.55	5224
185	TATGCTTTGTTTATGCGAA	2-15-2	TATGCTTTGTTTATGCGAA	185_1	22.03	5224
186	TATGCTTTGTTTATGCGAA	4-11-2	TATGCTTTGTTTATGCGAA	186_1	22.65	5224
187	TATGCTTTGTTTATGCGAA	4-12-2	TATGCTTTGTTTATGCGAA	187_1	21.52	5224
188	TATGCTTTGTTTATGCGAA	2-12-4	TATGCTTTGTTTATGCGAA	188_1	17.01	5224
189	TCAAGATTTCTCTGCTT	2-11-4	TCAAGATTTCTCTGCTT	189_1	21.25	5224
190	TTCAGATTTCTCTGCTT	2-10-4	TTCAGATTTCTCTGCTT	190_1	19.38	5224
191	CTTCAAGATTTCTCTGCTT	2-10-4	CTTCAAGATTTCTCTGCTT	191_1	18.03	5224
192	TCTTCAAGATTTCTCTGCTT	2-10-4	TCTTCAAGATTTCTCTGCTT	192_1	18.45	5224
SEQ ID NO	Motif	Disac	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Fin SEQ ID NO 1
158	TTATAGCCATTCATCT	1-2-1-8-2-1-2	TTATAGCCATTCATCT	158_38	19.72	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	1-3-4-7-2-1-2	TTATAGCCATTCATCT	159_39	19.44	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	1-3-1-2-1-2	TTATAGCCATTCATCT	159_40	18.85	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	3-9-1-1-3	TTATAGCCATTCATCT	159_41	21.21	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	1-1-1-8-1-1-3	TTATAGCCATTCATCT	159_42	18.94	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	3-9-1-2-2	TTATAGCCATTCATCT	159_43	20.09	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	1-2-4-8-4-2-2	TTATAGCCATTCATCT	159_44	18.68	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	1-3-1-7-1-2-2	TTATAGCCATTCATCT	159_45	18.31	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	1-4-1-1-1-4	TTATAGCCATTCATCT	159_46	18.90	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	3-10-1-1-2	TTATAGCCATTCATCT	159_47	18.24	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	2-1-1-1-1-2	TTATAGCCATTCATCT	159_48	18.11	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	1-2-2-8-1-1-2	TTATAGCCATTCATCT	159_49	19.37	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	3-1-1-10-2	TTATAGCCATTCATCT	159_50	19.74	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	3-12-2	TTATAGCCATTCATCT	159_51	19.15	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	2-1-2-10-2	TTATAGCCATTCATCT	159_52	20.51	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	2-1-1-15-2	TTATAGCCATTCATCT	159_53	18.89	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	1-2-1-10-2	TTATAGCCATTCATCT	159_54	18.51	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	2-13-2	TTATAGCCATTCATCT	159_55	18.02	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	1-1-3-10-2	TTATAGCCATTCATCT	159_56	20.18	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	1-4-1-1-2	TTATAGCCATTCATCT	159_57	18.55	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	2-9-3-1-2	TTATAGCCATTCATCT	159_58	21.75	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	1-1-1-8-2-2-2	TTATAGCCATTCATCT	159_59	19.47	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	1-2-2-8-2-2-2	TTATAGCCATTCATCT	159_60	21.87	5224
159	TTATAGCCATTCATCT	1-1-3-8-1-1-1-1	TTATAGCCATTCATCT	159_61	21.25	5224

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Inicio ID NO 1	SEQ ID NO 1
208	ACTGTTTATACCCCTTTC	1-1-1-8-1-1-1-1-2	ActGtttatacccttttc	208_3	19,58	9213	
209	ACTGTTTATACCCCTTTC	1-2-1-9-4	ActGtttatacccttttc	209_4	19,51	9213	
209	ACTGTTTATACCCCTTTC	1-3-1-6-1-2-3	ActGtttatacccttttc	209_5	19,51	9213	
209	ACTGTTTATACCCCTTTC	2-8-1-3-2	ActGtttatacccttttc	209_6	19,43	9213	
209	ACTGTTTATACCCCTTTC	1-2-1-7-1-3-2	ActGtttatacccttttc	209_7	19,46	9213	
209	ACTGTTTATACCCCTTTC	1-3-1-8-1-1-1-1-2	ActGtttatacccttttc	209_8	19,53	9213	
209	ACTGTTTATACCCCTTTC	1-1-1-1-1-3	ActGtttatacccttttc	209_9	19,06	9213	
209	ACTGTTTATACCCCTTTC	2-10-1-2-2	ActGtttatacccttttc	209_10	19,64	9213	
210	AACGTTTATACCCCTTTC	4-1-1-2	AACGtttatacccttttc	210_1	19,51	9214	
211	TATGACTTCCAAATATC	3-10-3	Tatgacttccaaatattc	211_1	19,57	10382	
212	CTCCCTTATGACTCCAA	4-11-2	Ctcccttatgactccaa	212_1	22,74	10817	
213	CTCCCTTATGACTCCAA	3-11-2	Ctcccttatgactccaa	213_1	21,50	10938	
214	CCATATTTTGTATATA	4-11-2	Ccatattttgtatata	214_1	17,56	13877	
215	ATTCAATATTAATACTA	2-12-4	Attcaatattaatacta	215_1	16,64	11434	
216	CATTTCATATTAATACTA	3-12-3	Catttcatattaatacta	216_1	17,70	11436	
217	TCATTTCAATTAATACTA	4-12-2	Tcatttcaattaatacta	217_1	16,72	11436	
218	ATCATTTCATATTAATA	3-11-3	Atcattttcatattaata	218_1	17,23	11438	
219	TATCATTTTCAATTAATA	4-12-2	Tatcattttcaattaata	219_1	17,77	11438	
220	TGTAATTTTCAATTAATA	2-13-2	Tgtaattttcaattaata	220_1	20,37	11464	
221	TATACACCATCATATA	4-11-2	Tatacaccatcatata	221_1	18,48	11507	
222	TATACACCATCATATA	3-11-3	Tatacaccatcatata	222_1	17,83	11508	
223	TATTTATACACCATCAT	3-11-3	Tatttatacaccatcat	223_1	18,54	11511	
224	TATTTATACACCATCAT	2-13-4	Tatttatacaccatcat	224_1	16,60	11513	
225	AATTAATTTATACACCAT	2-11-4	Aatthaatttatacaccat	225_1	16,82	11514	
193	ATCTTCAAGAAATCTC	3-10-3	Atcttcaagaatctc	193_1	17,64	9576	
194	TTTCTTACTATCTCTA	4-10-2	Tttcttactatctcta	194_1	17,47	9585	
195	CCCTTAGCAATCTTAT	2-11-4	Cccttagcaatcttatt	195_1	21,72	9819	
196	TCCTTAGCAATCTTAT	3-11-3	Tccttagcaatcttatt	196_1	22,19	9820	
197	GTCTTCTTTATCTTCT	2-12-4	Gtcttctttatcttct	197_1	21,78	9887	
198	TTTACTGTCAACTCTT	2-10-4	Tttactgtcaactctt	198_1	20,83	9160	
199	TTTCCAAATCAATCTAT	2-10-4	Tttccaaatcaatctat	199_1	18,61	9201	
200	CCCTTCCAAATCAATCTA	2-11-4	Cccttccaaatcaatcta	200_1	22,54	9202	
201	CTTCCAAATCAATCTA	2-10-4	Cttccaaatcaatcta	201_1	18,34	9202	
202	CCCTTCCAAATCAATCTI	3-10-3	Cccttccaaatcaatcti	202_1	21,30	9203	
203	TTTAACTCTTTTCAAT	2-10-4	Tttaaactcttttcaat	203_1	19,81	9209	
204	GTCTTAACTCTTTTCAAA	3-11-3	Gtctttaactcttttcaaa	204_1	21,88	9210	
205	TTTAACTCTTTTCAAA	2-10-4	Tttaactcttttcaaa	205_1	20,60	9210	
206	GTCTTAACTCTTTTCAAA	2-11-3	Gtctttaactcttttcaaa	206_1	22,89	9211	
207	TGTTTAACTCTTTTCAAA	3-12-2	Tgttttaactcttttcaaa	207_1	22,80	9211	
208	ACTGTTTATACCCCTTTC	2-14-2	Actgtttatacccttttc	208_1	22,88	9212	
208	ACTGTTTATACCCCTTTC	1-1-1-3-2	Actgtttatacccttttc	208_2	22,45	9212	
208	ACTGTTTATACCCCTTTC	1-2-1-10-1-1-2	Actgtttatacccttttc	208_3	22,17	9212	
208	ACTGTTTATACCCCTTTC	1-2-1-1-1-10-2	Actgtttatacccttttc	208_4	22,17	9212	
208	ACTGTTTATACCCCTTTC	1-2-1-12-2	Actgtttatacccttttc	208_5	21,87	9212	
208	ACTGTTTATACCCCTTTC	1-3-1-11-2	Actgtttatacccttttc	208_6	22,22	9212	
208	ACTGTTTATACCCCTTTC	1-15-2	Actgtttatacccttttc	208_7	21,56	9212	
209	ACTGTTTATACCCCTTTC	4-11-2	Actgtttatacccttttc	209_1	21,85	9213	
209	ACTGTTTATACCCCTTTC	1-1-1-2-2	Actgtttatacccttttc	209_2	18,25	9213	

SEQ ID NO	Mofo	Diseno	Compuento	CMP ID NO	AS ID NO 1	SEQ ID NO 1	Mofo	Diseno	Compuento	CMP ID NO	AS ID NO 1	SEQ ID NO 1
236	TTGATTCAAATTCOCCTTA	2-11-1-1-2	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_15	18.77	13223	236	3-10-3	CATGACACTTACATAA	236_1	16.26	11736
236	TTGATTCAAATTCOCCTTA	1-1-1-1-1-1-1-1-2	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_16	18.07	13223	227	3-10-3	AGTTCACACATAC	227_1	17.55	12361
236	TTGATTCAAATTCOCCTTA	1-1-2-7-2-2-2	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_17	21.80	13223	223	2-10-4	ATAAGCTTACCTCA	223_1	15.32	12794
236	TTGATTCAAATTCOCCTTA	1-2-1-7-1-1-4	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_18	20.44	13223	229	3-10-3	TATAAGCTTACCTCAT	229_1	16.32	12795
236	TTGATTCAAATTCOCCTTA	3-8-1-1-1-1-2	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_19	20.80	13223	230	4-10-2	ATAAGCTTACCTCA	230_1	16.32	12796
236	TTGATTCAAATTCOCCTTA	2-2-1-6-1-3-2	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_20	19.06	13223	231	3-11-3	CTTCCTTTCATACAT	231_1	21.19	12894
236	TTGATTCAAATTCOCCTTA	2-2-1-7-2-1-2	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_21	21.46	13223	232	4-10-2	TTCCCTTTCATACAT	232_1	19.27	12904
237	ATTGATTCAAATTCOCCTT	2-11-4	ATTGATTCAAATTCOCCTT	237_1	21.38	13224	233	2-11-4	CTTCCTTTCATACAT	233_1	20.06	12895
237	ATTGATTCAAATTCOCCTT	3-6-3-1-2	ATTGATTCAAATTCOCCTT	237_2	22.78	13224	234	4-10-2	CTTCCTTTCATACAT	234_1	21.51	12895
237	ATTGATTCAAATTCOCCTT	1-1-1-6-3-1-2	ATTGATTCAAATTCOCCTT	237_3	21.02	13224	235	3-11-2	CTTCCTTTCATACAT	235_1	20.96	12906
237	ATTGATTCAAATTCOCCTT	1-2-1-8-2-1-2	ATTGATTCAAATTCOCCTT	237_4	19.40	13224	236	2-11-4	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_1	20.48	13223
237	ATTGATTCAAATTCOCCTT	1-3-1-7-2-1-2	ATTGATTCAAATTCOCCTT	237_5	16.74	13224	236	2-9-1-1-1-1-2	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_2	19.54	13223
237	ATTGATTCAAATTCOCCTT	1-2-1-7-2-1-3	ATTGATTCAAATTCOCCTT	237_6	19.67	13224	236	2-10-1-1-3	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_3	18.98	13223
237	ATTGATTCAAATTCOCCTT	2-2-1-7-1-1-3	ATTGATTCAAATTCOCCTT	237_7	20.27	13224	236	2-1-1-6-1-2-2	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_4	19.06	13223
237	ATTGATTCAAATTCOCCTT	1-1-1-9-1-1-3	ATTGATTCAAATTCOCCTT	237_8	19.32	13224	236	2-2-1-7-1-2-2	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_5	19.00	13223
237	ATTGATTCAAATTCOCCTT	1-3-1-7-1-1-3	ATTGATTCAAATTCOCCTT	237_9	19.02	13224	236	2-3-1-3-2	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_6	18.86	13223
237	ATTGATTCAAATTCOCCTT	1-1-1-1-1-1-1-1-2	ATTGATTCAAATTCOCCTT	237_10	20.83	13224	236	1-2-3-6-2-2-2	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_7	21.37	13223
237	ATTGATTCAAATTCOCCTT	1-2-7-2-1-2	ATTGATTCAAATTCOCCTT	237_11	21.14	13224	236	2-1-1-7-1-1-1-1	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_8	20.04	13223
237	ATTGATTCAAATTCOCCTT	1-2-1-8-1-1-3	ATTGATTCAAATTCOCCTT	237_12	18.86	13224	236	1-1-2-7-1-1-1-1	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_9	20.10	13223
237	ATTGATTCAAATTCOCCTT	1-1-2-8-1-1-2	ATTGATTCAAATTCOCCTT	237_13	18.81	13224	236	1-2-1-6-4	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_10	19.67	13223
237	ATTGATTCAAATTCOCCTT	3-10-1-1-2	ATTGATTCAAATTCOCCTT	237_14	19.02	13224	236	1-3-1-6-1-1-1-1	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_11	16.67	13223
237	ATTGATTCAAATTCOCCTT	1-1-2-9-4	ATTGATTCAAATTCOCCTT	237_15	21.88	13224	236	2-10-1-2-2	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_12	18.86	13223
237	ATTGATTCAAATTCOCCTT	2-2-1-8-1-1-2	ATTGATTCAAATTCOCCTT	237_16	18.81	13224	236	1-2-7-2-1-2	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_13	21.49	13223
237	ATTGATTCAAATTCOCCTT	1-2-2-6-3-1-2	ATTGATTCAAATTCOCCTT	237_17	22.06	13224	236	1-1-2-8-1-2-2	TTGATTCAAATTCOCCTTA	236_14	19.13	13223

SEQ ID NO	Modulo	Diseño	Compuerto	OMP ID NO	ΔG°	Indo SEQ ID NO 1
237	TATGATCAATTCCTT	1-1-8-2-1-3	TATGATCAATTCCTT	237_18	20,36	13224
237	TATGATCAATTCCTT	1-1-9-2-1-2	TATGATCAATTCCTT	237_19	20,63	13224
237	TATGATCAATTCCTT	1-1-1-1-1-7-1-1-3	TATGATCAATTCCTT	237_20	19,62	13224
237	TATGATCAATTCCTT	1-1-8-1-1-2	TATGATCAATTCCTT	237_21	19,62	13224
238	TATGATCAATTCCTT	2-10-4	TATGATCAATTCCTT	238_1	20,92	13224
238	TATGATCAATTCCTT	2-11-4	TATGATCAATTCCTT	238_1	22,62	13225
238	TATGATCAATTCCTT	3-6-2-1-2	TATGATCAATTCCTT	238_2	21,17	13225
238	TATGATCAATTCCTT	2-9-1-1-1-1-2	TATGATCAATTCCTT	238_3	19,37	13225
238	TATGATCAATTCCTT	1-1-2-7-3-1-2	TATGATCAATTCCTT	238_4	21,48	13225
238	TATGATCAATTCCTT	1-3-1-8-3-1-2	TATGATCAATTCCTT	238_5	18,50	13225
238	TATGATCAATTCCTT	2-6-1-2-3	TATGATCAATTCCTT	238_5	20,66	13225
238	TATGATCAATTCCTT	1-10-1-2-3	TATGATCAATTCCTT	238_7	19,76	13225
238	TATGATCAATTCCTT	1-1-1-1-1-8-1-1-2	TATGATCAATTCCTT	238_8	18,41	13225
238	TATGATCAATTCCTT	1-2-7-9-1-1-2	TATGATCAATTCCTT	238_9	19,66	13225
238	TATGATCAATTCCTT	1-2-1-9-1-1-2	TATGATCAATTCCTT	238_10	18,60	13225
238	TATGATCAATTCCTT	2-6-1-10-2	TATGATCAATTCCTT	238_11	18,38	13225
238	TATGATCAATTCCTT	1-12-4	TATGATCAATTCCTT	238_12	21,68	13225
238	TATGATCAATTCCTT	2-1-9-1-1-2	TATGATCAATTCCTT	238_13	19,79	13225
238	TATGATCAATTCCTT	2-12-3	TATGATCAATTCCTT	238_14	20,46	13225
238	TATGATCAATTCCTT	1-2-1-10-3	TATGATCAATTCCTT	238_15	20,11	13225
238	TATGATCAATTCCTT	1-1-3-10-2	TATGATCAATTCCTT	238_16	19,84	13225
238	TATGATCAATTCCTT	1-1-1-1-1-8-3-1-2	TATGATCAATTCCTT	238_17	20,34	13225
238	TATGATCAATTCCTT	2-2-1-5-1-1-1-1-2	TATGATCAATTCCTT	238_18	19,54	13225
238	TATGATCAATTCCTT	2-1-1-5-2-1-2	TATGATCAATTCCTT	238_19	20,72	13225
238	TATGATCAATTCCTT	1-1-2-9-1-1-2	TATGATCAATTCCTT	238_20	19,55	13225
238	TATGATCAATTCCTT	2-1-2-1-21-24	TATGATCAATTCCTT	238_21	21,24	13225
238	TATGATCAATTCCTT	2-1-2-1-20-38	TATGATCAATTCCTT	240_1	20,58	13225
238	TATGATCAATTCCTT	2-1-1-21-17	TATGATCAATTCCTT	241_1	21,17	15115
238	TATGATCAATTCCTT	1-1-3-6-2-2-2	TATGATCAATTCCTT	241_2	20,68	15115
238	TATGATCAATTCCTT	1-1-1-1-1-8-1-2-3	TATGATCAATTCCTT	241_3	18,46	15115
238	TATGATCAATTCCTT	1-1-2-7-1-2-3	TATGATCAATTCCTT	241_4	19,49	15115
238	TATGATCAATTCCTT	2-8-1-3-2	TATGATCAATTCCTT	241_5	18,68	15115
238	TATGATCAATTCCTT	1-1-3-8-4	TATGATCAATTCCTT	241_6	20,89	15115
238	TATGATCAATTCCTT	2-2-1-8-3	TATGATCAATTCCTT	241_7	19,66	15115
238	TATGATCAATTCCTT	2-1-1-11-2	TATGATCAATTCCTT	241_8	18,98	15115
238	TATGATCAATTCCTT	1-1-3-8-3	TATGATCAATTCCTT	241_9	19,48	15115
238	TATGATCAATTCCTT	3-12-2	TATGATCAATTCCTT	241_10	18,27	15115
238	TATGATCAATTCCTT	1-1-1-1-1-1-1-1-4	TATGATCAATTCCTT	241_11	19,36	15115
238	TATGATCAATTCCTT	3-6-1-1-1-1-2	TATGATCAATTCCTT	241_12	20,34	15115
238	TATGATCAATTCCTT	2-1-1-1-1-2-3	TATGATCAATTCCTT	241_13	21,27	15115
238	TATGATCAATTCCTT	1-2-2-8-4	TATGATCAATTCCTT	241_14	20,33	15115
238	TATGATCAATTCCTT	1-1-3-10-2	TATGATCAATTCCTT	241_15	18,08	15115
238	TATGATCAATTCCTT	2-10-4	TATGATCAATTCCTT	243_1	18,16	15258
238	TATGATCAATTCCTT	3-12-3	TATGATCAATTCCTT	243_1	21,92	15565
238	TATGATCAATTCCTT	4-13-2	TATGATCAATTCCTT	244_1	20,93	15570
238	TATGATCAATTCCTT	1-4-1-7-1-1-4	TATGATCAATTCCTT	244_2	20,48	15570
238	TATGATCAATTCCTT	2-1-1-10-2-1-2	TATGATCAATTCCTT	244_3	21,47	15570
238	TATGATCAATTCCTT	1-2-1-1-1-7-1-3-2	TATGATCAATTCCTT	244_4	19,43	15570

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	AG°	Inicio ID NO 1	SEQ ID NO 1
268	AAATTTCTCAAGCTAAATTT	2-14-4	AAATTTCTCAAGCTAAATTT	288_1	18.78	29330
269	CCAACAAGATGCTCT	2-10-4	CCAACAAGATGCTCT	289_1	22.49	29335
270	TCCAACAAGATGCTCT	2-11-4	TCCAACAAGATGCTCT	270_1	32.31	29335
271	CTCAACAAGATGCTCT	3-11-3	CTCAACAAGATGCTCT	271_1	22.31	29336
272	TCACAACAAGATGCTCT	2-10-4	TCACAACAAGATGCTCT	272_1	21.88	29336
273	CTCAACAAGATGCTCT	3-10-3	CTCAACAAGATGCTCT	273_1	32.48	29337
274	TCTCAACAAGATGCTCT	4-11-2	TCTCAACAAGATGCTCT	274_1	22.31	29337
275	ATCTCAATTCACCT	4-10-2	ATCTCAATTCACCT	275_1	17.98	29381
276	TATTCGAATTCACCT	4-11-2	TATTCGAATTCACCT	276_1	18.54	29381
277	TCACTTAATTAAGCA	2-10-4	TCACTTAATTAAGCA	277_1	21.89	29384
278	TTCATTAATTAAGCA	2-11-4	TTCATTAATTAAGCA	278_1	22.51	29384
279	CATTATTATTAACTT	2-11-4	CATTATTATTAACTT	279_1	17.93	31959
280	ACATATTATTAACTT	3-11-3	ACATATTATTAACTT	280_1	18.05	30456
281	TACATTATTATTAACTT	4-11-2	TACATTATTATTAACTT	281_1	16.86	30457
282	CATTATACATTATTAACTT	2-12-4	CATTATACATTATTAACTT	282_1	18.44	31958
283	CTCATTTACATTATTATT	4-12-2	CTCATTTACATTATTATT	283_1	17.33	30457
284	TATCTCATTTACATTATT	4-12-2	TATCTCATTTACATTATT	284_1	17.82	30465
285	ATCATTTCTCAACAATTA	4-11-2	ATCATTTCTCAACAATTA	285_1	17.04	31831
286	ATCATTTCTCAACAATTA	4-7-6	ATCATTTCTCAACAATTA	286_2	21.43	30801
287	ATCATTTCTCAACAATTA	1-1-3-6-6	ATCATTTCTCAACAATTA	287_3	20.80	30801
288	ATCATTTCTCAACAATTA	5-6-2-2-2	ATCATTTCTCAACAATTA	288_4	20.46	31831
289	ATCATTTCTCAACAATTA	4-7-1-1-4	ATCATTTCTCAACAATTA	289_5	19.80	30801
290	ATCATTTCTCAACAATTA	5-7-1-1-3	ATCATTTCTCAACAATTA	290_6	18.31	30801
291	ATCATTTCTCAACAATTA	5-6-3-1-2	ATCATTTCTCAACAATTA	291_7	20.37	31831
244	TTTCCATTATTTCCTATT	2-2-2-11-2	TTTCCATTATTTCCTATT	244_5	20.76	15570
245	CTTTCCATTATTTCCTATT	3-12-3	CTTTCCATTATTTCCTATT	245_1	22.31	15572
246	TCTTCCATTATTTCCTATT	4-12-2	TCTTCCATTATTTCCTATT	246_1	22.74	15573
247	ATCTTTCCATTATTTCCTATT	3-12-3	ATCTTTCCATTATTTCCTATT	247_1	22.85	15574
248	TTCCATTTCCTATTTCCTATT	4-10-2	TTCCATTTCCTATTTCCTATT	248_1	19.01	15722
249	CAGTTTAATTCCTATTTCCTATT	3-10-3	CAGTTTAATTCCTATTTCCTATT	249_1	16.68	16597
250	CTATTCCTAGTTTCCTATT	4-10-2	CTATTCCTAGTTTCCTATT	250_1	16.86	16613
251	TCCAAATTCCTATTTCCTATT	4-10-2	TCCAAATTCCTATTTCCTATT	251_1	21.49	16733
252	CTAAATTCCTAGTTTCCTATT	2-10-4	CTAAATTCCTAGTTTCCTATT	252_1	17.96	16884
253	TATTCCTAGTTTCCTATT	2-10-4	TATTCCTAGTTTCCTATT	253_1	16.32	17059
254	CCTTAGTTTCCTATTTCCTATT	4-10-2	CCTTAGTTTCCTATTTCCTATT	254_1	17.43	17401
255	CTATTCCTAGTTTCCTATT	4-13-2	CTATTCCTAGTTTCCTATT	255_1	16.35	24283
256	CAGCTATTCCTAGTTTCCTATT	4-10-2	CAGCTATTCCTAGTTTCCTATT	256_1	16.84	24288
257	TATTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	3-10-3	TATTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	257_1	18.15	24811
258	TATTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	2-11-4	TATTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	258_1	20.35	25032
259	ATATTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	3-11-3	ATATTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	259_1	20.45	25033
260	ATTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	4-10-2	ATTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	260_1	18.14	25259
261	ATTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	4-10-2	ATTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	261_1	16.78	25251
262	ACAATTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	3-10-3	ACAATTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	262_1	16.33	25713
263	GACCAATTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	2-10-4	GACCAATTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	263_1	16.84	25720
264	TGAACAATTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	3-10-3	TGAACAATTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	264_1	17.38	25721
265	TACAACAATTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	4-13-2	TACAACAATTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	265_1	16.93	26331
266	TTAAGTTTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	2-10-4	TTAAGTTTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	266_1	19.36	27165
267	AAATTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	2-13-2	AAATTCCTAGTTTCCTATTTCCTATT	267_1	16.65	27243

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMF ID NO	ΔG°	Inicio ID NO 1	SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMF ID NO	ΔG°	Inicio ID NO 1
285	ATCATCTCAACAATTA	4-7-2-1-3	ATCATCTCAACAATTA	285_5	20.16	30601	285	ATCATCTCAACAATTA	4-7-2-1-3	ATCATCTCAACAATTA	285_5	20.16	30601
285	ATCATCTCAACAATTA	5-6-1-1-4	ATCATCTCAACAATTA	285_9	21.05	30601	285	ATCATCTCAACAATTA	5-6-1-1-4	ATCATCTCAACAATTA	285_9	21.05	30601
285	ATCATCTCAACAATTA	5-6-1-1-1-2	ATCATCTCAACAATTA	285_10	19.29	30601	285	ATCATCTCAACAATTA	5-6-1-1-1-2	ATCATCTCAACAATTA	285_10	19.29	30601
285	ATCATCTCAACAATTA	1-1-3-7-5	ATCATCTCAACAATTA	285_11	18.70	30601	285	ATCATCTCAACAATTA	1-1-3-7-5	ATCATCTCAACAATTA	285_11	18.70	30601
286	AAGATCATCTCAACA	4-10-2	AAGATCATCTCAACA	286_1	17.15	30605	286	AAGATCATCTCAACA	4-10-2	AAGATCATCTCAACA	286_1	17.15	30605
287	TCCTCAAGAATCATCT	3-11-3	TCCTCAAGAATCATCT	287_1	19.02	30605	287	TCCTCAAGAATCATCT	3-11-3	TCCTCAAGAATCATCT	287_1	19.02	30605
288	TCCTCAAGAATCATCT	4-10-2	TCCTCAAGAATCATCT	288_1	17.81	30613	288	TCCTCAAGAATCATCT	4-10-2	TCCTCAAGAATCATCT	288_1	17.81	30613
289	ACTTAATTAATTAATTC	4-10-2	ACTTAATTAATTAATTC	289_1	17.28	30667	289	ACTTAATTAATTAATTC	4-10-2	ACTTAATTAATTAATTC	289_1	17.28	30667
290	TACACTTAATTAATTAATTC	2-12-4	TACACTTAATTAATTAATTC	290_1	18.17	30668	290	TACACTTAATTAATTAATTC	2-12-4	TACACTTAATTAATTAATTC	290_1	18.17	30668
291	TTACACTTAATTAATTAATTC	3-12-3	TTACACTTAATTAATTAATTC	291_1	18.20	30663	291	TTACACTTAATTAATTAATTC	3-12-3	TTACACTTAATTAATTAATTC	291_1	18.20	30663
292	TTACACTTAATTAATTAATTC	2-12-4	TTACACTTAATTAATTAATTC	292_1	16.23	30673	292	TTACACTTAATTAATTAATTC	2-12-4	TTACACTTAATTAATTAATTC	292_1	16.23	30673
293	CTATTTAATTAATTAATTC	3-11-3	CTATTTAATTAATTAATTC	293_1	16.28	30673	293	CTATTTAATTAATTAATTC	3-11-3	CTATTTAATTAATTAATTC	293_1	16.28	30673
294	TATCTTAATTAATTAATTC	3-12-3	TATCTTAATTAATTAATTC	294_1	16.09	30681	294	TATCTTAATTAATTAATTC	3-12-3	TATCTTAATTAATTAATTC	294_1	16.09	30681
295	TTATCTTAATTAATTAATTC	4-10-2	TTATCTTAATTAATTAATTC	295_1	16.34	30682	295	TTATCTTAATTAATTAATTC	4-10-2	TTATCTTAATTAATTAATTC	295_1	16.34	30682
296	CTCTCTCTTAATTAATTC	4-10-2	CTCTCTCTTAATTAATTC	296_1	18.51	30689	296	CTCTCTCTTAATTAATTC	4-10-2	CTCTCTCTTAATTAATTC	296_1	18.51	30689
297	CCCTCTCTCTTAATTAATTC	3-10-3	CCCTCTCTCTTAATTAATTC	297_1	21.29	30700	297	CCCTCTCTCTTAATTAATTC	3-10-3	CCCTCTCTCTTAATTAATTC	297_1	21.29	30700
298	TCCTCTCTCTTAATTAATTC	3-10-2	TCCTCTCTCTTAATTAATTC	298_1	20.88	30703	298	TCCTCTCTCTTAATTAATTC	3-10-2	TCCTCTCTCTTAATTAATTC	298_1	20.88	30703
299	TCCTCTCTCTTAATTAATTC	3-11-2	TCCTCTCTCTTAATTAATTC	299_1	20.79	30701	299	TCCTCTCTCTTAATTAATTC	3-11-2	TCCTCTCTCTTAATTAATTC	299_1	20.79	30701
300	TTCTCTCTCTTAATTAATTC	3-12-2	TTCTCTCTCTTAATTAATTC	300_1	20.03	30701	300	TTCTCTCTCTTAATTAATTC	3-12-2	TTCTCTCTCTTAATTAATTC	300_1	20.03	30701
301	TTCTCTCTCTTAATTAATTC	4-11-2	TTCTCTCTCTTAATTAATTC	301_1	19.20	30702	301	TTCTCTCTCTTAATTAATTC	4-11-2	TTCTCTCTCTTAATTAATTC	301_1	19.20	30702
302	TACTTAATTAATTAATTC	2-10-4	TACTTAATTAATTAATTC	302_1	20.07	30711	302	TACTTAATTAATTAATTC	2-10-4	TACTTAATTAATTAATTC	302_1	20.07	30711
303	TTCTTAATTAATTAATTC	4-10-2	TTCTTAATTAATTAATTC	303_1	19.55	30714	303	TTCTTAATTAATTAATTC	4-10-2	TTCTTAATTAATTAATTC	303_1	19.55	30714
304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	4-11-2	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_1	18.49	30715	304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	4-11-2	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_1	18.49	30715
304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	1-10-6	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_2	18.76	30715	304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	1-10-6	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_2	18.76	30715
304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	1-1-2-7-1-1-4	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_3	18.28	30715	304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	1-1-2-7-1-1-4	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_3	18.28	30715
304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	3-8-2-2-2	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_4	19.15	30715	304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	3-8-2-2-2	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_4	19.15	30715
304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	2-2-1-6-1-1-4	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_5	19.07	30715	304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	2-2-1-6-1-1-4	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_5	19.07	30715
304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	1-2-2-8-4	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_6	18.46	30715	304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	1-2-2-8-4	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_6	18.46	30715
304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	3-10-1-1-2	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_7	18.12	30715	304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	3-10-1-1-2	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_7	18.12	30715
304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	3-11-3	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_8	18.42	30715	304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	3-11-3	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_8	18.42	30715
304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	3-1-1-10-2	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_9	18.58	30715	304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	3-1-1-10-2	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_9	18.58	30715
304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	2-1-2-10-2	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_10	16.02	30715	304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	2-1-2-10-2	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_10	16.02	30715
304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	1-2-2-6-2-1-3	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_11	18.02	30715	304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	1-2-2-6-2-1-3	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_11	18.02	30715
304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	2-1-2-6-1-3-2	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_12	18.22	30715	304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	2-1-2-6-1-3-2	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_12	18.22	30715
304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	2-2-1-7-2-1-2	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_13	18.22	30715	304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	2-2-1-7-2-1-2	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_13	18.22	30715
304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	3-1-1-7-1-1-3	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_14	20.38	30715	304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	3-1-1-7-1-1-3	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_14	20.38	30715
304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	1-1-1-1-1-8-4	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_15	18.31	30715	304	AGTTCTTAATTAATTAATTC	1-1-1-1-1-8-4	AGTTCTTAATTAATTAATTC	304_15	18.31	30715
305	GTCTTAATTAATTAATTC	4-10-2	GTCTTAATTAATTAATTC	305_1	17.48	30715	305	GTCTTAATTAATTAATTC	4-10-2	GTCTTAATTAATTAATTC	305_1	17.48	30715
306	CATTATTAATTAATTAATTC	4-10-2	CATTATTAATTAATTAATTC	306_1	16.93	31830	306	CATTATTAATTAATTAATTC	4-10-2	CATTATTAATTAATTAATTC	306_1	16.93	31830
307	CATTATTAATTAATTAATTC	2-11-4	CATTATTAATTAATTAATTC	307_1	17.31	31832	307	CATTATTAATTAATTAATTC	2-11-4	CATTATTAATTAATTAATTC	307_1	17.31	31832
308	ACACATTAATTAATTAATTC	3-10-3	ACACATTAATTAATTAATTC	308_1	17.09	31833	308	ACACATTAATTAATTAATTC	3-10-3	ACACATTAATTAATTAATTC	308_1	17.09	31833
309	ACACATTAATTAATTAATTC	2-11-4	ACACATTAATTAATTAATTC	309_1	22.45	32755	309	ACACATTAATTAATTAATTC	2-11-4	ACACATTAATTAATTAATTC	309_1	22.45	32755
310	CCACATTAATTAATTAATTC	2-10-4	CCACATTAATTAATTAATTC	310_1	22.83	32755	310	CCACATTAATTAATTAATTC	2-10-4	CCACATTAATTAATTAATTC	310_1	22.83	32755
311	ACCACATTAATTAATTAATTC	2-11-3	ACCACATTAATTAATTAATTC	311_1	21.74	32756	311	ACCACATTAATTAATTAATTC	2-11-3	ACCACATTAATTAATTAATTC	311_1	21.74	32756
312	ACCTTAATTAATTAATTC	4-10-2	ACCTTAATTAATTAATTC	312_1	16.82	33366	312	ACCTTAATTAATTAATTC	4-10-2	ACCTTAATTAATTAATTC	312_1	16.82	33366
313	CACCTTAATTAATTAATTC	4-10-2	CACCTTAATTAATTAATTC	313_1	16.86	33367	313	CACCTTAATTAATTAATTC	4-10-2	CACCTTAATTAATTAATTC	313_1	16.86	33367
314	CCACCTTAATTAATTAATTC	3-10-3	CCACCTTAATTAATTAATTC	314_1	20.79	33368	314	CCACCTTAATTAATTAATTC	3-10-3	CCACCTTAATTAATTAATTC	314_1	20.79	33368
315	ACCACCTTAATTAATTAATTC	4-10-2	ACCACCTTAATTAATTAATTC	315_1	20.88	33368	315	ACCACCTTAATTAATTAATTC	4-10-2	ACCACCTTAATTAATTAATTC	315_1	20.88	33368

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	OMP ID NO	ΔG°	Inicio ID NO ;	SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	OMP ID NO	ΔG°	Inicio ID NO 1	SEQ ID NO 1
340	TTC TACTAAACATACAC	3-11-3	TTGcdaaacaacac	340_1	16,07	41728	316	TTATTAAACCACTTAA	3-10-3	TTATTAAACCACTTAA	316_1	18,19	33375	
341	TACCAATAGTTACCT	2-10-4	TAcacaaagagacCTT	341_1	20,03	42157	317	CATTATTAAACCACTT	2-10-4	CATTATTAAACCACTT	317_1	19,92	33377	
342	CTTACCAATAGTTACCT	3-11-3	CTTAcacaaagagacCTT	342_1	22,29	42155	318	ACATTATTAAACCACTT	3-10-3	ACATTATTAAACCACTT	318_1	20,14	33378	
343	TACCAATAGTTACCT	3-10-3	TTATcacaagagacCTT	343_1	20,03	42158	319	ACCATTATTAACTAGAA	3-11-3	ACCATTATTAACTAGAA	319_1	17,18	36606	
344	CTTACCAATAGTTACCT	4-10-2	CTTAcacaagagacCTT	344_1	20,03	42159	320	AACCAATATTACTTACA	4-11-2	AACCAATATTACTTACA	320_1	17,18	36807	
345	TCTTACCAATAGTTACCT	4-11-2	TCTTAcacaagagacCTT	345_1	21,30	42158	321	CAATATACAGATTATCC	2-10-4	CAATATACAGATTATCC	321_1	16,44	38192	
346	TCAAAAGCACACACACAC	2-12-3	TCAaagacacacacac	346_1	21,86	42217	322	TTTACATTTCCCATCATC	2-11-4	TTTACATTTCCCATCATC	322_1	21,18	36297	
347	ATTGAAAGACACACACAC	2-12-3	ATTGaaagacacacac	347_1	21,00	42239	323	CACACCTATTATATAT	4-11-2	CACACCTATTATATAT	323_1	17,02	38173	
348	AGACTAATCGCTCTTAA	3-10-3	AGAcdaaagacCTTAA	348_1	17,72	42452	324	TGACACCTATTATATAA	3-11-3	TGACACCTATTATATAA	324_1	17,32	38174	
349	TAAGACTAATCGCTCTTAA	4-10-2	TAGAcdaaagacCTTAA	349_1	19,20	43453	325	CTTACACACCTATTATATA	2-12-4	CTTACACACCTATTATATA	325_1	20,15	38175	
350	CCCATTTTAAACATTATAC	3-12-3	CCCATTTTAAaCATTATAC	350_1	21,96	43562	326	AGTTACACCTATTATAT	3-12-3	AGTTACACCTATTATAT	326_1	20,46	38176	
351	ACCCATTTCATACATT	4-10-2	ACCCATTTCaTACATT	351_1	20,64	43565	327	GCTCAGACTTATATAT	2-10-4	GCTCAGACTTATATAT	327_1	18,72	35228	
352	AACCCATTTCATACATT	4-10-2	AACCCATTTCaTACATT	352_1	16,25	43568	328	ATGCTTCACAGTATATA	4-10-2	ATGCTTCACAGTATATA	328_1	15,38	38230	
353	CCCTCAACTTCACCAAT	3-10-4	CCCTCAaCTTCACCAAT	353_1	21,73	43434	329	AATGCTTCACAGTATAT	4-10-2	AATGCTTCACAGTATAT	329_1	16,21	36231	
354	ACTGATTTCCTTAAAC	4-10-2	ACTGATTTCaCTTAAAC	354_1	18,87	44130	330	AAAGCTGTACACCTACT	2-10-4	AAAGCTGTACACCTACT	330_1	17,90	35582	
355	CACCTGATTTCCTTAAAC	4-11-2	CACCTGATTTCaCTTAAAC	355_1	16,91	44130	331	GTTTCCCATCTACTATTA	2-11-4	GTTTCCCATCTACTATTA	331_1	15,78	38608	
356	CCACTGATTTCCTTAAAC	4-11-2	CCACTGATTTCaCTTAAAC	356_1	20,91	44131	332	TTTCATCTACTATTA	4-10-2	TTTCATCTACTATTA	332_1	17,25	35503	
357	ACCACTGATTTCCTTAAAC	2-10-4	ACCACTGATTTCaCTTAAAC	357_1	20,96	44133	333	TGACATTAACCATATAC	3-10-3	TGACATTAACCATATAC	333_1	16,59	35931	
358	CACCTGATTTCCTTAAAC	3-10-3	CACCTGATTTCaCTTAAAC	358_1	22,04	44134	334	GCTTCCCAACCACTTAA	2-12-2	GCTTCCCAACCACTTAA	334_1	17,65	41114	
359	CTCTGCAATACACCA	2-10-4	CTCTGCAaTACACCA	359_1	20,90	44439	335	CCTCAATACCTACTT	4-10-2	CCTCAATACCTACTT	335_1	20,30	41844	
360	ACTCTGCAATACACCA	3-10-3	ACTCTGCAaTACACCA	360_1	22,10	44440	336	GACCTCAATACCTACTT	3-11-3	GACCTCAATACCTACTT	336_1	21,31	41845	
361	TACTCTGCAATACACCA	2-11-4	TACTCTGCAaTACACCA	361_1	22,52	44440	337	GACCTCAATACCTACTT	4-10-2	GACCTCAATACCTACTT	337_1	20,02	41846	
361	TACTCTGCAATACACCA	1-1-1-10-1-1-2	TACTCTGCAaTACACCA	361_2	19,29	44440	338	TACTCAATACCTACTT	4-11-2	TACTCAATACCTACTT	338_1	16,12	41725	
361	TACTCTGCAATACACCA	1-3-1-8-1-1-2	TACTCTGCAaTACACCA	361_3	19,28	44440	339	CTACTCAATACCTACTT	3-11-3	CTACTCAATACCTACTT	339_1	17,31	41726	

SEQ ID NO	Modo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	AG	Inició SEQ ID NO 1
370	AAGAAACAGCCTTCCA	2-10-4	AAGAACACCTTCCA	370_1	21.43	44778
371	ATCTGCTACATATCTT	4-11-2	ATCTGCTACATATCT	371_1	19.98	45215
372	ATCTGCTACATATCT	4-10-2	ATCTGCTACATATCT	372_1	19.71	45217
373	CATCTGCTACATATCT	4-11-2	CATCTGCTACATATCT	373_1	21.32	45217
374	CATCTGCTACATATCT	4-10-2	CATCTGCTACATATCT	374_1	19.92	45219
375	TTGAAAGGCTAAATCACT	4-10-2	TTGAAAGGCTAAATCACT	375_1	19.99	45248
376	ATTCAGAGCTAAATCAG	2-10-4	ATTCAGAGCTAAATCAG	376_1	19.67	45247
377	CATTCAGAGCTAAATCA	3-10-3	CATTCAGAGCTAAATCA	377_1	19.93	45248
378	GCATTCAGAGCTAAATCA	3-12-2	GCATTCAGAGCTAAATCA	378_1	22.56	45248
379	AGCATTCAGAGCTAAATC	4-11-2	AGCATTCAGAGCTAAATC	379_1	21.99	45249
380	GCATTCAGAGCTAAATC	4-10-2	GCATTCAGAGCTAAATC	380_1	21.63	45248
381	AGCATTCAGAGCTAAAT	4-10-2	AGCATTCAGAGCTAAAT	381_1	21.82	45250
382	CAGCATTCAGAGCTAAAT	3-12-2	CAGCATTCAGAGCTAAAT	382_1	21.12	45251
383	TTAAATTCAGAGCTAAAT	3-10-3	TTAAATTCAGAGCTAAAT	383_1	19.03	45258
384	CTCCATATTTAAATTC	4-10-2	CTCCATATTTAAATTC	384_1	20.02	45266
385	GCTGCATATTTAAATTC	4-11-2	GCTGCATATTTAAATTC	385_1	22.64	45266
386	GCTGCATATTTAAATC	4-10-2	GCTGCATATTTAAATC	386_1	19.73	45267
387	AGCTGCATATTTAAAT	4-10-2	AGCTGCATATTTAAAT	387_1	19.62	45266
388	TAAGCTGCATATTTAA	3-10-3	TAAGCTGCATATTTAA	388_1	19.08	45273
389	CTTAAGCTGCATATTTA	3-11-3	CTTAAGCTGCATATTTA	389_1	22.85	45271
390	CTAAGCTGCATATTTA	4-10-2	CTAAGCTGCATATTTA	390_1	19.61	45271
391	CTTAAGCTGCATATTT	4-10-2	CTTAAGCTGCATATTT	391_1	21.57	45272
392	TCTAAGCTGCATATTOCC	2-11-3	TCTAAGCTGCATATTOCC	392_1	23.00	45560
393	CACATCTTGATACAA	3-10-3	CACATCTTGATACAA	393_1	19.65	45627
351	TACTCTGCAATACACCA	1-10-1-3-2	TactctgcaatAcacCA	351_4	18.35	44440
361	TACTCTGCAATACACCA	2-10-2-1-2	TactctgcaatAcacCA	361_5	21.63	44440
381	TACTCTGCAATACACCA	1-13-3	TactctgcaatAcacCA	381_6	20.54	44442
351	TACTCTGCAATACACCA	2-10-1-2-2	TactctgcaatAcacCA	351_7	30.06	44440
361	TACTCTGCAATACACCA	1-1-1-12-2	TactctgcaatAcacCA	361_8	19.14	44449
381	TACTCTGCAATACACCA	1-2-2-10-2	TactctgcaatAcacCA	381_9	20.33	44440
361	TACTCTGCAATACACCA	1-3-1-10-2	TactctgcaatAcacCA	361_10	19.13	44440
362	TACTCTGCAATACACCA	2-10-4	TactctgcaatAcacCA	362_1	21.10	44441
382	TACTCTGCAATACACCA	1-1-1-11-2	TactctgcaatAcacCA	382_2	18.23	44441
362	TACTCTGCAATACACCA	1-1-1-10-3	TactctgcaatAcacCA	362_3	18.78	44441
362	TACTCTGCAATACACCA	1-3-1-7-4	TactctgcaatAcacCA	362_4	20.87	44441
382	TACTCTGCAATACACCA	3-11-2	TactctgcaatAcacCA	382_5	19.86	44441
362	TACTCTGCAATACACCA	2-2-1-8-2	TactctgcaatAcacCA	362_6	19.44	44441
362	TACTCTGCAATACACCA	2-12-2	TactctgcaatAcacCA	362_7	18.47	44441
362	TACTCTGCAATACACCA	1-2-2-9-2	TactctgcaatAcacCA	362_8	19.42	44441
362	TACTCTGCAATACACCA	2-1-2-8-2	TactctgcaatAcacCA	362_9	20.64	44441
362	TACTCTGCAATACACCA	1-3-1-9-2	TactctgcaatAcacCA	362_10	18.22	44441
363	TACTCTGCAATACACCA	2-11-4	TactctgcaatAcacCA	363_1	21.71	44441
364	TACTCTGCAATACACCA	3-10-3	TactctgcaatAcacCA	364_1	17.75	44442
385	TACTCTGCAATACACCA	3-11-3	TactctgcaatAcacCA	385_1	18.34	44442
366	CTTACTCTGCAATACCA	2-11-4	CTTactctgcaatAcacCA	366_1	20.23	44443
367	TTTACTCTGCAATACCA	2-10-4	TTTactctgcaatAcacCA	367_1	17.56	44443
368	GACACACTTTTCTACCA	2-13-2	GACacacttttctAcacCA	368_1	21.72	44477
369	GACACACTTTTCTACCA	2-12-2	GACacacttttctAcacCA	369_1	20.81	44478

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	OMP ID NO	AG ID NO	Inicio SEQ ID NO	Fin SEQ ID NO
418	ATTGATTAAGTACCC	2-10-4	ATGATTAAGTACCC	418_1	17,75	47366	47366
419	UTCTGCTCAAGATCAAC	3-11-3	CTGCTCAAGATCAAC	419_1	20,39	48110	48110
420	CTCTCTCAAGATCAA	3-10-3	CTGCTCAAGATCAA	420_1	20,38	48111	48111
421	CCATACAGATATACA	4-10-2	CCATACAGATATACA	421_1	19,53	48186	48186
422	CAACATATATCTCTT	2-10-4	CAACATATATCTCTT	422_1	16,38	48221	48221
423	ACAACATATATCTCT	3-10-3	ACAACATATATCTCT	423_1	16,60	48222	48222
424	TTGCTTCCANTTTATTT	4-11-2	TTGCTTCCANTTTATTT	424_1	19,93	50282	50282
425	ATCTCATGACCACTTAA	3-11-3	ATCTCATGACCACTTAA	425_1	21,74	51241	51241
426	ATCTCATGACCACTTAA	1-1-1-9-2-1-2	ATCTCATGACCACTTAA	426_2	21,11	51241	51241
426	ATCTCATGACCACTTAA	1-1-1-8-1-1-3	ATCTCATGACCACTTAA	426_3	19,96	51241	51241
426	ATCTCATGACCACTTAA	1-1-2-4	ATCTCATGACCACTTAA	426_4	20,46	51241	51241
426	ATCTCATGACCACTTAA	3-10-1-1-2	ATCTCATGACCACTTAA	426_5	20,66	51241	51241
426	ATCTCATGACCACTTAA	1-1-1-10-1-1-2	ATCTCATGACCACTTAA	426_6	16,72	51241	51241
426	ATCTCATGACCACTTAA	1-1-1-8-1-1-3	ATCTCATGACCACTTAA	426_7	20,59	51241	51241
426	ATCTCATGACCACTTAA	1-2-2-7-1-1-3	ATCTCATGACCACTTAA	426_8	21,48	51241	51241
426	ATCTCATGACCACTTAA	1-3-1-8-4	ATCTCATGACCACTTAA	426_9	21,97	51241	51241
426	ATCTCATGACCACTTAA	1-1-3-8-1-1-2	ATCTCATGACCACTTAA	426_10	21,27	51241	51241
426	ATCTCATGACCACTTAA	2-10-4	ATCTCATGACCACTTAA	426_11	21,25	51241	51241
427	ATCTCATGACCACTTAA	3-10-3	ATCTCATGACCACTTAA	427_1	22,56	51242	51242
428	TATCTCATGACCACTTAA	2-12-3	TATCTCATGACCACTTAA	428_1	21,88	51242	51242
429	TTATCTCATGACCACTTAA	2-11-4	TTATCTCATGACCACTTAA	429_1	22,37	51244	51244
430	TTATCTCATGACCACTTAA	2-10-4	TTATCTCATGACCACTTAA	430_1	19,96	51245	51245
431	ATCTCATGACCACTTAA	4-10-2	ATCTCATGACCACTTAA	431_1	19,52	51248	51248
432	TATCTCATGACCACTTAA	3-11-3	TATCTCATGACCACTTAA	432_1	20,16	51358	51358
394	ACACATCTTGATACA	4-10-2	ACACATCTTGATACA	394_1	17,55	45628	45628
395	CTACACATCTTGATAC	3-11-3	CTACACATCTTGATAC	395_1	19,13	45629	45629
396	TACACATCTTGATAC	3-10-3	TACACATCTTGATAC	396_1	16,73	45629	45629
397	CTTGACATCTTGATCTT	3-10-3	CTTGACATCTTGATCTT	397_1	18,29	45635	45635
398	CTTGACATCTTGATCTT	3-11-2	CTTGACATCTTGATCTT	398_1	22,08	45709	45709
399	TCTTGACATCTTGATCTT	2-13-2	TCTTGACATCTTGATCTT	399_1	21,79	45709	45709
400	ATACATCTTGATCTTAA	3-12-3	ATACATCTTGATCTTAA	400_1	17,73	46215	46215
401	TTTGACATCTTGATCTT	2-12-3	TTTGACATCTTGATCTT	401_1	21,62	46230	46230
402	CTTGACATCTTGATCTT	2-11-4	CTTGACATCTTGATCTT	402_1	21,89	46257	46257
403	TCTTGACATCTTGATCTT	4-10-2	TCTTGACATCTTGATCTT	403_1	22,41	46257	46257
404	TTTGACATCTTGATCTT	3-10-3	TTTGACATCTTGATCTT	404_1	19,49	46257	46257
405	ATCTTGACATCTTGATCTT	2-11-4	ATCTTGACATCTTGATCTT	405_1	20,59	46259	46259
406	TATCTTGACATCTTGATCTT	2-11-4	TATCTTGACATCTTGATCTT	406_1	21,22	46260	46260
407	TATCTTGACATCTTGATCTT	4-11-2	TATCTTGACATCTTGATCTT	407_1	19,39	46263	46263
408	TATCTTGACATCTTGATCTT	4-10-2	TATCTTGACATCTTGATCTT	408_1	18,44	46264	46264
408	CTTGATCTTGATCTT	2-12-2	CTTGATCTTGATCTT	408_1	21,54	46392	46392
410	TCTTGATCTTGATCTT	4-10-2	TCTTGATCTTGATCTT	410_1	22,73	46393	46393
411	TTTGATCTTGATCTT	2-13-2	TTTGATCTTGATCTT	411_1	22,48	46420	46420
412	CTTGATCTTGATCTT	4-11-2	CTTGATCTTGATCTT	412_1	19,53	46505	46505
413	CTTGATCTTGATCTT	4-10-2	CTTGATCTTGATCTT	413_1	16,59	46505	46505
414	CTTGATCTTGATCTT	4-10-2	CTTGATCTTGATCTT	414_1	17,55	46506	46506
415	CTTGATCTTGATCTT	3-10-3	CTTGATCTTGATCTT	415_1	18,47	46507	46507
416	ATCTTGATCTTGATCTT	4-10-2	ATCTTGATCTTGATCTT	416_1	19,71	46508	46508
417	ATCTTGATCTTGATCTT	3-11-3	ATCTTGATCTTGATCTT	417_1	22,16	47364	47364

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	AG* ID NO 1	inicio SEQ ID NO 1
457	AAACTACCTGACAA	3-10-3	AAAacacagacAA	457_1	18.41	54924
458	CCATGCTACATAAACC	4-10-2	CCATgacacaaACC	458_1	22.25	55337
459	TCCATGCTACATAAAC	4-10-2	TCCATgacacaaAAC	459_1	18.04	55338
460	ACTCCTAAGAAATACA	4-10-2	ACTCaaagataaCA	460_1	17.62	55865
461	GAAGCTATTACTGCTA	2-10-4	GAAGaaatcctGTA	461_1	19.08	55874
462	TGAAGTATATCTGCT	3-10-3	TGAAGaaatctGCT	462_1	19.30	55875
463	ATGAAGATATATCTG	2-10-4	ATGAAGaaatctG	463_1	17.58	55876
464	AAAGATCTATGCGACA	2-10-4	AAAGaaatcgcACA	464_1	10.72	63012
465	AAATATGCCAGCAATT	2-10-4	AAATatgacacCAATT	465_1	17.74	63096
466	GTTAGATATGTTTCAC	3-11-3	GTTAaaatctttCAC	466_1	16.76	63448
467	TCATGCTTCTGTTTAT	4-10-2	TCATaaatctgtTAT	467_1	17.28	63821
468	ATCCTGATATATTAAT	4-10-2	ATCCTgaaatctTAACT	468_1	17.73	63925
469	CCTTAATCTGTTTCAC	3-10-3	CCTTaaatctgtTAC	469_1	18.92	63287
470	ATACACAGCAGCAAT	2-10-4	ATACaaagacaaTAT	470_1	17.58	62422
471	TCAGAAATATCTGCT	3-10-3	TCAGaaatctctGCT	471_1	18.81	62443
472	TCCTCAGCTTTCGAAAT	4-11-2	TCCTCagcttctGAAAT	472_1	16.58	64113
473	AGTCCTTCTTAAAGCA	2-10-2	AGTCctctctaaCA	473_1	22.20	64461
474	TAGTCCTTCTTAAAGC	2-10-2	TAGTCctctctaaCC	474_1	22.12	64462
475	TTCACCTTCTGTTATA	2-10-4	TTCACctctgtTATA	475_1	17.50	65272
476	ATCCCTTTTAAATCAT	4-10-2	ATCCctctctaaCAT	476_1	20.31	65840
477	CTTGCAATTTCTAATAC	3-11-3	CTTGcaatctctAATAC	477_1	18.09	67426
478	CTTGCAATTTCTAATCT	4-11-2	CTTGcaatctctAATCT	478_1	19.10	68194
479	CCATCTAATCATTTAT	4-10-2	CCATctctaaTATTTAT	479_1	17.28	68328
480	TATCAGTTATGCAATA	4-10-2	TATCagttctaaTAA	480_1	17.39	69805
433	TATCTTACCGTCTTT	2-10-4	TATcttaccgtCTTT	433_1	19.30	51359
434	TATCTTACCGTCTTT	2-11-4	TATcttaccgtCTTT	434_1	19.95	51359
435	ATCTGATCTCACAAT	3-10-3	ATCTgacacaaCAT	435_1	19.62	51438
436	CATCTGATCTCACAAT	4-11-2	CATCTgacacaaCAT	436_1	20.82	51436
437	ACTTCCAGATTTTACA	2-11-4	ACTTccagatctTACA	437_1	21.44	51953
438	TTTATGTTTACTTCAAT	3-10-3	TTTatgttactTCAAT	438_1	16.05	52150
439	TAAAGATCCCATCACT	3-11-3	TAAagatcccaCTC	439_1	20.11	52549
440	TAAAGATCCCATCACT	4-10-2	TAAAgatcccaCT	440_1	18.82	52550
441	CCCTAAAGATCCCATCACT	2-12-3	CCCTaaagatcccaCTC	441_1	22.32	52551
442	ATCATCAGTTACATCA	4-10-2	ATCAcagttacCA	442_1	18.64	52579
443	ACTCTCACTGTAAGTT	4-11-2	ACTCTcactgtaAGTT	443_1	19.76	53012
444	AACTCTCACTGTAAGTT	3-11-3	AACTctctctgtaAGTT	444_1	18.59	53013
445	ACTCTCACTGTAAGTT	3-10-3	ACTctctctgtaAGTT	445_1	19.04	53013
446	AACTCTCACTGTAAGTT	4-10-2	AACTctctctgtaAGTT	446_1	17.97	53014
447	CAACTCTCACTGTAAGTT	4-11-2	CAACTctctctgtaAGTT	447_1	20.01	53014
448	CCCTTCAATTAACATTTA	3-11-3	CCCTtctaatTA	448_1	19.03	54109
449	TTCTTTTCAATTAACATTT	4-12-2	TTCTtctaatTAAGTT	449_1	19.92	54109
450	TAACTCTATCCAACT	3-10-3	TAAcctctactCACT	450_1	18.05	54222
451	CTAATCTATTTCCAAC	2-10-4	CTaaatctctaaCAAC	451_1	18.85	54233
452	CTCTAATCTATTTCCA	3-10-3	CTCTaaatctctaaCA	452_1	22.58	54235
453	TCTCTAATCTATTTCC	4-10-2	TCTCTaaatctctaaCC	453_1	21.76	54236
454	TTGTCTCTAATTTCTAT	2-11-4	TTgtctctaaTCTAT	454_1	19.70	54238
455	TTGTCTCTAATTTCTAT	2-10-4	TTgtctctaaTCTAT	455_1	19.45	54239
456	TCTTTAAGCTTCCGAC	2-10-4	TCTTaaagctctCCAC	456_1	22.96	54609

SEQ ID NO	Motivo	Diseno	Compuesto	CMP ID NO	ΔS°	Inicio SEQ ID NO 1
505	CCCTCAAGTAATTTC	4-10-2	CCCTCAAGTAATTTC	481_1	20.53	57728
506	AACATGTATTTTCAT	2-10-4	AACATGTATTTTCAT	482_1	17.21	57810
507	CCAGACTCCAAATATT	4-10-2	CCAGACTCCAAATATT	483_1	20.78	58417
508	CTTAGACTTCAGCTTTC	2-11-4	CTTAGACTTCAGCTTTC	484_1	20.56	58891
509	CTGCTTAATTATATCA	4-10-2	CTGCTTAATTATATCA	485_1	18.85	59228
510	AAATTTCTACCTTTCCT	2-12-3	AAATTTCTACCTTTCCT	486_1	20.62	59474
511	CACCTTAGAATATCCCT	2-10-4	CACCTTAGAATATCCCT	487_1	22.28	59625
512	ATCCAAAGTTTCTTTC	4-10-2	ATCCAAAGTTTCTTTC	488_1	18.64	59885
513	ATATTTGTCACTTAC	4-10-2	ATATTTGTCACTTAC	489_1	17.12	59976
514	CTATTCTCAGTATTAT	3-10-3	CTATTCTCAGTATTAT	490_1	17.42	59904
515	CCATTCAATGATCACT	2-10-4	CCATTCAATGATCACT	491_1	20.55	59928
516	CACCTAGTACTCTTATT	4-10-2	CACCTAGTACTCTTATT	492_1	16.01	59950
517	GCACACATCTATTT	4-10-2	GCACACATCTATTT	493_1	21.53	59975
518	AGCACATATACCATCA	4-11-2	AGCACATATACCATCA	494_1	21.98	59986
519	GTCACTCAATCTTCTTAC	3-11-3	GTCACTCAATCTTCTTAC	495_1	19.25	59980
520	TGTCATCTAACTTCTTA	4-11-2	TGTCATCTAACTTCTTA	496_1	19.69	59981
521	CCCTTATAGTTATTAA	3-10-3	CCCTTATAGTTATTAA	497_1	18.92	59996
522	TCCATAGAATCTTCA	4-10-2	TCCATAGAATCTTCA	498_1	19.92	60034
523	TTGATTCCTACCTTAA	3-10-3	TTGATTCCTACCTTAA	499_1	15.08	60110
524	CAGCCATATAACTATAT	4-10-2	CAGCCATATAACTATAT	500_1	18.80	60188
525	TATGACTTATTCCTATA	2-10-4	TATGACTTATTCCTATA	501_1	17.98	60258
526	GTTAACCTATATTCA	4-10-2	GTTAACCTATATTCA	502_1	17.66	60359
527	TGTCATCTCTCTCAT	4-11-2	TGTCATCTCTCTCAT	503_1	20.62	60409
528	TTACTCTTTGATTTCA	3-11-3	TTACTCTTTGATTTCA	504_1	18.39	60586
529	TCAGTGTGATGATGAT	4-10-2	TCAGTGTGATGATGAT	481_1	19.74	60821
530	TGTCATCTCTCTCTCAT	4-10-2	TGTCATCTCTCTCTCAT	482_1	18.01	60833
531	CTCTTTAGATTCATCC	4-10-2	CTCTTTAGATTCATCC	483_1	20.84	60877
532	ACTCTTTAGATTCATC	2-10-4	ACTCTTTAGATTCATC	484_1	17.81	60878
533	CAACTGTGATTCATCC	2-10-4	CAACTGTGATTCATCC	485_1	20.07	60879
534	CACTGTGATTCATCC	4-10-2	CACTGTGATTCATCC	486_1	19.67	60881
535	CACTGTGATTCATCC	2-11-4	CACTGTGATTCATCC	487_1	22.53	60887
536	ATCTGAATCAAACTCT	2-10-4	ATCTGAATCAAACTCT	488_1	17.57	60874
537	ACTTTACTGCTCAATATC	3-11-3	ACTTTACTGCTCAATATC	489_1	19.60	60892
538	TACTCTTAGCAAGCT	4-10-2	TACTCTTAGCAAGCT	490_1	16.18	60791
539	CACCTAGTATTCTTCTT	4-11-2	CACCTAGTATTCTTCTT	491_1	22.15	60851
540	TTCACTGATTCATCTC	4-11-2	TTCACTGATTCATCTC	492_1	20.43	60853
541	CCCAATTAAGCAAACTC	3-10-3	CCCAATTAAGCAAACTC	493_1	17.84	60860
542	CCCAATTAAGCAAACTC	4-10-2	CCCAATTAAGCAAACTC	494_1	20.23	60841
543	CACTATATTCATCAATA	3-10-3	CACTATATTCATCAATA	495_1	17.45	60825
544	TTCTCAATCTTATTTCT	4-11-2	TTCTCAATCTTATTTCT	496_1	18.85	60854
545	AGCTTACCAATATTTTC	4-10-2	AGCTTACCAATATTTTC	497_1	16.64	60811
546	TTACATATGTATATCC	3-10-3	TTACATATGTATATCC	498_1	18.23	60814
547	ATCTGTATTAATCCAT	2-10-4	ATCTGTATTAATCCAT	499_1	20.41	60886
548	TTCTTAGTTCACACACA	4-10-2	TTCTTAGTTCACACACA	500_1	19.37	60847
549	TTCTGTTCATTTTACA	4-11-2	TTCTGTTCATTTTACA	501_1	21.31	60823
550	TCTATATCAAGTTCTT	2-11-4	TCTATATCAAGTTCTT	502_1	20.55	60866
551	ATTCAGTATACCACTA	3-10-3	ATTCAGTATACCACTA	503_1	16.37	60892
552	GCTTCTTACTTAATAT	3-10-3	GCTTCTTACTTAATAT	504_1	17.55	60874

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Inicio SEQ ID NO 1
528	GAATATCCAAATCCC	2-10-4	GAATATCCAAATCCC	528_1	20.89	107972
530	TCTTATCTCTGAATTC	4-11-2	TCTTATCTCTGAATTC	530_1	18.65	108257
531	ATATCCCTTGATATCC	3-11-3	ATATCCCTTGATATCC	531_1	22.75	108407
532	TTAGTATACCTTTAT	3-10-3	TTAGTATACCTTTAT	532_1	18.87	110210
533	CTCTTTGTCAATACT	4-10-2	CTCTTTGTCAATACT	533_1	18.46	110788
534	CCAAACGTCTCTTAAT	2-11-4	CCAAACGTCTCTTAAT	534_1	19.87	111811
535	TCCAAACTGTCTCTAA	3-12-2	TCCAAACTGTCTCTAA	535_1	18.59	111812
536	CCAGCATATATATAC	3-10-3	CCAGCATATATATAC	536_1	18.96	112149
537	TCCAGCATATATATAC	4-10-2	TCCAGCATATATATAC	537_1	19.41	112150
538	TCATTGACCAACTCTC	4-11-2	TCATTGACCAACTCTC	538_1	18.61	112845
539	CTGCCATCTTTATTTAT	4-11-2	CTGCCATCTTTATTTAT	539_1	21.63	113633
540	TGAAACATCTTTGGGAC	2-12-3	TGAAACATCTTTGGGAC	540_1	19.78	114674
541	TTTATTAATATATCTTC	2-10-4	TTTATTAATATATCTTC	541_1	17.38	114695
542	TTCAGAGCTTATTACCT	3-12-2	TTCAGAGCTTATTACCT	542_1	21.28	114831
543	AGCATCATATTAACCT	3-10-3	AGCATCATATTAACCT	543_1	20.82	115355
544	GTACTTACACATCTAT	2-10-4	GTACTTACACATCTAT	544_1	18.96	116105
545	TGTACTTACACATCTA	3-10-3	TGTACTTACACATCTA	545_1	19.38	116106
546	ATTCTCTATGTGACAT	3-11-3	ATTCTCTATGTGACAT	546_1	19.28	117086
547	CAAACTTACGCTCTCTC	2-10-4	CAAACTTACGCTCTCTC	547_1	20.87	117189
548	GTATTTACTCTTTACCT	3-11-3	GTATTTACTCTTTACCT	548_1	22.15	117476
549	CTAATGCAATTAACCCA	2-10-4	CTAATGCAATTAACCCA	549_1	21.79	118293
550	ACTAATGCAATTAACCCA	3-10-3	ACTAATGCAATTAACCCA	550_1	20.63	118294
551	AGCTCTAAACCTTTCAA	3-10-3	AGCTCTAAACCTTTCAA	551_1	20.51	118756
552	TATTTGTGCAACCAACC	3-10-3	TATTTGTGCAACCAACC	552_1	19.83	118821
553	CTCAGCATCTCAATA	4-10-2	CTCAGCATCTCAATA	553_1	19.25	120836
554	TCTAGCTTCTTCAAT	2-12-3	TCTAGCTTCTTCAAT	554_1	18.31	127133
555	CCCAATACCCCAAC	3-10-3	CCCAATACCCCAAC	555_1	22.03	124153
556	CCCTGTGACACCAATA	4-10-2	CCCTGTGACACCAATA	556_1	22.57	125512
557	CAGATAACTCTAAAC	4-10-2	CAGATAACTCTAAAC	557_1	18.43	126812
558	CTAAGTGTCTTCAAT	3-11-3	CTAAGTGTCTTCAAT	558_1	18.10	127105
559	CCAGATAATCATCAT	3-10-3	CCAGATAATCATCAT	559_1	18.37	127828
560	TACATATTGTACTTCT	4-10-2	TACATATTGTACTTCT	560_1	17.48	128020
561	TAGCCTACTTTTATAT	4-10-2	TAGCCTACTTTTATAT	561_1	18.87	128205
562	CATTACAGGACACATA	2-10-4	CATTACAGGACACATA	562_1	17.81	128828
563	TTATTCTGACACACTT	3-10-3	TTATTCTGACACACTT	563_1	17.48	130020
564	TACATTGACACCTTAA	4-10-2	TACATTGACACCTTAA	564_1	17.37	130884
565	TTTACATTGACACCTA	2-10-4	TTTACATTGACACCTA	565_1	19.43	130886
566	TGTATATAACTATCC	4-10-2	TGTATATAACTATCC	566_1	17.79	131404
567	GAATCTTCTAATTCAC	2-11-4	GAATCTTCTAATTCAC	567_1	20.43	132514
568	TGCTCTCATTACATAC	3-10-3	TGCTCTCATTACATAC	568_1	20.66	133367
569	TGCTACCATCATTAAC	2-13-2	TGCTACCATCATTAAC	569_1	21.32	136186
570	TTTATCAATATCTTCTCACT	1-13-1-1-1-2	TTTATCAATATCTTCTCACT	570_1	19.69	5784
570	TTTATCAATATCTTCTCACT	1-2-1-10-1-2-3	TTTATCAATATCTTCTCACT	570_2	19.67	5784
570	TTTATCAATATCTTCTCACT	1-5-1-7-1-2-3	TTTATCAATATCTTCTCACT	570_3	19.65	5784
570	TTTATCAATATCTTCTCACT	1-1-1-1-1-3-2	TTTATCAATATCTTCTCACT	570_4	19.75	5784
570	TTTATCAATATCTTCTCACT	1-2-1-2-1-11-2	TTTATCAATATCTTCTCACT	570_5	18.21	5784
570	TTTATCAATATCTTCTCACT	1-1-1-1-1-3-2	TTTATCAATATCTTCTCACT	570_6	19.69	5784
570	TTTATCAATATCTTCTCACT	1-2-1-2-1-1-2	TTTATCAATATCTTCTCACT	570_7	18.89	5784

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	OMP ID NO	ΔG°	Inicio ID NO 1	SEQ ID NO 1
572	TTATCAATATCTTCTCA	1-2-3-6-1-2-3	TTATCAATATCTTCTCA	572_4	18.56	5786	
572	TTATCAATATCTTCTCA	4-1-1-7-1-2-2	TTATCAATATCTTCTCA	572_5	18.37	5786	
572	TTATCAATATCTTCTCA	1-2-3-8-1-1-2	TTATCAATATCTTCTCA	572_6	18.33	5786	
572	TTATCAATATCTTCTCA	3-2-1-9-3	TTATCAATATCTTCTCA	572_7	18.07	5786	
572	TTATCAATATCTTCTCA	1-2-1-10-4	TTATCAATATCTTCTCA	572_8	18.10	5786	
572	TTATCAATATCTTCTCA	4-10-1-1-2	TTATCAATATCTTCTCA	572_9	19.31	5786	
572	TTATCAATATCTTCTCA	2-1-3-6-1-1-1-1-2	TTATCAATATCTTCTCA	572_10	20.15	5786	
572	TTATCAATATCTTCTCA	3-2-1-6-1-2-3	TTATCAATATCTTCTCA	572_11	19.38	5786	
572	TTATCAATATCTTCTCA	1-1-2-1-7-2	TTATCAATATCTTCTCA	572_12	19.64	5786	
572	TTATCAATATCTTCTCA	4-9-1-1-3	TTATCAATATCTTCTCA	572_13	19.93	5786	
572	TTATCAATATCTTCTCA	1-3-2-8-4	TTATCAATATCTTCTCA	572_14	19.80	5786	
573	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	1-4-1-10-1-1-2	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	573_1	22.72	5786	
573	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	2-4-1-1-1-2	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	573_2	22.80	5786	
573	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	1-3-1-10-1-2-2	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	573_3	22.79	5786	
573	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	1-4-1-9-1-2-2	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	573_4	22.82	5786	
573	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	1-5-1-9-1-1-2	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	573_5	22.30	5786	
573	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	1-15-1-1-2	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	573_6	21.83	5786	
573	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	1-2-1-1-1-10-1-1-2	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	573_7	22.91	5786	
573	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	2-2-1-1-1-1-1-2	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	573_8	23.58	5786	
573	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	2-3-1-1-2-2	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	573_9	23.17	5786	
573	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	1-3-1-5-2-1-1-1-2	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	573_10	23.35	5786	
573	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	2-2-1-1-1-7-1-1-1-2	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	573_11	24.68	5786	
573	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	2-4-1-9-2-1-2	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	573_12	25.36	5786	
573	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	2-3-1-9-1-2-2	TATACCTTTCTTTAAGCCTT	573_13	23.96	5786	
SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	OMP ID NO	ΔG°	Inicio ID NO 1	SEQ ID NO 1
570	TTATCAATATCTTCTCACT	1-2-1-1-1-1-3	TTATCAATATCTTCTCACT	570_8	19.36	5784	
570	TTATCAATATCTTCTCACT	1-4-1-10-1-1-2	TTATCAATATCTTCTCACT	570_9	19.38	5784	
570	TTATCAATATCTTCTCACT	2-1-1-10-1-1-1-2	TTATCAATATCTTCTCACT	570_10	20.60	5784	
570	TTATCAATATCTTCTCACT	1-4-1-8-1-1-1-2	TTATCAATATCTTCTCACT	570_11	20.36	5784	
570	TTATCAATATCTTCTCACT	1-2-1-1-10-1-1-2-3	TTATCAATATCTTCTCACT	570_12	20.34	5784	
570	TTATCAATATCTTCTCACT	1-2-1-2-1-7-1-1-2	TTATCAATATCTTCTCACT	570_13	19.10	5784	
570	TTATCAATATCTTCTCACT	1-1-2-1-1-10-1-1-2	TTATCAATATCTTCTCACT	570_14	21.24	5784	
571	TTATCAATATCTTCTCACT	1-12-2-1-3	TTATCAATATCTTCTCACT	571_1	19.16	5785	
571	TTATCAATATCTTCTCACT	2-1-1-1-10-2-2-3	TTATCAATATCTTCTCACT	571_2	20.17	5785	
571	TTATCAATATCTTCTCACT	3-2-1-7-2-2-2	TTATCAATATCTTCTCACT	571_3	19.79	5785	
571	TTATCAATATCTTCTCACT	1-2-3-8-1-2-2	TTATCAATATCTTCTCACT	571_4	19.78	5785	
571	TTATCAATATCTTCTCACT	1-4-1-9-4	TTATCAATATCTTCTCACT	571_5	19.06	5785	
571	TTATCAATATCTTCTCACT	2-1-1-1-1-8-1-1-3	TTATCAATATCTTCTCACT	571_6	19.75	5785	
571	TTATCAATATCTTCTCACT	1-4-1-2-1-6-1-1-3-9	TTATCAATATCTTCTCACT	571_7	19.11	5785	
571	TTATCAATATCTTCTCACT	2-1-3-6-1-4-2	TTATCAATATCTTCTCACT	571_8	19.13	5785	
571	TTATCAATATCTTCTCACT	4-1-2-3	TTATCAATATCTTCTCACT	571_9	20.38	5785	
571	TTATCAATATCTTCTCACT	1-4-2-1-1-6-1-1-3-8	TTATCAATATCTTCTCACT	571_10	20.24	5785	
571	TTATCAATATCTTCTCACT	2-1-1-1-1-1-2-2-2	TTATCAATATCTTCTCACT	571_11	18.65	5785	
571	TTATCAATATCTTCTCACT	3-2-1-8-1-1-3	TTATCAATATCTTCTCACT	571_12	20.89	5785	
571	TTATCAATATCTTCTCACT	1-3-2-8-1-1-3	TTATCAATATCTTCTCACT	571_13	19.96	5785	
571	TTATCAATATCTTCTCACT	1-2-1-1-1-9-4	TTATCAATATCTTCTCACT	571_14	19.16	5785	
572	TTATCAATATCTTCTCA	2-1-1-1-1-7-2-1-2	TTATCAATATCTTCTCA	572_1	18.69	5785	
572	TTATCAATATCTTCTCA	3-2-1-6-1-1-1-1-2	TTATCAATATCTTCTCA	572_2	19.36	5785	
572	TTATCAATATCTTCTCA	1-4-1-6-1-1-4	TTATCAATATCTTCTCA	572_3	19.19	5785	

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Inicio SEQ ID NO 1
573	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	2-3-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	573_14	23.85	8116
574	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	574_1	22.31	8117
574	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	574_2	21.36	8117
574	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	574_3	22.47	8117
574	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	574_4	22.68	8117
574	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	574_5	22.36	8117
574	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	574_6	22.36	8117
574	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	574_7	22.46	8117
574	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	574_8	22.36	8117
574	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	574_9	22.37	8117
574	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	574_10	23.14	8117
574	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	574_11	23.25	8117
574	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	574_12	24.75	8117
574	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	574_13	23.85	8117
574	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	574_14	22.56	8117
575	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	575_1	21.69	8116
575	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	575_2	21.59	8118
575	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	575_3	21.71	8118
575	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	575_4	21.90	8118
575	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	575_5	22.01	8118
575	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	575_6	22.20	8118
575	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	575_7	22.02	8118
575	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	575_8	21.41	8118
575	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-1-1-1-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	575_9	21.71	8118

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Inicio SEQ ID NO 1
575	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	2-1-1-8-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	575_10	22.53	8118
576	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-2-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	576_11	22.11	8118
576	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-2-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	576_12	22.40	8118
576	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-2-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	576_13	22.59	8118
576	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-2-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	576_14	22.15	8118
576	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-2-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	576_15	21.12	8119
576	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-2-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	576_16	20.19	8119
576	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-2-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	576_17	20.19	8119
576	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-2-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	576_18	20.19	8119
576	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-2-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	576_19	20.19	8119
576	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-2-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	576_20	20.19	8119
576	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-2-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	576_21	20.19	8119
576	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-2-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	576_22	20.19	8119
576	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-2-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	576_23	20.19	8119
576	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-2-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	576_24	20.19	8119
576	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-2-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	576_25	20.19	8119
576	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-2-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	576_26	20.19	8119
576	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-2-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	576_27	20.19	8119
576	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-2-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	576_28	20.19	8119
576	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-2-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	576_29	20.19	8119
576	TTATACCTTTCTTTAAAGCGT	1-2-1-10-1-1-2	TTAAACCTTTCTTTAAAGCGT	576_30	20.19	8119

SEQ ID NO	Motivo	Diseno	Compuesto	CMP ID NO	AG°	Inicio ID NO 1
575	TTTTTCTTACTATCTTCA	3-1-6-1-1-1	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	577_5	20.08	8120
576	TTTTTCTTACTATCTTCA	2-1-2-6-2-3	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	577_7	20.97	8120
577	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-1-2-10-2-1-3	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	577_8	19.88	8120
578	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-3-2-7-1-4-2	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	577_9	19.57	8120
579	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-3-1-9-2-1-1	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	577_10	19.34	8120
580	TTTTTCTTACTATCTTCA	2-3-1-7-2-2-3	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	577_11	19.53	8120
581	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-1-2-9-1-1-1	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	577_12	18.94	8130
582	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-3-2-7-1-1-1	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	577_13	19.27	8120
583	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-3-1-6-1-2-1	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	577_14	20.20	8120
584	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-5-1-7-2-2-2	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	578_1	19.02	8584
585	TTTTTCTTACTATCTTCA	2-2-1-1-1-1-1	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	578_2	19.31	8584
586	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-2-2-4-1-2-3	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	578_3	20.05	8584
587	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-1-1-1-1-1-1	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	578_4	18.43	8584
588	TTTTTCTTACTATCTTCA	3-3-1-8-1-2-2	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	578_5	18.59	8584
589	TTTTTCTTACTATCTTCA	2-1-2-1-1-8-1	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	578_6	19.23	8584
590	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-1-2-1-1-9-1	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	578_7	19.15	8584
591	TTTTTCTTACTATCTTCA	2-1-1-1-1-1-3	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	578_8	19.18	8584
592	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-3-1-10-4	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	578_9	19.31	8584
593	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-12-1-1-1-2-2	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	579_1	19.29	8585
594	TTTTTCTTACTATCTTCA	2-1-1-9-1-4-2	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	579_2	19.42	8585
595	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-1-1-2-1-1-1	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	579_3	19.91	8585
596	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-1-2-9-1-2-1	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	579_4	19.94	8585
597	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-3-2-10-1-1-2	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	579_5	19.84	8585
598	TTTTTCTTACTATCTTCA	2-3-1-12-2	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	579_6	19.33	8585
579	TTTTTCTTACTATCTTCA	3-15-2	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	579_7	19.04	8585
580	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-2-2-13-2	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	579_8	19.31	8585
581	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-4-1-2-2	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	579_9	19.18	8585
582	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-4-1-1-1-1-1	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	580_1	18.69	8586
583	TTTTTCTTACTATCTTCA	2-1-1-10-1-2-3	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	580_2	18.38	8586
584	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-3-2-8-1-2-3	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	580_3	19.04	8586
585	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-5-1-6-1-3-3	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	580_4	18.98	8586
586	TTTTTCTTACTATCTTCA	2-2-1-1-1-7-1	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	580_5	18.24	8586
587	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-1-3-8-1-4-2	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	580_6	18.98	8586
588	TTTTTCTTACTATCTTCA	2-1-1-12-1-1-2	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	580_7	19.24	8586
589	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-1-1-2-1-1-3	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	580_8	18.34	8586
590	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-1-2-1-2-1-1-2	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	580_9	18.04	8586
591	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-4-1-1-1-1-1	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	581_1	18.53	8587
592	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-3-1-1-1-6-2	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	581_2	18.08	8587
593	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-1-2-10-2-2-2	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	581_3	19.80	8587
594	TTTTTCTTACTATCTTCA	2-1-1-1-1-8-1	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	581_4	19.20	8587
595	TTTTTCTTACTATCTTCA	4-2-1-1-1-3-2	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	581_5	19.30	8587
596	TTTTTCTTACTATCTTCA	2-2-2-7-1-1-2	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	581_6	10.52	8587
597	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-12-1-2-4	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	581_7	19.25	8587
598	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-1-4-7-1-4-2	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	581_8	19.36	8587
599	TTTTTCTTACTATCTTCA	2-1-3-8-1-1-3	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	581_9	19.68	8587
600	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-1-1-1-1-7-2	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	582_1	21.48	9208
601	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-12-2-1-2	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	582_2	22.28	9209
602	TTTTTCTTACTATCTTCA	1-3-1-8-1-1-3	TTTTTACCCCTTCTTTAAC	582_3	20.46	9209

SEQ ID NO	Motivo	Dielectric	Compuesto	CMP ID NO	Δε°	Inicio SEQ ID NO 1
585	AAATTATTATACACCATCAT	3-2-2-6-1-1-2-1-2	AAATTATTATACACCATCAT	585_2	20.88	11511
585	AAATTATTATACACCATCAT	1-4-1-7-2-1-1-1-2	AAATTATTATACACCATCAT	585_3	19.82	11511
585	AAATTATTATACACCATCAT	1-3-1-1-1-6-1-3-3	AAATTATTATACACCATCAT	585_4	18.98	11511
585	AAATTATTATACACCATCAT	1-2-3-7-1-1-1-1-2	AAATTATTATACACCATCAT	585_5	19.65	11511
585	AAATTATTATACACCATCAT	1-1-2-1-1-1-1-3	AAATTATTATACACCATCAT	585_6	19.53	11511
585	AAATTATTATACACCATCAT	2-2-1-6-1-1-4	AAATTATTATACACCATCAT	585_7	20.11	11511
585	AAATTATTATACACCATCAT	3-1-2-6-1-1-1-2-3	AAATTATTATACACCATCAT	585_8	21.48	11511
585	AAATTATTATACACCATCAT	4-2-4-7-1-3-2	AAATTATTATACACCATCAT	585_9	19.80	11511
585	AAATTATTATACACCATCAT	2-1-1-2-1-6-3-2-2	AAATTATTATACACCATCAT	585_10	21.80	11511
585	AAATTATTATACACCATCAT	1-3-2-7-1-1-1-1-3	AAATTATTATACACCATCAT	585_11	18.97	11511
585	AAATTATTATACACCATCAT	2-1-3-6-1-1-1-1-2	AAATTATTATACACCATCAT	585_12	20.42	11511
585	AAATTATTATACACCATCAT	1-1-2-1-1-8-1-2-3	AAATTATTATACACCATCAT	585_13	20.49	11511
585	AAATTATTATACACCATCAT	2-1-1-2-1-1-4	AAATTATTATACACCATCAT	585_14	20.47	11511
585	AAATTATTATACACCATCAT	1-13-3-1-3	AAATTATTATACACCATCAT	585_15	20.56	11512
585	AAATTATTATACACCATCAT	3-1-1-2-1-7-1-1-2-1-2	AAATTATTATACACCATCAT	585_16	19.56	11512
585	AAATTATTATACACCATCAT	3-2-2-6-3-2	AAATTATTATACACCATCAT	585_17	19.68	11512
585	AAATTATTATACACCATCAT	4-10-1-2-3	AAATTATTATACACCATCAT	585_18	20.15	11512
585	AAATTATTATACACCATCAT	1-1-4-6-1-1-1-1-2	AAATTATTATACACCATCAT	585_19	20.72	11512
585	AAATTATTATACACCATCAT	2-1-2-1-1-7-1-3-3	AAATTATTATACACCATCAT	585_20	19.39	11512
585	AAATTATTATACACCATCAT	1-3-2-7-1-1-1-1-3	AAATTATTATACACCATCAT	585_21	18.65	11512
585	AAATTATTATACACCATCAT	1-1-3-8-1-2-4	AAATTATTATACACCATCAT	585_22	20.88	11512
585	AAATTATTATACACCATCAT	2-2-1-1-1-9-4	AAATTATTATACACCATCAT	585_23	19.63	11512
585	AAATTATTATACACCATCAT	1-1-1-1-1-1-1-6-3-2-2	AAATTATTATACACCATCAT	585_24	20.95	11512
585	AAATTATTATACACCATCAT	1-3-2-7-1-1-2-1-2	AAATTATTATACACCATCAT	585_25	20.00	11512
SEQ ID NO	Motivo	Dielectric	Compuesto	CMP ID NO	Δε°	Inicio SEQ ID NO 1
582	GTATTATACCCCTTTCCAAAT	1-1-1-1-1-8-1-1-2	GTATTATACCCCTTTCCAAAT	582_4	20.30	9209
582	GTATTATACCCCTTTCCAAAT	2-1-1-1-2-2	GTATTATACCCCTTTCCAAAT	582_5	21.54	9209
582	GTATTATACCCCTTTCCAAAT	1-1-2-9-1-1-3	GTATTATACCCCTTTCCAAAT	582_6	21.90	9209
582	GTATTATACCCCTTTCCAAAT	1-1-1-13-2	GTATTATACCCCTTTCCAAAT	582_7	19.63	9209
582	GTATTATACCCCTTTCCAAAT	1-2-1-12-2	GTATTATACCCCTTTCCAAAT	582_8	20.15	9209
582	GTATTATACCCCTTTCCAAAT	1-1-3-4	GTATTATACCCCTTTCCAAAT	582_9	21.59	9209
583	TGTTTATACCCCTTTCCAAAT	2-1-1-10-1-1-2	TGTTTATACCCCTTTCCAAAT	583_1	21.38	9210
583	TGTTTATACCCCTTTCCAAAT	1-4-1-6-1-1-1-1-2	TGTTTATACCCCTTTCCAAAT	583_2	19.97	9210
583	TGTTTATACCCCTTTCCAAAT	1-3-1-9-1-1-2	TGTTTATACCCCTTTCCAAAT	583_3	20.26	9210
583	TGTTTATACCCCTTTCCAAAT	2-1-1-1-1-6-1-3-2	TGTTTATACCCCTTTCCAAAT	583_4	20.71	9210
583	TGTTTATACCCCTTTCCAAAT	1-2-1-8-1-2-3	TGTTTATACCCCTTTCCAAAT	583_5	21.40	9210
583	TGTTTATACCCCTTTCCAAAT	1-4-1-9-3	TGTTTATACCCCTTTCCAAAT	583_6	20.89	9210
583	TGTTTATACCCCTTTCCAAAT	1-1-3-12-2	TGTTTATACCCCTTTCCAAAT	583_7	20.27	9210
583	TGTTTATACCCCTTTCCAAAT	1-1-2-2-1-2	TGTTTATACCCCTTTCCAAAT	583_8	20.54	9210
583	TGTTTATACCCCTTTCCAAAT	2-2-1-1-1-2	TGTTTATACCCCTTTCCAAAT	583_9	20.74	9210
584	CTGTTTATACCCCTTTCCAAAT	1-1-1-10-1-2-2	CTGTTTATACCCCTTTCCAAAT	584_1	22.45	9211
584	CTGTTTATACCCCTTTCCAAAT	1-1-2-1-2-2	CTGTTTATACCCCTTTCCAAAT	584_2	22.14	9211
584	CTGTTTATACCCCTTTCCAAAT	1-1-1-1-1-1-2	CTGTTTATACCCCTTTCCAAAT	584_3	22.45	9211
584	CTGTTTATACCCCTTTCCAAAT	1-1-1-13-2	CTGTTTATACCCCTTTCCAAAT	584_4	22.15	9211
584	CTGTTTATACCCCTTTCCAAAT	1-2-1-12-2	CTGTTTATACCCCTTTCCAAAT	584_5	22.53	9211
584	CTGTTTATACCCCTTTCCAAAT	1-3-1-1-2	CTGTTTATACCCCTTTCCAAAT	584_6	22.14	9211
584	CTGTTTATACCCCTTTCCAAAT	1-4-1-10-2	CTGTTTATACCCCTTTCCAAAT	584_7	22.57	9211
584	CTGTTTATACCCCTTTCCAAAT	1-1-5-2	CTGTTTATACCCCTTTCCAAAT	584_8	21.84	9211
585	AAATTATTATACACCATCAT	2-1-1-1-8-3-1-2	AAATTATTATACACCATCAT	585_1	20.76	11511

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	OMP ID NO	ΔG°	Inicio ID NO	SEQ ID NO
586	TAAATATTATACACCAT	7-8-1-3	TAAATATTATACACCAT	586_B	20.85	11514	586
586	TAAATATTATACACCAT	2-1-2-11-4	TAAATATTATACACCAT	586_9	19.82	11514	586
586	TAAATATTATACACCAT	2-2-3-6-4-1-2	TAAATATTATACACCAT	586_10	21.41	11514	586
586	TAAATATTATACACCAT	1-1-1-1-3-6-1-2-3	TAAATATTATACACCAT	586_11	21.15	11514	586
586	TAAATATTATACACCAT	2-1-2-1-7-2-1-3	TAAATATTATACACCAT	586_12	20.41	11514	586
586	TAAATATTATACACCAT	3-2-2-7-1-1-4	TAAATATTATACACCAT	586_13	21.86	11514	586
586	TAAATATTATACACCAT	1-1-2-1-1-2-5	TAAATATTATACACCAT	586_14	19.88	11514	586
586	TAAATATTATACACCAT	1-1-2-1-1-7-8	TAAATATTATACACCAT	586_1	20.31	11515	586
586	TAAATATTATACACCAT	1-2-3-6-1-1-5	TAAATATTATACACCAT	586_2	21.36	11515	586
586	TAAATATTATACACCAT	2-1-1-1-6	TAAATATTATACACCAT	586_3	20.58	11515	586
586	TAAATATTATACACCAT	3-1-2-6-4-1-2	TAAATATTATACACCAT	586_4	21.36	11515	586
586	TAAATATTATACACCAT	4-1-1-6-2-2-3	TAAATATTATACACCAT	586_5	20.51	11515	586
586	TAAATATTATACACCAT	2-1-2-7-1-1-1-3	TAAATATTATACACCAT	586_6	19.30	11515	586
586	TAAATATTATACACCAT	1-3-2-6-2-2-3	TAAATATTATACACCAT	586_7	19.40	11515	586
586	TAAATATTATACACCAT	5-5-2-1-3	TAAATATTATACACCAT	586_8	19.77	11515	586
586	TAAATATTATACACCAT	3-1-2-8-4	TAAATATTATACACCAT	586_9	19.55	11515	586
586	TAAATATTATACACCAT	2-1-3-6-4-1-2	TAAATATTATACACCAT	586_10	21.36	11515	586
586	TAAATATTATACACCAT	3-1-2-6-3-1-3	TAAATATTATACACCAT	586_11	22.18	11515	586
586	TAAATATTATACACCAT	1-1-3-7-2-1-4	TAAATATTATACACCAT	586_12	19.78	11515	586
586	TAAATATTATACACCAT	2-2-1-7-1-1-1-3	TAAATATTATACACCAT	586_13	19.76	11515	586
586	TAAATATTATACACCAT	4-1-1-5-5	TAAATATTATACACCAT	586_14	21.06	11515	586
586	ATATTGATTCATTCGCC	2-2-2-1-3	ATATTGATTCATTCGCC	586_1	21.84	13226	586
586	ATATTGATTCATTCGCC	1-2-1-7-6	ATATTGATTCATTCGCC	586_2	22.10	13226	586
586	ATATTGATTCATTCGCC	2-8-1-1-1-1-2	ATATTGATTCATTCGCC	586_3	18.59	13226	586
SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	OMP ID NO	ΔG°	Inicio ID NO	SEQ ID NO
586	AAATATTATACACCAT	2-1-2-1-1-7-1-1-1-2	AAATATTATACACCAT	586_12	19.44	11512	586
586	AAATATTATACACCAT	3-2-1-8-1-2-3	AAATATTATACACCAT	586_13	19.00	11512	586
586	AAATATTATACACCAT	1-1-4-9-1-1-3	AAATATTATACACCAT	586_14	21.58	11512	586
586	AAATATTATACACCAT	2-3-1-7-1-1-5	AAATATTATACACCAT	586_1	21.17	11513	586
586	AAATATTATACACCAT	1-2-2-9-6	AAATATTATACACCAT	586_2	21.34	11513	586
586	AAATATTATACACCAT	2-3-2-6-3-1-3	AAATATTATACACCAT	586_3	20.67	11513	586
586	AAATATTATACACCAT	3-1-1-1-1-7-3-1-2	AAATATTATACACCAT	586_4	19.11	11513	586
586	AAATATTATACACCAT	7-6-1-1-1-2-2	AAATATTATACACCAT	586_5	20.66	11513	586
586	AAATATTATACACCAT	1-1-1-1-2-6-1-3	AAATATTATACACCAT	586_6	18.20	11513	586
586	AAATATTATACACCAT	1-1-5-6-2-3-2	AAATATTATACACCAT	586_7	20.71	11513	586
586	AAATATTATACACCAT	2-1-3-7-1-2-4	AAATATTATACACCAT	586_8	20.87	11513	586
586	AAATATTATACACCAT	4-1-1-8-1-1-4	AAATATTATACACCAT	586_9	19.30	11513	586
586	AAATATTATACACCAT	1-1-1-2-1-2-6-3-2-2	AAATATTATACACCAT	586_10	20.13	11513	586
586	AAATATTATACACCAT	1-2-3-7-1-1-2-1-2	AAATATTATACACCAT	586_11	20.44	11513	586
586	AAATATTATACACCAT	3-1-2-7-1-2-4	AAATATTATACACCAT	586_12	20.27	11513	586
586	AAATATTATACACCAT	3-2-1-8-3-1-2	AAATATTATACACCAT	586_13	19.30	11513	586
586	AAATATTATACACCAT	2-1-3-6-2-1-3	AAATATTATACACCAT	586_14	19.52	11513	586
586	AAATATTATACACCAT	2-3-1-7-1-1-5	AAATATTATACACCAT	586_1	20.14	11514	586
586	AAATATTATACACCAT	1-2-1-2-1-6-2-1-4	AAATATTATACACCAT	586_2	20.15	11514	586
586	AAATATTATACACCAT	1-1-1-1-2-6-1-1-4	AAATATTATACACCAT	586_3	20.40	11514	586
586	AAATATTATACACCAT	4-1-2-6-4-1-2	AAATATTATACACCAT	586_4	21.36	11514	586
586	AAATATTATACACCAT	1-3-3-6-3-1-3	AAATATTATACACCAT	586_5	21.07	11514	586
586	AAATATTATACACCAT	2-1-4-7-3-1-2	AAATATTATACACCAT	586_6	21.36	11514	586
586	AAATATTATACACCAT	2-1-1-1-1-7-2-1-3	AAATATTATACACCAT	586_7	20.41	11514	586

SEQ ID NO	Motivo	Disco	Compuesto	OMP ID NO	ΔG°	Inicc SEQ ID NO 1	SEQ ID NO	Motivo	Disco	Compuesto	OMP ID NO	ΔG°	Finic SEQ ID NO 1
580	GCACATCTTCTATACC	1-1-1-1-2-7-1-2	GcAcAtctbataACC	580_5	-21.81	15114	580	ATATTGATTCAAATTCOC	1-1-2-8-5	AAATtgatbcaatTCOC	580_4	-21.87	13276
581	GCACATCTTCTATACC	1-1-5-2	GcAcAtctbataACC	580_7	-19.87	15114	581	ATATTGATTCAAATTCOC	1-2-2-7-2-1-2	AAAtTgatbcaatTCOC	580_5	-19.28	13226
582	GCACATCTTCTATACC	1-1-1-1-3	GcAcAtctbataACC	580_8	-21.01	15114	582	ATATTGATTCAAATTCOC	1-3-1-6-2-2-2	AAAtTgatbcaatTCOC	580_6	-19.55	13226
583	GCACATCTTCTATACC	1-1-1-1-10-2	GcAcAtctbataACC	580_9	-20.41	15114	583	ATATTGATTCAAATTCOC	1-2-2-8-1-2-3	AAAtTgatbcaatTCOC	580_7	-20.86	13226
584	GCACATCTTCTATACC	2-1-1-1-2-2	GcAcAtctbataACC	580_10	-22.39	15114	584	ATATTGATTCAAATTCOC	1-1-1-1-1-7-1-1-3	AAAtTgatbcaatTCOC	580_8	-19.92	13226
585	GCACATCTTCTATACC	1-1-1-1-1-1-1-2-2	GcAcAtctbataACC	580_11	-20.27	15114	585	ATATTGATTCAAATTCOC	1-1-1-2-1-2-3	AAAtTgatbcaatTCOC	580_9	-19.01	13226
586	GCACATCTTCTATACC	1-1-1-1-1-1-2	GcAcAtctbataACC	580_12	-20.89	15111	586	ATATTGATTCAAATTCOC	1-1-1-3-2	AAAtTgatbcaatTCOC	580_10	-20.80	13226
587	GCACATCTTCTATACC	1-1-1-1-1-1-1-3	GcAcAtctbataACC	580_13	-20.77	15114	587	ATATTGATTCAAATTCOC	1-1-1-7-1-2-2	AAAtTgatbcaatTCOC	580_11	-20.26	13226
588	GCACATCTTCTATACC	1-1-1-2-1-1-2	GcAcAtctbataACC	580_14	-20.58	15114	588	ATATTGATTCAAATTCOC	1-3-1-2-4	AAAtTgatbcaatTCOC	580_12	-20.37	13226
589	TTATTTCATTTATTTCA	1-1-1-1-1-2-3	TtAtTtccatbataTTTCA	580_1	-18.10	15063	589	ATATTGATTCAAATTCOC	2-1-1-1-1-3	ATAtTgatbcaatTCOC	580_13	-20.74	13226
590	TTATTTCATTTATTTCA	1-1-2-7-1-1-1-1-3	TtAtTtccatbataTTTCA	580_2	-19.27	15063	590	ATATTGATTCAAATTCOC	2-1-1-1-3	ATAtTgatbcaatTCOC	580_14	-21.06	13226
591	TTATTTCATTTATTTCA	2-2-1-1-1-1-1-1-2	TtAtTtccatbataTTTCA	580_3	-18.92	15063	591	ATATTGATTCAAATTCOC	1-1-1-1-1-2	AAAtTgatbcaatTCOC	580_15	-19.87	13226
592	TTATTTCATTTATTTCA	1-1-2-8-1-2-3	TtAtTtccatbataTTTCA	580_4	-19.41	15063	592	ATATTGATTCAAATTCOC	2-2-1-1-2-2-2	AAAtTgatbcaatTCOC	580_16	-20.26	13226
593	TTATTTCATTTATTTCA	1-1-1-1-1-1-2-3	TtAtTtccatbataTTTCA	580_1	-19.80	15063	593	ATATTGATTCAAATTCOC	3-1-1-1-4	AAAtTgatbcaatTCOC	580_17	-21.71	13226
594	TTATTTCATTTATTTCA	1-1-1-1-1-1-1-2	TtAtTtccatbataTTTCA	580_2	-18.34	15063	594	ATATTGATTCAAATTCOC	1-1-1-3-8-1-2-3	AAAtTgatbcaatTCOC	580_18	-20.57	13226
595	TTATTTCATTTATTTCA	1-1-2-8-2-1-2	TtAtTtccatbataTTTCA	580_3	-20.01	15063	595	ATATTGATTCAAATTCOC	1-1-1-1-1-7-5	AAAtTgatbcaatTCOC	580_19	-21.42	13226
596	TTATTTCATTTATTTCA	2-1-1-1-1-1-1-1-1-2	TtAtTtccatbataTTTCA	580_4	-18.60	15063	596	ATATTGATTCAAATTCOC	2-1-1-1-1-1-3	AAAtTgatbcaatTCOC	580_20	-21.15	13226
597	TTATTTCATTTATTTCA	1-1-1-2-1-1-2-3	TtAtTtccatbataTTTCA	580_1	-18.05	15064	597	GCACATCTTCTATATACC	1-1-1-1-1-1-2-2	GcAcAtctbataACC	590_1	-21.27	15113
598	TTATTTCATTTATTTCA	1-1-2-7-1-1-3	TtAtTtccatbataTTTCA	580_2	-19.03	15064	598	GCACATCTTCTATATACC	1-1-1-1-2-2	GcAcAtctbataACC	590_2	-21.12	15113
599	TTATTTCATTTATTTCA	1-1-2-10-1-2-3	TtAtTtccatbataTTTCA	580_3	-18.60	15064	599	GCACATCTTCTATATACC	1-1-1-1-1-1-2	GcAcAtctbataACC	590_3	-20.07	15114
600	TTATTTCATTTATTTCA	1-1-1-1-1-1-1-1-2	TtAtTtccatbataTTTCA	580_4	-18.98	15064	600	GCACATCTTCTATATACC	1-1-1-1-1-1-2	GcAcAtctbataACC	590_4	-20.17	15114
601	TTATTTCATTTATTTCA	1-1-1-1-1-1-2-2	TtAtTtccatbataTTTCA	580_1	-18.68	15064	601	GCACATCTTCTATATACC	1-1-1-1-1-2	GcAcAtctbataACC	590_5	-20.92	15114
602	TTATTTCATTTATTTCA	3-2-1-7-3-1-2	TtAtTtccatbataTTTCA	580_2	-19.84	15064	602	GCACATCTTCTATATACC	1-1-2-11-3	GcAcAtctbataACC	590_6	-21.80	15114
603	TTATTTCATTTATTTCA	2-2-2-7-1-1-4	TtAtTtccatbataTTTCA	580_3	-19.10	15064	603	GCACATCTTCTATATACC	1-1-3	GcAcAtctbataACC	590_7	-22.11	15114

SEQ ID NO	Motif	Disco	Compuesto	ΔG°	Inicio ID NO 1	SEQ ID NO 1
596	TTATTTCATTATTC	1-3-1-1-3	CitCoatHicCAT	802_4 : 20,88	15571	
597	ATCTTTCCATTATTCAT	1-2-1-12-1-1-2	AbCTCoatHicCAT	803_1 : 21,24	15572	
598	ATCTTTCCATTATTCAT	1-3-1-1-1-7-1-3-2	AbCTCoatHicCAT	503_2 : 21,33	15572	
599	ATCTTTCCATTATTCAT	1-5-1-8-1-4-2	AbCTCoatHicCAT	803_3 : 21,16	15572	
600	ATCTTTCCATTATTCAT	1-18-3	AbCTCoatHicCAT	803_4 : 21,95	15572	
601	TCCTTCATTATTCAT	2-13-1-1-2	TCCTCoatHicCAT	504_1 : 21,57	15572	
602	TCCTTCATTATTCAT	1-2-1-1-1-7-1-1-3-1-2	TCCTCoatHicCAT	804_2 : 21,36	15572	
603	TCCTTCATTATTCAT	2-14-3	TCCTCoatHicCAT	804_3 : 21,80	15572	
604	TCCTTCATTATTCAT	2-3-1-1-2	TCCTCoatHicCAT	504_4 : 21,57	15572	
605	ATCTTTCCATTATTCAT	1-2-1-10-1-2-2	AbCTCoatHicCAT	805_1 : 20,70	15573	
606	ATCTTTCCATTATTCAT	1-3-1-8-1-3-2	AbCTCoatHicCAT	805_2 : 20,63	15573	
607	ATCTTTCCATTATTCAT	1-1-1-14-2	AbCTCoatHicCAT	805_3 : 20,26	15573	
608	ATCTTTCCATTATTCAT	1-4-1-5-1-1-2	AbCTCoatHicCAT	805_4 : 20,63	15573	
609	TACTTTCCATTATTCAT	1-4-1-8-2-2-2	TactTTCoatHicCAT	806_1 : 22,54	15573	
610	TACTTTCCATTATTCAT	2-15-2	TactTTCoatHicCAT	806_2 : 22,12	15573	
611	TACTTTCCATTATTCAT	1-2-1-14-2	TactTTCoatHicCAT	806_3 : 21,97	15573	
612	TACTTTCCATTATTCAT	1-17-2	TactTTCoatHicCAT	806_4 : 20,99	15573	
613	TACTTTCCATTATTCAT	2-12-1-2-2	TactTTCoatHicCAT	807_1 : 21,63	15574	
614	TACTTTCCATTATTCAT	1-2-1-10-2	TactTTCoatHicCAT	807_2 : 21,04	15574	
615	TACTTTCCATTATTCAT	1-2-1-12-2	TactTTCoatHicCAT	807_3 : 22,23	15574	
616	TACTTTCCATTATTCAT	1-4-1-9-1-1-2	TactTTCoatHicCAT	807_4 : 20,96	15574	
617	AAATCTCACTACCATTTT	1-1-1-9-1-7-3-1-2	AAATCTCoatHicCAT	808_1 : 19,53	15574	
618	AAATCTCACTACCATTTT	3-1-1-9-2-1-3	AAATCTCoatHicCAT	508_2 : 20,58	15574	
619	AAATCTCACTACCATTTT	1-3-1-8-1-1-5	AAATCTCoatHicCAT	808_3 : 20,56	15574	
596	TTATTTCATTATTC	5-7-1-3-3	TTATTTCatHicCAT	596_4 : 21,30	15564	
597	CCATTATTCATTTAT	1-1-1-11-2-2-2	CCATTATTCatHicCAT	597_1 : 19,89	15566	
598	CCATTATTCATTTAT	1-3-1-9-1-1-1-1-2	CCATTATTCatHicCAT	597_2 : 19,00	15566	
599	CCATTATTCATTTAT	1-1-1-2-1-8-1-2-3	CCATTATTCatHicCAT	597_3 : 20,33	15566	
600	CCATTATTCATTTAT	1-2-2-1-1-1-1-2	CCATTATTCatHicCAT	597_4 : 19,64	15566	
601	TCATTATTCATTTAT	2-11-2-3-2	TCATTATTCatHicCAT	598_1 : 21,22	15567	
602	TCATTATTCATTTAT	2-2-1-8-1-1-1-2-2	TCATTATTCatHicCAT	598_2 : 20,71	15567	
603	TCATTATTCATTTAT	1-1-2-3-1-4-2	TCATTATTCatHicCAT	598_3 : 20,63	15567	
604	TCATTATTCATTTAT	2-1-1-1-1-1-1-3	TCATTATTCatHicCAT	598_4 : 21,18	15567	
605	TCATTATTCATTTAT	2-11-2-2-2	TCATTATTCatHicCAT	599_1 : 20,30	15568	
606	TCATTATTCATTTAT	2-2-1-8-1-1-1-1-2	TCATTATTCatHicCAT	599_2 : 19,80	15568	
607	TCATTATTCATTTAT	1-1-2-9-1-3-2	TCATTATTCatHicCAT	599_3 : 19,72	15568	
608	TCATTATTCATTTAT	1-1-1-1-2-7-1-3-2	TCATTATTCatHicCAT	599_4 : 19,50	15568	
609	TCATTATTCATTTAT	1-1-1-2-1-6-1-1-1-2	TCATTATTCatHicCAT	600_1 : 20,12	15568	
610	TCATTATTCATTTAT	1-3-1-10-2-1-2	TCATTATTCatHicCAT	600_2 : 19,86	15568	
611	TCATTATTCATTTAT	1-1-1-3-1-7-1-3-2	TCATTATTCatHicCAT	600_3 : 19,88	15568	
612	TCATTATTCATTTAT	1-1-1-1-2-6-1-3-2	TCATTATTCatHicCAT	600_4 : 20,86	15568	
613	TCATTATTCATTTAT	1-4-1-7-1-2-1-1-2	TCATTATTCatHicCAT	601_1 : 20,53	15568	
614	TCATTATTCATTTAT	2-2-1-12-3	TCATTATTCatHicCAT	601_2 : 21,47	15569	
615	TCATTATTCATTTAT	1-2-1-2-1-6-1-2-2	TCATTATTCatHicCAT	601_3 : 20,53	15568	
616	TCATTATTCATTTAT	1-4-1-9-1-3-2	TCATTATTCatHicCAT	601_4 : 19,37	15569	
617	CTTCATTATTCATTT	1-1-1-1-1-1-1-3	CTTCATTATTCatHicCAT	602_1 : 21,20	15571	
618	CTTCATTATTCATTT	2-2-1-9-1-2-2	CTTCATTATTCatHicCAT	602_2 : 22,00	15571	
619	CTTCATTATTCATTT	1-4-1-8-1-1-2	CTTCATTATTCatHicCAT	602_3 : 20,42	15571	

SEQ ID NO	Seq	Diseno	Compuerto	CMP ID NO	AG°	Inicio SEQ ID NO 1
808	AAATCTCAACTACCATTT	1-1-2-1-2-2-3	AAATCTCAACTACCATTT	608_4	20.20	25248
808	AAATCTCAACTACCATTT	1-2-1-1-6-1-1-2-2	AAATCTCAACTACCATTT	608_5	19.19	25248
808	AAATCTCAACTACCATTT	2-3-2-6-1-2-4	AAATCTCAACTACCATTT	608_6	21.04	25248
808	AAATCTCAACTACCATTT	2-1-2-1-1-2-1-3-2	AAATCTCAACTACCATTT	608_7	19.79	25248
808	AAATCTCAACTACCATTT	1-1-3-1-1-1-2	AAATCTCAACTACCATTT	608_8	19.97	25248
808	AAATCTCAACTACCATTT	3-4-1-1-1-10-3	AAATCTCAACTACCATTT	608_9	19.95	25248
808	AAATCTCAACTACCATTT	1-12-4-1-2	AAATCTCAACTACCATTT	608_1	21.31	25248
808	AAATCTCAACTACCATTT	3-1-2-1-3	AAATCTCAACTACCATTT	608_2	19.57	25248
808	AAATCTCAACTACCATTT	2-1-1-1-4-2-1-3	AAATCTCAACTACCATTT	608_3	20.33	25248
808	AAATCTCAACTACCATTT	1-1-4-9-1-2-2	AAATCTCAACTACCATTT	608_4	19.48	25248
808	AAATCTCAACTACCATTT	1-1-2-2-1-7-2-2	AAATCTCAACTACCATTT	608_5	19.13	25248
808	AAATCTCAACTACCATTT	4-1-1-7-1-2-4	AAATCTCAACTACCATTT	608_6	20.75	25248
808	AAATCTCAACTACCATTT	1-1-1-2-1-6-1-4	AAATCTCAACTACCATTT	608_7	19.39	25248
808	AAATCTCAACTACCATTT	1-2-3-7-1-1-1-3	AAATCTCAACTACCATTT	608_8	20.51	25248
808	AAATCTCAACTACCATTT	2-2-2-10-1-1-2	AAATCTCAACTACCATTT	608_9	18.72	25248
810	AAATCTCAACTACCATTT	1-1-6-4-1-2	AAATCTCAACTACCATTT	610_1	20.63	25250
810	AAATCTCAACTACCATTT	3-10-5	AAATCTCAACTACCATTT	610_2	21.93	25250
810	AAATCTCAACTACCATTT	9-6-2-2-3	AAATCTCAACTACCATTT	610_3	21.48	25250
810	AAATCTCAACTACCATTT	2-2-2-7-2-1-1	AAATCTCAACTACCATTT	610_4	21.18	25250
810	AAATCTCAACTACCATTT	6-7-2-2-2	AAATCTCAACTACCATTT	610_5	22.13	25250
810	AAATCTCAACTACCATTT	2-1-1-1-1-5-5	AAATCTCAACTACCATTT	610_6	20.27	25250
810	AAATCTCAACTACCATTT	1-1-1-1-2-6-5	AAATCTCAACTACCATTT	610_7	20.68	25250
810	AAATCTCAACTACCATTT	1-1-2-1-1-8-2-1-2	AAATCTCAACTACCATTT	610_8	18.51	25250
810	AAATCTCAACTACCATTT	9-9-4	AAATCTCAACTACCATTT	610_9	20.94	25250
811	GAAATCTCAACTACCAT	1-1-3-7-1-2-4	GAAATCTCAACTACCAT	611_1	20.48	25251
811	GAAATCTCAACTACCAT	1-1-2-8-1-1-1-1	GAAATCTCAACTACCAT	611_2	19.75	25251
811	GAAATCTCAACTACCAT	3-1-1-10-4	GAAATCTCAACTACCAT	611_3	20.73	25251
811	GAAATCTCAACTACCAT	2-1-2-10-4	GAAATCTCAACTACCAT	611_4	20.73	25251
811	GAAATCTCAACTACCAT	2-2-1-7-1-4-2	GAAATCTCAACTACCAT	611_5	19.28	25251
811	GAAATCTCAACTACCAT	2-12-5	GAAATCTCAACTACCAT	611_6	22.25	25251
811	GAAATCTCAACTACCAT	4-10-2-1-2	GAAATCTCAACTACCAT	611_7	21.96	25251
811	GAAATCTCAACTACCAT	4-10-1-1-3	GAAATCTCAACTACCAT	611_8	19.73	25251
811	GAAATCTCAACTACCAT	5-12-2	GAAATCTCAACTACCAT	611_9	19.11	25251
812	TGAAATCTCAACTACCAT	1-4-1-6-1-1-2-1-2	TGAAATCTCAACTACCAT	612_1	19.43	25252
812	TGAAATCTCAACTACCAT	2-1-2-7-1-2-1-1	TGAAATCTCAACTACCAT	612_2	19.46	25252
812	TGAAATCTCAACTACCAT	1-1-2-8-1-2-1-1-2	TGAAATCTCAACTACCAT	612_3	19.58	25252
812	TGAAATCTCAACTACCAT	1-2-1-1-1-6-1-3-3	TGAAATCTCAACTACCAT	612_4	19.40	25252
812	TGAAATCTCAACTACCAT	1-3-2-10-3	TGAAATCTCAACTACCAT	612_5	19.40	25252
812	TGAAATCTCAACTACCAT	1-1-1-1-2-4	TGAAATCTCAACTACCAT	612_6	21.13	25252
812	TGAAATCTCAACTACCAT	3-1-2-6-1-4-2	TGAAATCTCAACTACCAT	612_7	20.38	25252
812	TGAAATCTCAACTACCAT	1-1-1-1-1-7-1-3-3	TGAAATCTCAACTACCAT	612_8	19.40	25252
812	TGAAATCTCAACTACCAT	4-12-3	TGAAATCTCAACTACCAT	612_9	21.07	25252
813	ATCATCTCAACTACCAT	4-8-7	ATCATCTCAACTACCAT	613_1	20.88	30599
813	ATCATCTCAACTACCAT	1-1-4-6-7	ATCATCTCAACTACCAT	613_2	21.09	30599
813	ATCATCTCAACTACCAT	5-7-2-1-1-1-2	ATCATCTCAACTACCAT	613_3	19.93	30599
813	ATCATCTCAACTACCAT	5-8-2-2-2	ATCATCTCAACTACCAT	613_4	19.28	30599
813	ATCATCTCAACTACCAT	4-1-1-8-5	ATCATCTCAACTACCAT	613_5	19.38	30599
813	ATCATCTCAACTACCAT	5-7-4-1-2	ATCATCTCAACTACCAT	613_6	20.79	30599

SEQ ID NO	Motivo	Diserio	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Inicio ID NO 1	SEQ ID NO 1
616	AGATCATTCTCAACAATTAA	1-1-2-1-7-3-1-2	AgATCATTCTCAACAATTAA	616_1	19.10	30601	30601
616	AGATCATTCTCAACAATTAA	1-3-1-8-2-1-3	AgATCATTCTCAACAATTAA	616_2	19.65	30601	30601
616	AGATCATTCTCAACAATTAA	1-3-2-6-1-1-1-2-2	AgATCATTCTCAACAATTAA	616_3	18.49	30601	30601
616	AGATCATTCTCAACAATTAA	1-1-1-1-2-14-2	AgATCATTCTCAACAATTAA	616_4	18.49	30601	30601
616	AGATCATTCTCAACAATTAA	1-1-1-2-1-8-4	AgATCATTCTCAACAATTAA	616_5	18.49	30601	30601
616	AGATCATTCTCAACAATTAA	1-3-2-6-1-1-3	AgATCATTCTCAACAATTAA	616_6	20.76	30601	30601
616	AGATCATTCTCAACAATTAA	2-2-1-8-3-1-2	AgATCATTCTCAACAATTAA	616_7	20.47	30601	30601
616	AGATCATTCTCAACAATTAA	3-2-1-2-1-2-3	AgATCATTCTCAACAATTAA	616_8	20.51	30601	30601
616	AGATCATTCTCAACAATTAA	1-2-3-7-1-3-2	AgATCATTCTCAACAATTAA	616_9	19.80	30601	30601
616	AGATCATTCTCAACAATTAA	1-1-1-1-2-8-2-1-2	AgATCATTCTCAACAATTAA	616_10	19.08	30601	30601
617	GATCATTCTCAACAATTAA	2-3-1-6-6	GATCATTCTCAACAATTAA	617_1	21.11	30601	30601
617	GATCATTCTCAACAATTAA	2-1-2-8-5	GATCATTCTCAACAATTAA	617_2	20.71	30601	30601
617	GATCATTCTCAACAATTAA	2-2-2-6-2-2-2	GATCATTCTCAACAATTAA	617_3	19.70	30601	30601
617	GATCATTCTCAACAATTAA	1-1-3-7-1-1-1-2	GATCATTCTCAACAATTAA	617_4	18.78	30601	30601
617	GATCATTCTCAACAATTAA	2-1-2-10-3	GATCATTCTCAACAATTAA	617_5	19.31	30601	30601
617	GATCATTCTCAACAATTAA	2-1-1-1-1-6-3-1-2	GATCATTCTCAACAATTAA	617_6	20.02	30601	30601
617	GATCATTCTCAACAATTAA	2-1-2-7-2-2-2	GATCATTCTCAACAATTAA	617_7	20.53	30601	30601
617	GATCATTCTCAACAATTAA	2-1-3-6-1-2-3	GATCATTCTCAACAATTAA	617_8	21.24	30601	30601
617	GATCATTCTCAACAATTAA	2-2-1-8-5	GATCATTCTCAACAATTAA	617_9	18.63	30601	30601
617	GATCATTCTCAACAATTAA	1-1-3-9-1-1-2	GATCATTCTCAACAATTAA	617_10	18.10	30601	30601
618	AGATCATTCTCAACAATT	1-3-2-6-6	AgATCATTCTCAACAATT	618_1	21.03	30602	30602
618	AGATCATTCTCAACAATT	1-1-1-1-2-7-5	AgATCATTCTCAACAATT	618_2	20.70	30602	30602
618	AGATCATTCTCAACAATT	1-1-4-6-1-3-2	AgATCATTCTCAACAATT	618_3	19.56	30602	30602
618	AGATCATTCTCAACAATT	3-1-1-8-4	AgATCATTCTCAACAATT	618_4	19.61	30602	30602
SEQ ID NO	Motivo	Diserio	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Inicio ID NO 1	SEQ ID NO 1
613	ATCATTCTCAACAATTAA	4-8-1-1-5	ATCATTCTCAACAATTAA	613_7	19.58	30598	30598
613	ATCATTCTCAACAATTAA	1-1-4-6-1-1-5	ATCATTCTCAACAATTAA	613_8	19.76	30598	30598
613	ATCATTCTCAACAATTAA	4-1-1-7-3-1-2	ATCATTCTCAACAATTAA	613_9	19.84	30598	30598
613	ATCATTCTCAACAATTAA	5-8-1-1-4	ATCATTCTCAACAATTAA	613_10	20.11	30598	30598
614	ATCATTCTCAACAATTAA	4-8-6	ATCATTCTCAACAATTAA	614_1	20.14	30600	30600
614	ATCATTCTCAACAATTAA	1-1-4-8-6	ATCATTCTCAACAATTAA	614_2	20.34	30600	30600
614	ATCATTCTCAACAATTAA	5-8-1-1-3	ATCATTCTCAACAATTAA	614_3	19.38	30600	30600
614	ATCATTCTCAACAATTAA	4-8-1-1-4	ATCATTCTCAACAATTAA	614_4	18.51	30600	30600
614	ATCATTCTCAACAATTAA	5-8-5	ATCATTCTCAACAATTAA	614_5	21.12	30600	30600
614	ATCATTCTCAACAATTAA	5-7-1-2-3	ATCATTCTCAACAATTAA	614_6	19.11	30600	30600
614	ATCATTCTCAACAATTAA	3-10-5	ATCATTCTCAACAATTAA	614_7	18.40	30600	30600
614	ATCATTCTCAACAATTAA	4-8-1-1-3	ATCATTCTCAACAATTAA	614_8	18.11	30600	30600
614	ATCATTCTCAACAATTAA	4-1-1-8-4	ATCATTCTCAACAATTAA	614_9	19.11	30600	30600
614	ATCATTCTCAACAATTAA	1-1-3-9-4	ATCATTCTCAACAATTAA	614_10	18.05	30600	30600
615	GATCATTCTCAACAATTAA	2-3-1-6-2-1-4	GATCATTCTCAACAATTAA	615_1	20.54	30600	30600
615	GATCATTCTCAACAATTAA	1-2-2-7-1-2-4	GATCATTCTCAACAATTAA	615_2	19.04	30600	30600
615	GATCATTCTCAACAATTAA	2-1-3-8-3-2-2	GATCATTCTCAACAATTAA	615_3	21.29	30600	30600
615	GATCATTCTCAACAATTAA	2-1-2-8-2-1-3	GATCATTCTCAACAATTAA	615_4	19.70	30600	30600
615	GATCATTCTCAACAATTAA	5-8-1-1-1-1-2	GATCATTCTCAACAATTAA	615_5	18.79	30600	30600
615	GATCATTCTCAACAATTAA	4-8-3-2-2	GATCATTCTCAACAATTAA	615_6	20.50	30600	30600
615	GATCATTCTCAACAATTAA	1-2-3-6-2-2-3	GATCATTCTCAACAATTAA	615_7	20.52	30600	30600
615	GATCATTCTCAACAATTAA	2-2-2-6-1-1-5	GATCATTCTCAACAATTAA	615_8	21.04	30600	30600
615	GATCATTCTCAACAATTAA	2-1-1-8-1-2-4	GATCATTCTCAACAATTAA	615_9	19.28	30600	30600
615	GATCATTCTCAACAATTAA	1-1-3-9-1-1-3	GATCATTCTCAACAATTAA	615_10	18.55	30600	30600

SEQ ID NO	Motivo	Diseno	Compuesto	OMP ID NO	ΔG°	Info SEQ ID NO 1
620	AAAGATCATCTCAACAAT	1-1-2-1-7-5	AAAGATCATCTCAACAAT	620_9	18,21	30603
620	AAAGATCATCTCAACAAT	4-1-1-8-4	AAAGATCATCTCAACAAT	620_10	20,65	30603
621	AAAGATCATCTCAACAAT	1-1-1-5-6	AAAGATCATCTCAACAAT	621_1	19,13	30604
621	AAAGATCATCTCAACAAT	1-1-3-7-2-1-3	AAAGATCATCTCAACAAT	621_2	20,08	30604
621	AAAGATCATCTCAACAAT	1-3-2-6-2-1-3	AAAGATCATCTCAACAAT	621_3	18,11	30604
621	AAAGATCATCTCAACAAT	1-2-7-1-1-4	AAAGATCATCTCAACAAT	621_4	18,07	30604
621	AAAGATCATCTCAACAAT	5-10-3	AAAGATCATCTCAACAAT	621_5	19,85	30604
621	AAAGATCATCTCAACAAT	1-1-3-7-3-1-2	AAAGATCATCTCAACAAT	621_6	18,59	30604
621	AAAGATCATCTCAACAAT	4-8-2-1-3	AAAGATCATCTCAACAAT	621_7	19,10	30604
621	AAAGATCATCTCAACAAT	3-1-1-7-2-1-3	AAAGATCATCTCAACAAT	621_8	19,36	30604
621	AAAGATCATCTCAACAAT	1-1-2-8-2-1-3	AAAGATCATCTCAACAAT	621_9	18,37	30604
621	AAAGATCATCTCAACAAT	1-2-7-2-1-3	AAAGATCATCTCAACAAT	621_10	18,74	30604
621	AAAGATCATCTCAACAAT	5-7-1-2-3	AAAGATCATCTCAACAAT	621_11	19,32	30604
622	CAAAGATCATCTCAACA	1-1-2-8-6	CAAAGATCATCTCAACA	622_1	20,88	30605
622	CAAAGATCATCTCAACA	2-1-1-9-6	CAAAGATCATCTCAACA	622_2	20,68	30605
622	CAAAGATCATCTCAACA	1-4-1-7-6	CAAAGATCATCTCAACA	622_3	19,86	30605
622	CAAAGATCATCTCAACA	4-1-1-7-1-2-2	CAAAGATCATCTCAACA	622_4	19,40	30605
622	CAAAGATCATCTCAACA	3-1-2-10-2	CAAAGATCATCTCAACA	622_5	19,67	30605
622	CAAAGATCATCTCAACA	4-5-2-2-2	CAAAGATCATCTCAACA	622_6	20,10	30605
622	CAAAGATCATCTCAACA	1-1-2-1-1-7-5	CAAAGATCATCTCAACA	622_7	20,23	30605
622	CAAAGATCATCTCAACA	2-1-1-9-2-1-2	CAAAGATCATCTCAACA	622_8	19,46	30605
622	CAAAGATCATCTCAACA	3-2-1-7-1-1-3	CAAAGATCATCTCAACA	622_9	19,21	30605
622	CAAAGATCATCTCAACA	1-3-2-7-1-2-2	CAAAGATCATCTCAACA	622_10	19,36	30605
623	CAAAGATCATCTCAAC	3-8-5	CAAAGATCATCTCAAC	623_1	19,95	30606
SEQ ID NO	Motivo	Diseno	Compuesto	OMP ID NO	ΔG°	Info SEQ ID NO 1
618	AGATCATCTCAACAAT	2-1-3-10-2	AGATCATCTCAACAAT	618_5	19,08	30602
618	AGATCATCTCAACAAT	1-2-3-6-1-3-2	AGATCATCTCAACAAT	618_6	18,25	30602
618	AGATCATCTCAACAAT	2-2-2-7-2-1-2	AGATCATCTCAACAAT	618_7	20,14	30602
618	AGATCATCTCAACAAT	1-1-1-1-2-7-1-1-3	AGATCATCTCAACAAT	618_8	19,02	30602
618	AGATCATCTCAACAAT	1-2-3-8-4	AGATCATCTCAACAAT	618_9	19,23	30602
618	AGATCATCTCAACAAT	3-1-1-10-3	AGATCATCTCAACAAT	618_10	19,34	30602
619	GAATCATCTCAACAAT	2-1-2-8-6	GAATCATCTCAACAAT	619_1	21,40	30602
619	GAATCATCTCAACAAT	1-1-3-7-5	GAATCATCTCAACAAT	619_2	19,59	30602
619	GAATCATCTCAACAAT	5-7-1-2-2	GAATCATCTCAACAAT	619_3	19,59	30602
619	GAATCATCTCAACAAT	5-8-1-1-4	GAATCATCTCAACAAT	619_4	20,83	30602
619	GAATCATCTCAACAAT	2-1-2-7-5	GAATCATCTCAACAAT	619_5	20,67	30602
619	GAATCATCTCAACAAT	5-8-1-3-2	GAATCATCTCAACAAT	619_6	19,43	30602
619	GAATCATCTCAACAAT	3-1-5	GAATCATCTCAACAAT	619_7	21,04	30602
619	GAATCATCTCAACAAT	1-1-3-7-2-1-2	GAATCATCTCAACAAT	619_8	18,67	30602
619	GAATCATCTCAACAAT	5-7-1-1-3	GAATCATCTCAACAAT	619_9	20,82	30602
619	GAATCATCTCAACAAT	2-1-2-5-1-4	GAATCATCTCAACAAT	619_10	18,46	30602
620	AAGATCATCTCAACAAT	4-1-1-6-1-1-4	AAGATCATCTCAACAAT	620_1	20,71	30603
620	AAGATCATCTCAACAAT	4-9-5	AAGATCATCTCAACAAT	620_2	20,79	30603
620	AAGATCATCTCAACAAT	2-2-2-6-8	AAGATCATCTCAACAAT	620_3	19,69	30603
620	AAGATCATCTCAACAAT	4-1-1-7-2-1-2	AAGATCATCTCAACAAT	620_4	19,77	30603
620	AAGATCATCTCAACAAT	2-1-3-8-4	AAGATCATCTCAACAAT	620_5	20,10	30603
620	AAGATCATCTCAACAAT	4-1-1-5-2-2-2	AAGATCATCTCAACAAT	620_6	18,96	30603
620	AAGATCATCTCAACAAT	3-1-2-6-1-1-4	AAGATCATCTCAACAAT	620_7	20,12	30603
620	AAGATCATCTCAACAAT	2-1-3-8-1-1-4	AAGATCATCTCAACAAT	620_8	20,37	30603

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	AG°	Inicio SEQ ID NO 1
823	CAAAGATCATTCGAAC	2-1-1-7-6	CAAAGATCATTCGAAC	823_2	20.23	30605
823	CAAAGATCATTCGAAC	2-2-1-6-6	CAAAGATCATTCGAAC	823_3	20.15	30606
823	CAAAGATCATTCGAAC	1-2-2-6-6	CAAAGATCATTCGAAC	823_4	20.60	30605
823	CAAAGATCATTCGAAC	5-6-1-1-4	CAAAGATCATTCGAAC	823_5	20.35	30605
823	CAAAGATCATTCGAAC	4-7-3-1-2	CAAAGATCATTCGAAC	823_6	19.25	30605
823	CAAAGATCATTCGAAC	3-1-1-6-1-4-4	CAAAGATCATTCGAAC	823_7	18.51	30605
823	CAAAGATCATTCGAAC	2-1-1-7-1-1-4	CAAAGATCATTCGAAC	823_8	18.36	30605
823	CAAAGATCATTCGAAC	1-2-2-8-1-1-4	CAAAGATCATTCGAAC	823_9	18.12	30605
823	CAAAGATCATTCGAAC	4-8-8	CAAAGATCATTCGAAC	823_10	19.31	30605
824	CTCAAGATCATTCGA	1-2-1-7-6	CTCAAGATCATTCGA	824_1	20.67	30603
824	CTCAAGATCATTCGA	1-1-1-1-1-1-2-1-2	CTCAAGATCATTCGA	824_2	18.69	30603
824	CTCAAGATCATTCGA	1-1-2-7-1-2-3	CTCAAGATCATTCGA	824_3	19.51	30603
824	CTCAAGATCATTCGA	3-10-1-1-2	CTCAAGATCATTCGA	824_4	19.23	30603
824	CTCAAGATCATTCGA	1-1-3-6-4	CTCAAGATCATTCGA	824_5	21.26	30603
824	CTCAAGATCATTCGA	1-1-2-6-1-1-1-1-2	CTCAAGATCATTCGA	824_6	19.82	30603
824	CTCAAGATCATTCGA	4-7-1-3-2	CTCAAGATCATTCGA	824_7	20.18	30603
824	CTCAAGATCATTCGA	1-2-2-7-5	CTCAAGATCATTCGA	824_8	20.16	30603
824	CTCAAGATCATTCGA	1-1-2-8-2-1-2	CTCAAGATCATTCGA	824_9	19.89	30603
824	CTCAAGATCATTCGA	3-10-4	CTCAAGATCATTCGA	824_10	21.11	30603
825	TACACTTAATTAATTCGA	1-2-1-1-1-7-2-3-2	TACACTTAATTAATTCGA	825_1	20.33	30606
825	TACACTTAATTAATTCGA	1-2-1-2-1-6-1-4-2	TACACTTAATTAATTCGA	825_2	19.15	30606
825	TACACTTAATTAATTCGA	1-1-1-7-1-1-1-2-2	TACACTTAATTAATTCGA	825_3	19.30	30606
825	TACACTTAATTAATTCGA	1-1-1-2-2-6-1-4-2	TACACTTAATTAATTCGA	825_4	20.71	30606
825	TACACTTAATTAATTCGA	1-1-1-3-1-6-1-2-2	TACACTTAATTAATTCGA	825_5	20.60	30606
825	TACACTTAATTAATTCGA	1-2-1-1-2-8-1-1	TACACTTAATTAATTCGA	825_6	20.59	30606
825	TACACTTAATTAATTCGA	1-2-1-1-3-3	TACACTTAATTAATTCGA	825_7	20.60	30606
825	TACACTTAATTAATTCGA	1-4-1-1-3	TACACTTAATTAATTCGA	825_8	20.96	30606
825	TACACTTAATTAATTCGA	2-1-1-1-1-12-2	TACACTTAATTAATTCGA	825_9	19.97	30606
825	TACACTTAATTAATTCGA	1-1-1-2-1-7-2-3-2	TACACTTAATTAATTCGA	825_10	20.87	30606
825	TACACTTAATTAATTCGA	1-2-1-1-2-6-1-1-4-2-2	TACACTTAATTAATTCGA	825_11	20.89	30606
825	TACACTTAATTAATTCGA	1-2-1-1-1-9-1-1-3	TACACTTAATTAATTCGA	825_12	21.63	30606
825	TACACTTAATTAATTCGA	1-1-1-3-1-10-3	TACACTTAATTAATTCGA	825_13	21.98	30606
825	TACACTTAATTAATTCGA	2-1-2-1-1-11-2	TACACTTAATTAATTCGA	825_14	21.58	30606
825	TACACTTAATTAATTCGA	1-3-1-1-1-7-2-2-2	TACACTTAATTAATTCGA	825_15	19.98	30607
826	TTACACTTAATTAATTCG	1-5-1-7-1-1-1-1-2	TTACACTTAATTAATTCG	826_2	18.96	30607
826	TTACACTTAATTAATTCG	2-4-1-11-2	TTACACTTAATTAATTCG	826_3	19.49	30607
826	TTACACTTAATTAATTCG	1-3-1-6-4	TTACACTTAATTAATTCG	826_4	20.26	30607
826	TTACACTTAATTAATTCG	1-1-1-3-1-8-1-2-2	TTACACTTAATTAATTCG	826_5	19.43	30607
826	TTACACTTAATTAATTCG	1-1-2-2-1-7-1-3-3	TTACACTTAATTAATTCG	826_6	19.71	30607
826	TTACACTTAATTAATTCG	3-1-1-12-3	TTACACTTAATTAATTCG	826_7	21.33	30607
826	TTACACTTAATTAATTCG	1-1-1-1-1-1-1-9-1-4-2	TTACACTTAATTAATTCG	826_8	19.19	30607
826	TTACACTTAATTAATTCG	1-2-1-1-11-2	TTACACTTAATTAATTCG	826_9	20.49	30607
826	TTACACTTAATTAATTCG	1-3-1-7-2-1-3	TTACACTTAATTAATTCG	826_10	20.82	30607
826	TTACACTTAATTAATTCG	4-2-1-7-1-3-2	TTACACTTAATTAATTCG	826_11	21.99	30607
826	TTACACTTAATTAATTCG	1-1-1-1-3-8-1-2-2	TTACACTTAATTAATTCG	826_12	21.65	30607
826	TTACACTTAATTAATTCG	2-1-2-11-4	TTACACTTAATTAATTCG	826_13	23.23	30607
826	TTACACTTAATTAATTCG	2-2-1-1-1-9-1-1-2	TTACACTTAATTAATTCG	826_14	20.15	30607
827	TTACACTTAATTAATTCG	2-1-2-8-1-1-5	TTACACTTAATTAATTCG	827_1	20.02	30608

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CRP ID NO	ΔG°	Inicio ID NO 1	SEQ ID NO 1
828	ATTACACTTAATATACTTC	1-2-4-6-2-3	ATTACAdhaaTAAaCTTC	628_12	22.52	30669	
828	ATTACACTTAATATACTTC	2-1-1-2-8-1-5	ATTACAdhaaTAAaCTTC	628_13	22.53	30669	
828	ATTACACTTAATATACTTC	5-8-1-3-1-1-3	ATTACAdhaaTAAaCTTC	628_14	21.86	30668	
829	TTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-3-1-3-1-1-1	TTCCTAdhaaTAAaCTTC	629_1	21.54	30711	
829	TTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-1-1-1-1-2-2	TTCCTAdhaaTAAaCTTC	629_2	20.95	30711	
829	TTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-1-1-2-1-1-2	TTCCTAdhaaTAAaCTTC	629_3	20.97	30711	
829	TTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-1-1-5-1-4-2	TTCCTAdhaaTAAaCTTC	629_4	21.06	30713	
829	TTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-1-1-11-1-2-2	TTCCTAdhaaTAAaCTTC	629_5	21.53	30711	
829	TTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-3-1-5-1-2-2	TTCCTAdhaaTAAaCTTC	629_6	20.74	30711	
829	TTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-4-1-5-1-4-2	TTCCTAdhaaTAAaCTTC	629_7	21.54	30713	
829	TTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-13-1-2-2	TTCCTAdhaaTAAaCTTC	629_8	20.55	30711	
829	TTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-1-1-12-1-1-2	TTCCTAdhaaTAAaCTTC	629_9	21.55	30713	
829	TTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-3-1-10-1-1-2	TTCCTAdhaaTAAaCTTC	629_10	20.86	30711	
829	TTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-14-1-1-2	TTCCTAdhaaTAAaCTTC	629_11	20.57	30711	
829	TTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-1-1-3-1-7-1-1-2-3	TTCCTAdhaaTAAaCTTC	629_12	22.52	30711	
829	TTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-1-1-2-1-5-1-2-2	TTCCTAdhaaTAAaCTTC	629_13	22.52	30711	
829	TTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-3-2-5-1-2-2	TTCCTAdhaaTAAaCTTC	629_14	22.14	30711	
829	TTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-1-1-1-1-1-1-1-2	TTCCTAdhaaTAAaCTTC	629_15	21.94	30711	
829	TTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-1-1-2-1-3-1-1-2	TTCCTAdhaaTAAaCTTC	629_16	22.34	30711	
830	GTTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-12-1-1-1-1-2	GTTCCTAdhaaTAAaCTTC	630_1	20.78	30712	
830	GTTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-4-1-9-1-1-2	GTTCCTAdhaaTAAaCTTC	630_2	20.57	30712	
830	GTTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-14-1-1-2	GTTCCTAdhaaTAAaCTTC	630_3	20.46	30712	
831	GTTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-2-1-1-1-7-1-2-2	GTTCCTAdhaaTAAaCTTC	631_1	20.25	30713	
831	GTTCCTACTATAGTTTCCTCT	1-2-1-9-1-2-2	GTTCCTAdhaaTAAaCTTC	631_2	20.96	30713	
SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CRP ID NO	ΔG°	Inicio ID NO 1	SEQ ID NO 1
827	TTTACACTTAATATACTTC	2-3-1-7-4-1-2	TTTACAdhaaTAAaCTTC	627_2	19.88	30668	
827	TTTACACTTAATATACTTC	1-2-1-1-1-7-2-1-4	TTTACAdhaaTAAaCTTC	627_3	19.36	30668	
827	TTTACACTTAATATACTTC	1-1-3-8-3-2-2	TTTACAdhaaTAAaCTTC	627_4	20.58	30668	
827	TTTACACTTAATATACTTC	3-2-1-7-3-1-3	TTTACAdhaaTAAaCTTC	627_5	20.76	30668	
827	TTTACACTTAATATACTTC	1-3-2-1-2-2-3	TTTACAdhaaTAAaCTTC	627_6	19.86	30668	
827	TTTACACTTAATATACTTC	3-2-1-7-2-1-4	TTTACAdhaaTAAaCTTC	627_7	21.21	30668	
827	TTTACACTTAATATACTTC	3-1-1-4-1-2-4	TTTACAdhaaTAAaCTTC	627_8	20.07	30668	
827	TTTACACTTAATATACTTC	3-7-1-4-2	TTTACAdhaaTAAaCTTC	627_9	20.56	30668	
827	TTTACACTTAATATACTTC	4-1-1-2-4-1-2	TTTACAdhaaTAAaCTTC	627_10	20.38	30668	
827	TTTACACTTAATATACTTC	3-1-1-1-1-6-3-1-3	TTTACAdhaaTAAaCTTC	627_11	22.29	30668	
827	TTTACACTTAATATACTTC	2-1-3-7-3-2-2	TTTACAdhaaTAAaCTTC	627_12	21.19	30668	
827	TTTACACTTAATATACTTC	3-1-2-1-2-1-4	TTTACAdhaaTAAaCTTC	627_13	23.30	30668	
827	TTTACACTTAATATACTTC	1-1-4-7-1-2-4	TTTACAdhaaTAAaCTTC	627_14	21.94	30668	
828	ATTACACTTAATATACTTC	2-1-1-2-1-6-3-1-3	ATTACAdhaaTAAaCTTC	628_1	21.21	30669	
828	ATTACACTTAATATACTTC	3-1-1-8-2-1-4	ATTACAdhaaTAAaCTTC	628_2	20.27	30669	
828	ATTACACTTAATATACTTC	1-1-2-2-1-6-4-1-2	ATTACAdhaaTAAaCTTC	628_3	20.31	30669	
828	ATTACACTTAATATACTTC	1-3-1-1-1-7-6	ATTACAdhaaTAAaCTTC	628_4	19.40	30669	
828	ATTACACTTAATATACTTC	2-2-2-7-3-2-2	ATTACAdhaaTAAaCTTC	628_5	19.94	30669	
828	ATTACACTTAATATACTTC	4-1-2-5-2-3-2	ATTACAdhaaTAAaCTTC	628_6	21.29	30669	
828	ATTACACTTAATATACTTC	1-1-4-7-1-1-1-2-2	ATTACAdhaaTAAaCTTC	628_7	19.39	30669	
828	ATTACACTTAATATACTTC	2-2-3-5-1-2-4	ATTACAdhaaTAAaCTTC	628_8	20.97	30669	
828	ATTACACTTAATATACTTC	4-2-1-5-1-3-3	ATTACAdhaaTAAaCTTC	628_9	19.73	30669	
828	ATTACACTTAATATACTTC	1-1-2-1-2-6-4-1-2	ATTACAdhaaTAAaCTTC	628_10	22.43	30669	
828	ATTACACTTAATATACTTC	3-2-2-5-2-2-3	ATTACAdhaaTAAaCTTC	628_11	21.72	30669	

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	OMP ID NO	AG ¹ ID NO	Inicio SEQ ID NO
631	GTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-2-1-11-3	GTCCTactactactTTCCT	631_3	22:13	30713
631	GTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-4-1-9-3	GTCCTactactactTTCCT	631_4	21:34	30713
631	GTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-14-3	GTCCTactactactTTCCT	631_5	21:16	30713
631	GTTCCTACTATACCTTTTCCT	2-1-1-1-1-10-2	GTCCTactactactTTCCT	631_6	21:50	30713
631	GTTCCTACTATACCTTTTCCT	2-1-1-12-2	GTCCTactactactTTCCT	631_7	21:30	30713
631	GTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-2-1-1-1-10-2	GTCCTactactactTTCCT	631_8	18:96	30713
631	GTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-2-1-12-2	GTCCTactactactTTCCT	631_9	19:76	30713
631	GTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-16-2	GTCCTactactactTTCCT	631_10	19:76	30713
631	GTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-2-1-9-1-1-3	GTCCTactactactTTCCT	631_11	22:43	30713
631	GTTCCTACTATACCTTTTCCT	2-1-1-1-1-7-1-2-2	GTCCTactactactTTCCT	631_12	21:80	30713
631	GTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-2-2-8-1-2-2	GTCCTactactactTTCCT	631_13	21:68	30713
631	GTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-2-1-1-1-9-3	GTCCTactactactTTCCT	631_14	22:32	30713
631	GTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-2-3-10-2	GTCCTactactactTTCCT	631_15	22:60	30713
632	AGTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-12-1-2-2	AGTactactactTTCCT	632_1	19:37	30714
632	AGTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-13-1-1-2	AGTactactactTTCCT	632_2	19:16	30714
632	AGTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-1-1-13-2	AGTactactactTTCCT	632_3	19:51	30714
632	AGTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-16-2	AGTactactactTTCCT	632_4	18:86	30714
632	AGTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-1-1-10-1-2-2	AGTactactactTTCCT	632_5	20:09	30714
632	AGTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-4-1-7-1-2-2	AGTactactactTTCCT	632_6	20:31	30714
632	AGTTCCTACTATACCTTTTCCT	2-1-5-2	AGTactactactTTCCT	632_7	20:26	30714
632	AGTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-2-1-12-2	AGTactactactTTCCT	632_8	19:23	30714
632	AGTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-4-1-10-2	AGTactactactTTCCT	632_9	19:80	30714
632	AGTTCCTACTATACCTTTTCCT	2-10-1-3-2	AGTactactactTTCCT	632_10	21:25	30714
632	AGTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-4-1-6-1-3-2	AGTactactactTTCCT	632_11	20:79	30714
SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	OMP ID NO	AG ¹ ID NO	Inicio SEQ ID NO
632	AGTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-4-1-7-2-1-2	AGTactactactTTCCT	632_12	21:13	30714
632	AGTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-1-1-11-1-2	AGTactactactTTCCT	632_13	19:82	30714
632	AGTTCCTACTATACCTTTTCCT	1-3-1-11-2	AGTactactactTTCCT	632_14	19:83	30714
633	CAACATTAATTAACCAAGCTTA	1-13-1-1-2	CAactactactactCACTTA	633_1	22:44	33376
633	CAACATTAATTAACCAAGCTTA	4-10-1-2-3	CAactactactactCACTTA	633_2	22:98	33376
633	CAACATTAATTAACCAAGCTTA	2-2-1-13-1-1-3	CAactactactactCACTTA	633_3	21:87	33376
633	CAACATTAATTAACCAAGCTTA	1-4-2-8-1-2-2	CAactactactactCACTTA	633_4	21:08	33376
633	CAACATTAATTAACCAAGCTTA	1-1-2-11-1-2-2	CAactactactactCACTTA	633_5	20:90	33376
633	CAACATTAATTAACCAAGCTTA	1-2-2-13-2	CAactactactactCACTTA	633_6	20:76	33376
633	CAACATTAATTAACCAAGCTTA	1-1-1-1-1-1-1-1-2	CAactactactactCACTTA	633_7	19:87	33376
633	CAACATTAATTAACCAAGCTTA	1-16-4	CAactactactactCACTTA	633_8	21:21	33376
633	CAACATTAATTAACCAAGCTTA	2-4-1-11-2	CAactactactactCACTTA	633_9	20:83	33376
634	CAACATTAATTAACCAAGCTTA	2-10-1-9-2	CAactactactactCACTTA	634_1	21:86	33377
634	CAACATTAATTAACCAAGCTTA	1-14-4	CAactactactactCACTTA	634_2	21:36	33377
634	CAACATTAATTAACCAAGCTTA	1-1-1-11-1-1-3	CAactactactactCACTTA	634_3	19:54	33377
634	CAACATTAATTAACCAAGCTTA	3-1-1-11-3	CAactactactactCACTTA	634_4	21:13	33377
634	CAACATTAATTAACCAAGCTTA	3-11-2-1-2	CAactactactactCACTTA	634_5	20:84	33377
634	CAACATTAATTAACCAAGCTTA	2-1-2-9-1-1-3	CAactactactactCACTTA	634_6	22:76	33377
634	CAACATTAATTAACCAAGCTTA	2-1-2-10-1-1-2	CAactactactactCACTTA	634_7	21:83	33377
634	CAACATTAATTAACCAAGCTTA	1-1-2-11-1-1-2	CAactactactactCACTTA	634_8	19:70	33377
634	CAACATTAATTAACCAAGCTTA	1-2-1-12-3	CAactactactactCACTTA	634_9	19:86	33377
635	GCACATTAATTAACCAAGCTTA	1-1-1-2-1-1-2-3-2	GCactactactactCACTTA	635_1	21:56	33378
635	GCACATTAATTAACCAAGCTTA	1-1-2-1-1-6-1-2-1-1-2	GCactactactactCACTTA	635_2	21:44	33378
635	GCACATTAATTAACCAAGCTTA	1-11-2-1-1-1-2	GCactactactactCACTTA	635_3	21:59	33378

SEQ ID NO	Metodo	Diseno	Compuento	OMP ID NO	AG° ID NO	Inicio ID NO	SEQ ID NO	Metodo	Diseno	Compuento	OMP ID NO	AG° ID NO	Inicio ID NO	SEQ ID NO
635	GTTTCGATCTACTATTAAAT	1-3-1-7-1-1-1-3	GTTTCGATCTACTATTAAAT	635_1	19,59	39806	635	GCAACATTATTAAACCACT	1-4-1-6-1-3-3	GCAACATTATTAAACCACT	635_4	22,59	39378	635
638	GTTTCGATCTACTATTAAAT	1-1-1-9-2-3-2	GTTTCGATCTACTATTAAAT	638_2	19,60	39806	635	GCAACATTATTAAACCACT	1-4-1-1-1-7-1-1	GCAACATTATTAAACCACT	635_5	21,01	39378	635
638	GTTTCGATCTACTATTAAAT	1-4-1-6-2-2-3	GTTTCGATCTACTATTAAAT	638_3	20,09	39806	635	GCAACATTATTAAACCACT	1-1-1-1-1-2-2	GCAACATTATTAAACCACT	635_6	20,83	39378	635
638	GTTTCGATCTACTATTAAAT	1-3-1-8-1-2-3	GTTTCGATCTACTATTAAAT	638_4	18,30	39806	635	GCAACATTATTAAACCACT	2-3-1-6-1-4-2	GCAACATTATTAAACCACT	635_7	22,53	39378	635
638	GTTTCGATCTACTATTAAAT	3-1-1-9-1-3-2	GTTTCGATCTACTATTAAAT	638_5	20,35	39806	635	GCAACATTATTAAACCACT	1-1-1-1-2-1-1-2	GCAACATTATTAAACCACT	635_8	20,05	39378	635
638	GTTTCGATCTACTATTAAAT	1-2-2-1-2-2	GTTTCGATCTACTATTAAAT	638_6	18,88	39806	635	GCAACATTATTAAACCACT	1-2-1-1-1-1-1-2	GCAACATTATTAAACCACT	635_9	20,39	39378	635
638	GTTTCGATCTACTATTAAAT	1-1-1-1-1-1-1-3	GTTTCGATCTACTATTAAAT	638_7	18,18	39806	635	GCAACATTATTAAACCACT	1-2-1-9-2-1-3	GCAACATTATTAAACCACT	635_1	22,13	39378	635
638	GTTTCGATCTACTATTAAAT	2-2-1-10-1-1-1-2	GTTTCGATCTACTATTAAAT	638_8	20,16	39806	635	GCAACATTATTAAACCACT	1-1-1-1-1-1-2-2	GCAACATTATTAAACCACT	635_2	20,80	39378	635
638	GTTTCGATCTACTATTAAAT	1-1-1-1-2-1-6-3	GTTTCGATCTACTATTAAAT	638_9	20,68	39806	635	GCAACATTATTAAACCACT	1-4-1-5-2-3-2	GCAACATTATTAAACCACT	635_3	21,52	39378	635
638	GTTTCGATCTACTATTAAAT	2-2-1-7-1-3-3	GTTTCGATCTACTATTAAAT	638_10	20,08	39806	635	GCAACATTATTAAACCACT	1-2-2-7-1-2-1-1	GCAACATTATTAAACCACT	635_4	21,29	39378	635
638	GTTTCGATCTACTATTAAAT	1-1-1-10-2-1-3	GTTTCGATCTACTATTAAAT	638_11	19,08	39806	635	GCAACATTATTAAACCACT	2-1-1-1-3-2	GCAACATTATTAAACCACT	635_5	21,75	39378	635
638	GTTTCGATCTACTATTAAAT	1-3-1-5-1-1-3	GTTTCGATCTACTATTAAAT	638_12	18,72	39806	635	GCAACATTATTAAACCACT	1-1-1-1-1-8-1-1	GCAACATTATTAAACCACT	635_6	22,16	39378	635
638	GTTTCGATCTACTATTAAAT	1-2-3-7-1-2-3	GTTTCGATCTACTATTAAAT	638_13	21,47	39806	635	GCAACATTATTAAACCACT	1-2-1-1-1-6-1-1	GCAACATTATTAAACCACT	635_7	21,33	39378	635
638	GTTTCGATCTACTATTAAAT	1-1-1-1-2-1-1-2	GTTTCGATCTACTATTAAAT	638_14	20,37	39806	635	GCAACATTATTAAACCACT	2-1-2-1-2-2	GCAACATTATTAAACCACT	635_8	22,02	39378	635
639	GTTTCGATCTACTATTAAAT	1-1-1-2-1-3	GTTTCGATCTACTATTAAAT	639_1	18,21	39807	639	GCAACATTATTAAACCACT	1-1-5-3	GCAACATTATTAAACCACT	639_9	20,45	39378	639
639	GTTTCGATCTACTATTAAAT	1-3-1-7-1-1-3	GTTTCGATCTACTATTAAAT	639_2	19,80	39807	639	GCAACATTATTAAACCACT	2-1-1-9-5	GCAACATTATTAAACCACT	639_1	21,87	39380	639
639	GTTTCGATCTACTATTAAAT	3-1-1-7-2-2-2	GTTTCGATCTACTATTAAAT	639_3	20,57	39807	639	GCAACATTATTAAACCACT	1-3-1-7-6	GCAACATTATTAAACCACT	639_2	21,29	39380	639
639	GTTTCGATCTACTATTAAAT	2-2-1-7-1-1-1	GTTTCGATCTACTATTAAAT	639_4	18,07	39807	639	GCAACATTATTAAACCACT	2-10-2-1-2	GCAACATTATTAAACCACT	639_3	19,42	39380	639
639	GTTTCGATCTACTATTAAAT	1-3-2-7-2-1-2	GTTTCGATCTACTATTAAAT	639_5	19,67	39807	639	GCAACATTATTAAACCACT	1-2-1-8-1-1-4	GCAACATTATTAAACCACT	639_4	19,64	39380	639
639	GTTTCGATCTACTATTAAAT	3-2-1-6-1-3-2	GTTTCGATCTACTATTAAAT	639_6	19,25	39807	639	GCAACATTATTAAACCACT	3-5-3-1-2	GCAACATTATTAAACCACT	639_5	20,84	39380	639
639	GTTTCGATCTACTATTAAAT	1-1-3-8-1-2-2	GTTTCGATCTACTATTAAAT	639_7	18,04	39807	639	GCAACATTATTAAACCACT	1-1-3-7-3-1-2	GCAACATTATTAAACCACT	639_6	20,15	39380	639
639	GTTTCGATCTACTATTAAAT	1-1-1-1-2-10-2	GTTTCGATCTACTATTAAAT	639_8	18,62	39807	639	GCAACATTATTAAACCACT	1-1-3-7-2-1-3	GCAACATTATTAAACCACT	639_7	20,86	39380	639
639	GTTTCGATCTACTATTAAAT	3-1-1-9-4	GTTTCGATCTACTATTAAAT	639_9	21,21	39807	639	GCAACATTATTAAACCACT	5-7-1-3-2	GCAACATTATTAAACCACT	639_8	21,24	39380	639
639	GTTTCGATCTACTATTAAAT	1-3-2-6-2-2-2	GTTTCGATCTACTATTAAAT	639_10	20,38	39807	639	GCAACATTATTAAACCACT	3-1-1-3-1-2-2	GCAACATTATTAAACCACT	639_9	19,58	39380	639

SEQ ID NO	Modulo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	AG°	Inicio ID NO 1	SEQ ID NO 1
641	ACTGTCGAATACACCAA	2-1-2-9-3	ACTGTCGAATACACCAA	641_7	21.96	4439	4439
641	ACTGTCGAATACACCAA	2-11-4	ACTGTCGAATACACCAA	641_8	21.68	4439	4439
641	ACTGTCGAATACACCAA	1-1-2-10-3	ACTGTCGAATACACCAA	641_9	22.07	4439	4439
642	CTGTATACACCATCCCA	1-10-1-1-1-1-2	CTGTATACACCATCCCA	642_1	21.99	46391	46391
642	CTGTATACACCATCCCA	1-10-1-3-2	CTGTATACACCATCCCA	642_2	21.22	46391	46391
642	CTGTATACACCATCCCA	1-1-1-8-1-3-2	CTGTATACACCATCCCA	642_3	21.63	46391	46391
642	CTGTATACACCATCCCA	1-2-1-7-1-3-2	CTGTATACACCATCCCA	642_4	22.31	46391	46391
642	CTGTATACACCATCCCA	1-3-1-6-1-3-2	CTGTATACACCATCCCA	642_5	21.32	46391	46391
642	CTGTATACACCATCCCA	1-11-2-1-2	CTGTATACACCATCCCA	642_6	22.08	46391	46391
642	CTGTATACACCATCCCA	1-1-1-1-1-1-1-1-2	CTGTATACACCATCCCA	642_7	22.35	46391	46391
642	CTGTATACACCATCCCA	1-1-1-10-1-1-2	CTGTATACACCATCCCA	642_8	22.25	46391	46391
642	CTGTATACACCATCCCA	1-2-1-9-1-1-2	CTGTATACACCATCCCA	642_9	22.02	46391	46391
642	CTGTATACACCATCCCA	1-3-1-8-1-1-2	CTGTATACACCATCCCA	642_10	22.04	46391	46391
642	CTGTATACACCATCCCA	1-12-1-1-2	CTGTATACACCATCCCA	642_11	21.94	46391	46391
642	CTGTATACACCATCCCA	2-2-1-10-2	CTGTATACACCATCCCA	642_12	22.85	46391	46391
642	CTGTATACACCATCCCA	1-1-1-1-1-1-10-2	CTGTATACACCATCCCA	642_13	21.58	46391	46391
642	CTGTATACACCATCCCA	1-1-1-12-2	CTGTATACACCATCCCA	642_14	21.48	46391	46391
642	CTGTATACACCATCCCA	1-2-2-10-2	CTGTATACACCATCCCA	642_15	21.39	46391	46391
642	CTGTATACACCATCCCA	1-3-1-10-2	CTGTATACACCATCCCA	642_16	21.27	46391	46391
642	CTGTATACACCATCCCA	1-14-2	CTGTATACACCATCCCA	642_17	21.17	46391	46391
642	CTGTATACACCATCCCA	1-3-1-6-3-1-2	CTGTATACACCATCCCA	642_18	24.02	46391	46391
642	CTGTATACACCATCCCA	1-1-1-8-1-1-1-1-2	CTGTATACACCATCCCA	642_19	22.30	46391	46391
642	CTGTATACACCATCCCA	1-1-3-6-1-3-2	CTGTATACACCATCCCA	642_20	24.64	46391	46391
642	CTGTATACACCATCCCA	2-2-1-8-1-1-2	CTGTATACACCATCCCA	642_21	22.72	46391	46391

SEQ ID NO	Modulo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	AG°	Inicio ID NO 1	SEQ ID NO 1
639	GTTTCATCTACTATTAA	1-1-3-7-1-1-1-1-2	GTTTCATCTACTATTAA	639_11	19.32	39807	39807
639	GTTTCATCTACTATTAA	2-2-1-7-1-2-3	GTTTCATCTACTATTAA	639_12	20.38	39807	39807
639	GTTTCATCTACTATTAA	2-2-1-8-2-1-2	GTTTCATCTACTATTAA	639_13	19.03	39807	39807
639	GTTTCATCTACTATTAA	1-1-1-1-2-8-4	GTTTCATCTACTATTAA	639_14	21.34	39807	39807
640	TGTTTCATCTACTATTAA	1-1-1-1-1-1-1-2	TGTTTCATCTACTATTAA	640_1	18.11	39808	39808
640	TGTTTCATCTACTATTAA	1-2-1-8-2-1-2	TGTTTCATCTACTATTAA	640_2	20.03	39808	39808
640	TGTTTCATCTACTATTAA	1-4-1-7-1-2-2	TGTTTCATCTACTATTAA	640_3	19.37	39808	39808
640	TGTTTCATCTACTATTAA	1-4-1-3-4	TGTTTCATCTACTATTAA	640_4	20.28	39808	39808
640	TGTTTCATCTACTATTAA	1-4-1-9-1-1-2	TGTTTCATCTACTATTAA	640_5	18.82	39808	39808
640	TGTTTCATCTACTATTAA	1-1-2-1-1-1-10-2	TGTTTCATCTACTATTAA	640_6	19.19	39808	39808
640	TGTTTCATCTACTATTAA	1-4-1-9-3	TGTTTCATCTACTATTAA	640_7	19.37	39808	39808
640	TGTTTCATCTACTATTAA	1-2-1-1-1-1-10-2	TGTTTCATCTACTATTAA	640_8	18.73	39808	39808
640	TGTTTCATCTACTATTAA	1-4-1-10-2	TGTTTCATCTACTATTAA	640_9	18.42	39808	39808
640	TGTTTCATCTACTATTAA	1-4-1-8-1-1-4	TGTTTCATCTACTATTAA	640_10	21.27	39808	39808
640	TGTTTCATCTACTATTAA	2-1-1-8-2-1-2	TGTTTCATCTACTATTAA	640_11	21.23	39808	39808
640	TGTTTCATCTACTATTAA	1-3-1-8-1-1-2	TGTTTCATCTACTATTAA	640_12	19.61	39808	39808
640	TGTTTCATCTACTATTAA	2-1-1-1-1-1-10-2	TGTTTCATCTACTATTAA	640_13	19.94	39808	39808
640	TGTTTCATCTACTATTAA	1-1-1-2-1-1-10-2	TGTTTCATCTACTATTAA	640_14	19.08	39808	39808
641	ACTCTGCAATACACCAA	2-1-1-8-2-1-2	ACTCTGCAATACACCAA	641_1	19.61	44439	44439
641	ACTCTGCAATACACCAA	2-2-1-5-1-1-1-1-2	ACTCTGCAATACACCAA	641_2	19.77	44439	44439
641	ACTCTGCAATACACCAA	1-2-1-7-1-1-1-1-1-2	ACTCTGCAATACACCAA	641_3	18.35	44439	44439
641	ACTCTGCAATACACCAA	2-1-2-8-2-2-2	ACTCTGCAATACACCAA	641_4	22.21	44439	44439
641	ACTCTGCAATACACCAA	1-3-1-7-1-1-3	ACTCTGCAATACACCAA	641_5	19.05	44439	44439
641	ACTCTGCAATACACCAA	4-8-1-2-2	ACTCTGCAATACACCAA	641_6	20.50	44439	44439

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	AG°	Inicio SEQ ID NO 1
846	TTCTGTATACACCATCC	1-12-1-1-2	TctGtatacacatCC	846_7	19,23	46393
846	TTCTGTATACACCATCC	1-3-1-7-1-1-3	TctGtatacacatCC	846_8	21,19	46393
846	TTCTGTATACACCATCC	1-1-1-1-1-10-2	TctGtatacacatCC	846_9	20,47	46393
846	TTCTGTATACACCATCC	1-1-1-1-2-2	TctGtatacacatCC	846_10	20,16	46393
846	TTCTGTATACACCATCC	1-1-1-1-1-3	TctGtatacacatCC	846_11	21,26	46393
846	TTCTGTATACACCATCC	1-3-1-9-3	TctGtatacacatCC	846_12	20,61	46393
846	TTCTGTATACACCATCC	1-1-3-3	TctGtatacacatCC	846_13	20,30	46393
846	TTCTGTATACACCATCC	3-1-1-10-2	TctGtatacacatCC	846_14	21,36	46393
846	TTCTGTATACACCATCC	3-12-2	TctGtatacacatCC	846_15	21,55	46393
846	TTCTGTATACACCATCC	1-1-2-11-2	TctGtatacacatCC	846_16	21,84	46393
846	TTCTGTATACACCATCC	1-2-1-11-2	TctGtatacacatCC	846_17	20,16	46393
846	TTCTGTATACACCATCC	1-3-1-10-2	TctGtatacacatCC	846_18	19,40	46393
846	TTCTGTATACACCATCC	1-14-2	TctGtatacacatCC	846_19	19,16	46393
846	TTCTGTATACACCATCC	3-3-1-3-2	TctGtatacacatCC	846_20	22,41	46393
846	TTCTGTATACACCATCC	1-3-1-6-1-3-2	TctGtatacacatCC	846_21	20,27	46393
846	TTCTGTATACACCATCC	1-3-1-7-2-1-2	TctGtatacacatCC	846_22	21,53	46393
846	TTCTGTATACACCATCC	1-1-1-9-1-2-2	TctGtatacacatCC	846_23	20,74	46393
846	TTCTGTATACACCATCC	1-1-1-10-1-1-2	TctGtatacacatCC	846_24	20,21	46393
847	AGCTTTTAACCAAGT	2-10-4	AGctttaaccaaGt	847_1	21,73	EX-EX
848	AGCTTTTAACCAAGT	2-11-4	AGctttaaccaaGt	848_1	22,27	EX-EX
849	AGCTTTTAACCAAGT	1-14-3	AGctttaaccaaGt	849_1	21,53	EX-EX
850	AGCTTTTAACCAAGT	1-16-2	AGctttaaccaaGt	850_1	22,20	EX-EX
851	AGCTTTTAACCAAGT	1-17-2	AGctttaaccaaGt	851_1	24,11	EX-EX
852	CAGCTTTTAACCAAGT	2-12-3	CAGctttaaccaaGt	852_1	21,65	EX-EX
SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	AG°	Inicio SEQ ID NO 1
842	CTGTATACACCATCCA	1-3-1-9-3	CtgTatacacatCCA	842_22	23,65	46391
843	TCTGTATACACCATCCA	1-4-1-8-1-1-2	TctGtatacacatCCA	843_1	22,64	46391
844	TCTGTATACACCATCCA	2-10-1-2-2	TctGtatacacatCCA	844_1	22,70	46392
844	TCTGTATACACCATCCA	1-11-1-2-2	TctGtatacacatCCA	844_2	21,11	46392
844	TCTGTATACACCATCCA	2-1-1-1-2	TctGtatacacatCCA	844_3	22,96	46392
844	TCTGTATACACCATCCA	2-13-2	TctGtatacacatCCA	844_4	22,65	46392
844	TCTGTATACACCATCCA	3-9-1-2-2	TctGtatacacatCCA	844_5	24,38	46392
844	TCTGTATACACCATCCA	2-1-1-9-1-2-2	TctGtatacacatCCA	844_6	23,01	46392
845	TTCTGTATACACCATCCA	1-11-1-3-2	TctGtatacacatCCA	845_1	22,67	46392
845	TTCTGTATACACCATCCA	1-1-1-10-1-2-2	TctGtatacacatCCA	845_2	23,62	46392
845	TTCTGTATACACCATCCA	1-1-1-8-1-2-2	TctGtatacacatCCA	845_3	22,16	46392
845	TTCTGTATACACCATCCA	1-12-1-2-2	TctGtatacacatCCA	845_4	22,05	46392
845	TTCTGTATACACCATCCA	1-15-2	TctGtatacacatCCA	845_5	22,10	46392
845	TTCTGTATACACCATCCA	1-4-1-3-2-2-2	TctGtatacacatCCA	845_6	25,12	46392
845	TTCTGTATACACCATCCA	1-3-1-8-1-1-3	TctGtatacacatCCA	845_7	24,73	46392
845	TTCTGTATACACCATCCA	3-10-1-2-2	TctGtatacacatCCA	845_8	24,52	46392
845	TTCTGTATACACCATCCA	1-1-2-9-1-2-2	TctGtatacacatCCA	845_9	24,71	46392
845	TTCTGTATACACCATCCA	1-1-1-1-1-1-1-2-2	TctGtatacacatCCA	845_10	23,34	46392
846	TTCTGTATACACCATCCA	1-10-1-3-2	TctGtatacacatCCA	846_1	16,96	46393
846	TTCTGTATACACCATCCA	1-12-4	TctGtatacacatCCA	846_2	21,16	46393
846	TTCTGTATACACCATCCA	2-11-1-1-2	TctGtatacacatCCA	846_3	20,11	46393
846	TTCTGTATACACCATCCA	1-1-1-9-1-1-2	TctGtatacacatCCA	846_4	20,24	46393
846	TTCTGTATACACCATCCA	1-3-1-9-1-1-2	TctGtatacacatCCA	846_5	19,54	46393
846	TTCTGTATACACCATCCA	1-2-1-8-1-2-2	TctGtatacacatCCA	846_6	20,77	46393

SEQ ID NO	Motivo	Diseno	Composicio	OMP ID NO	AG°	Inicio ID NO 1	SEC ID NO	Motivo	Diseno	Composicio	OMP ID NO	AG°	Inicio ID NO 1	SEC ID NO
677	TTTAAACCAGAGTGGCAGT	4-13-2	TTTAAACCAGAGTGGCAGT	677_1	22,57	EX-EX	653	CAGCTTTAAACCAGAGTGG	3-13-2	CAGCTTTAAACCAGAGTGG	653_1	22,27	EX-EX	653
678	TTTAAACCAGAGTGGCAGT	2-16-2	TTTAAACCAGAGTGGCAGT	678_1	24,58	EX-EX	654	CAGCTTTAAACCAGAGTGG	1-15-3	CAGCTTTAAACCAGAGTGG	654_1	22,97	EX-EX	654
679	ATCAATATCTTCTCACT	1-1-2-7-4-1-1-2	ATCAATATCTTCTCACT	679_1	19,16	5782	655	CAGCTTTAAACCAGAGTGG	1-17-2	CAGCTTTAAACCAGAGTGG	655_1	24,53	EX-EX	655
679	ATCAATATCTTCTCACT	5-6-1-2-3	ATCAATATCTTCTCACT	679_2	21,49	5782	656	CTTTAAACCAGAGTGG	4-7-4	CTTTAAACCAGAGTGG	656_1	20,12	EX-EX	656
679	ATCAATATCTTCTCACT	1-1-1-1-7-5	ATCAATATCTTCTCACT	679_3	20,18	5782	657	CTTTAAACCAGAGTGG	4-8-3	CTTTAAACCAGAGTGG	657_1	20,82	EX-EX	657
679	ATCAATATCTTCTCACT	1-1-3-9-4	ATCAATATCTTCTCACT	679_4	20,86	5782	658	CTTTAAACCAGAGTGG	4-11-2	CTTTAAACCAGAGTGG	658_1	22,46	EX-EX	658
679	ATCAATATCTTCTCACT	3-10-4-1-2	ATCAATATCTTCTCACT	679_5	18,82	5782	659	CTTTAAACCAGAGTGG	1-14-3	CTTTAAACCAGAGTGG	659_1	22,86	EX-EX	659
680	TATCAATATCTTCTCACT	2-2-1-7-1-1-1-2	TATCAATATCTTCTCACT	680_1	19,31	5782	660	CTTTAAACCAGAGTGG	3-13-3	CTTTAAACCAGAGTGG	660_1	24,85	EX-EX	660
680	TATCAATATCTTCTCACT	1-1-2-8-1-1-1-2	TATCAATATCTTCTCACT	680_2	18,88	5782	661	CTTTAAACCAGAGTGG	2-16-2	CTTTAAACCAGAGTGG	661_1	33,18	EX-EX	661
680	TATCAATATCTTCTCACT	1-2-3-6-1-2-3	TATCAATATCTTCTCACT	680_3	20,86	5782	662	GCCTTTAAACCAGAGTGG	3-4-3	GCCTTTAAACCAGAGTGG	662_1	21,00	EX-EX	662
680	TATCAATATCTTCTCACT	1-2-3-7-2-1-2	TATCAATATCTTCTCACT	680_4	20,99	5782	663	GCCTTTAAACCAGAGTGG	4-10-2	GCCTTTAAACCAGAGTGG	663_1	21,02	EX-EX	663
680	TATCAATATCTTCTCACT	2-1-1-10-4	TATCAATATCTTCTCACT	680_5	20,89	5782	664	GCCTTTAAACCAGAGTGG	1-12-4	GCCTTTAAACCAGAGTGG	664_1	22,34	EX-EX	664
681	TATCAATATCTTCTCACT	4-7-2-1-3	TATCAATATCTTCTCACT	681_1	21,30	5783	665	GCCTTTAAACCAGAGTGG	1-14-3	GCCTTTAAACCAGAGTGG	665_1	21,42	EX-EX	665
681	TATCAATATCTTCTCACT	1-2-2-6-2-1-3	TATCAATATCTTCTCACT	681_2	19,73	5783	666	GCCTTTAAACCAGAGTGG	1-16-2	GCCTTTAAACCAGAGTGG	666_1	32,94	EX-EX	666
681	TATCAATATCTTCTCACT	2-1-1-3-5	TATCAATATCTTCTCACT	681_3	20,26	5783	667	GCCTTTAAACCAGAGTGG	1-18-3	GCCTTTAAACCAGAGTGG	667_1	25,01	EX-EX	667
681	TATCAATATCTTCTCACT	1-1-3-7-5	TATCAATATCTTCTCACT	681_4	21,74	5783	668	TCAGCTTTTAAACCAGAGT	2-13-3	TCAGCTTTTAAACCAGAGT	668_1	22,16	EX-EX	668
681	TATCAATATCTTCTCACT	5-9-3	TATCAATATCTTCTCACT	681_5	20,83	5783	669	TCAGCTTTTAAACCAGAGT	2-14-3	TCAGCTTTTAAACCAGAGT	669_1	23,15	EX-EX	669
682	TATCAATATCTTCTCACT	1-1-1-1-2-6-2-2-2	TATCAATATCTTCTCACT	682_1	19,32	5783	670	TCAGCTTTTAAACCAGAGT	2-16-2	TCAGCTTTTAAACCAGAGT	670_1	23,41	EX-EX	670
682	TATCAATATCTTCTCACT	1-3-1-9-6	TATCAATATCTTCTCACT	682_2	19,71	5783	671	TCAGCTTTTAAACCAGAGT	2-14-3	TCAGCTTTTAAACCAGAGT	671_1	22,72	EX-EX	671
682	TATCAATATCTTCTCACT	3-10-1-1-3	TATCAATATCTTCTCACT	682_3	19,33	5783	672	TTCAGCTTTTAAACCAGAGT	2-15-3	TTCAGCTTTTAAACCAGAGT	672_1	23,89	EX-EX	672
682	TATCAATATCTTCTCACT	2-1-2-8-1-1-3	TATCAATATCTTCTCACT	682_4	20,20	5783	673	TTCAGCTTTTAAACCAGAGT	1-11-4	TTCAGCTTTTAAACCAGAGT	673_1	23,96	EX-EX	673
682	TATCAATATCTTCTCACT	1-2-3-9-3	TATCAATATCTTCTCACT	682_5	19,47	5783	674	TTTTAAACCAGAGTGG	3-11-3	TTTTAAACCAGAGTGG	674_1	20,81	EX-EX	674
683	TATCAATATCTTCTCACT	1-1-1-1-4-8-1-1-1-2	TATCAATATCTTCTCACT	683_1	19,45	5782	675	TTTTAAACCAGAGTGG	4-11-3	TTTTAAACCAGAGTGG	675_1	22,30	EX-EX	675
683	TATCAATATCTTCTCACT	1-3-1-8-4-1-1-2	TATCAATATCTTCTCACT	683_2	19,35	5782	676	TTTTAAACCAGAGTGG		TTTTAAACCAGAGTGG	676_1	23,21	EX-EX	676

SEQ ID NO	Secuencia	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Inicio ID NO 1	SEQ ID NO 1
688	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-3-1-9-1-1-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	688_3	23.41	6113	6113
689	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-4-2-7-1-2-3	AlaCChlctbaaCcCCTT	689_3	23.98	6113	6113
690	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-1-1-1-1-10-1-1-3	AlaCChlctbaaCcCCTT	690_4	23.83	6113	6113
691	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-2-1-12-1-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	691_5	22.52	6113	6113
692	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-3-2-6-2-2-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	692_1	22.61	6115	6115
693	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-1-1-1-2-8-1-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	693_2	22.85	6115	6115
694	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-2-1-10-1-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	694_3	21.36	6115	6115
695	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-2-3-10-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	695_4	24.26	6115	6115
696	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-3-1-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	696_5	20.81	6115	6115
697	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	2-2-1-10-1-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	697_1	23.80	6115	6115
698	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-4-1-9-1-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	698_2	22.87	6115	6115
699	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	2-3-1-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	699_3	22.92	6115	6115
700	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-3-1-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	700_4	21.48	6115	6115
701	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-4-1-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	701_5	21.79	6115	6115
702	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	4-7-2-2-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	702_1	16.46	6118	6118
703	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	3-8-1-1-4	AlaCChlctbaaCcCCTT	703_2	18.07	6118	6118
704	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	2-10-1-1-1-2-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	704_3	21.94	6116	6116
705	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-1-1-9-1-4-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	705_2	20.86	6116	6116
706	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-4-1-7-1-3-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	706_3	21.79	6116	6116
707	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-3-2-8-2-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	707_4	22.39	6116	6116
708	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-1-1-2-1-9-1-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	708_5	21.56	6116	6116
709	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	2-3-1-6-1-3-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	709_1	19.80	6117	6117
710	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-1-1-1-2-6-1-3-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	710_2	19.25	6117	6117
711	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-3-2-7-2-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	711_3	20.74	6117	6117
SEQ ID NO	Secuencia	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Inicio ID NO 1	SEQ ID NO 1
683	TTATCAATATCTTCTCACT	1-1-1-1-1-9-1-2-3	TATCAATATCTTCTCACT	683_3	19.03	5782	5782
684	TTATCAATATCTTCTCACT	1-1-1-2-1-1-1-1-2	TATCAATATCTTCTCACT	684_4	18.18	5782	5782
685	TTATCAATATCTTCTCACT	1-1-1-2-1-9-4	TATCAATATCTTCTCACT	685_5	19.84	5782	5782
686	ACCTTTCTTTAAACCGTTT	2-1-1-8-2-1-3	AlaCChlctbaaCcCCTT	686_1	22.24	6113	6113
687	ACCTTTCTTTAAACCGTTT	2-10-1-1-1-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	687_2	22.31	6113	6113
688	ACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-1-1-3-1-1-1-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	688_3	22.01	6113	6113
689	ACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-1-1-1-1-9-1-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	689_4	21.53	6113	6113
690	ACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-1-1-1-1-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	690_5	21.23	6113	6113
691	ACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-2-1-1-1-1-1-1-2	TATCAATATCTTCTCACT	691_1	22.46	6113	6113
692	ACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-2-1-1-1-1-1-1-2	TATCAATATCTTCTCACT	692_2	22.32	6113	6113
693	ACCTTTCTTTAAACCGTTT	2-1-1-10-1-1-3	TATCAATATCTTCTCACT	693_3	24.28	6113	6113
694	ACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-1-1-12-1-1-2	TATCAATATCTTCTCACT	694_4	22.13	6113	6113
695	ACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-2-1-1-1-1-1-1-2	TATCAATATCTTCTCACT	695_5	22.23	6113	6113
696	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-2-1-7-1-1-1-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	696_1	20.53	6116	6116
697	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-3-1-8-1-3-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	697_2	20.21	6116	6116
698	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	2-2-1-7-2-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	698_3	21.89	6116	6116
699	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-1-1-1-1-8-1-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	699_4	20.10	6116	6116
700	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-2-1-10-3	AlaCChlctbaaCcCCTT	700_5	21.76	6116	6116
701	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-3-2-8-1-2-1	AlaCChlctbaaCcCCTT	701_1	26.10	6114	6114
702	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-1-1-1-1-8-1-1-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	702_2	22.23	6114	6114
703	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-2-1-9-1-1-1-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	703_3	21.93	6114	6114
704	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-2-1-1-9-2-1	AlaCChlctbaaCcCCTT	704_4	24.41	6114	6114
705	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-3-1-1-1-3	AlaCChlctbaaCcCCTT	705_5	22.51	6114	6114
706	ATACCTTTCTTTAAACCGTTT	1-3-1-9-1-1-1-1-2	AlaCChlctbaaCcCCTT	706_1	22.83	6113	6113

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	AG°	Inicio SEQ ID NO 1
698	TTATACACCATCATTAAT	3-8-1-1-4	TTATACACCATCATTAAT	698_3	19,15	11506
698	TTATACACCATCATTAAT	2-1-2-7-5	TTATACACCATCATTAAT	698_4	20,61	11506
698	TTATACACCATCATTAAT	5-9-3	TTATACACCATCATTAAT	698_5	20,74	11506
698	TTATACACCATCATTAAT	3-2-1-6-2-2-2	TTATACACCATCATTAAT	698_1	19,28	11505
698	TTATACACCATCATTAAT	1-2-3-9-1-1-4	TTATACACCATCATTAAT	698_2	20,93	11505
698	TTATACACCATCATTAAT	4-1-1-7-2-1-2	TTATACACCATCATTAAT	698_3	21,44	11505
698	TTATACACCATCATTAAT	2-1-2-8-1-1-3	TTATACACCATCATTAAT	698_4	19,71	11505
698	TTATACACCATCATTAAT	3-2-1-8-4	TTATACACCATCATTAAT	698_5	20,75	11505
700	TTATACACCATCATTAAT	2-1-2-7-3-1-2	TTATACACCATCATTAAT	700_1	20,67	11506
700	TTATACACCATCATTAAT	3-1-1-7-2-1-3	TTATACACCATCATTAAT	700_2	21,92	11506
700	TTATACACCATCATTAAT	1-3-2-8-2-1-3	TTATACACCATCATTAAT	700_3	20,70	11506
700	TTATACACCATCATTAAT	1-1-3-3-1-1-3	TTATACACCATCATTAAT	700_4	20,65	11506
700	TTATACACCATCATTAAT	3-1-1-9-4	TTATACACCATCATTAAT	700_5	20,34	11506
701	TTATACACCATCATTAAT	4-8-1-1-2-1-2	TTATACACCATCATTAAT	701_1	21,57	11505
701	TTATACACCATCATTAAT	2-2-1-7-1-2-4	TTATACACCATCATTAAT	701_2	21,05	11505
701	TTATACACCATCATTAAT	1-1-1-1-1-1-3-2	TTATACACCATCATTAAT	701_3	19,83	11505
701	TTATACACCATCATTAAT	2-2-2-7-2-2-2	TTATACACCATCATTAAT	701_4	20,24	11505
701	TTATACACCATCATTAAT	1-1-3-13-1-1-2	TTATACACCATCATTAAT	701_5	20,20	11505
702	ATTATACACCATCATTAAT	1-1-1-2-1-7-3	ATTATACACCATCATTAAT	702_1	20,07	11508
702	ATTATACACCATCATTAAT	1-1-2-1-1-7-2	ATTATACACCATCATTAAT	702_2	20,67	11508
702	ATTATACACCATCATTAAT	2-1-2-8-1-1-1	ATTATACACCATCATTAAT	702_3	19,74	11508
702	ATTATACACCATCATTAAT	2-3-1-7-1-2-3	ATTATACACCATCATTAAT	702_4	20,07	11508
702	ATTATACACCATCATTAAT	1-1-1-1-1-1-10-1	ATTATACACCATCATTAAT	702_5	19,64	11508
703	ATTATACACCATCATTAAT	1-4-1-7-1-2-4	ATTATACACCATCATTAAT	703_1	21,05	11505

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	AG°	Inicio SEQ ID NO 1
693	TTATACCATTTCTTTAAAC	1-1-1-2-1-7-1-2	TTATACCATTTCTTTAAAC	693_4	19,58	8117
693	TTATACCATTTCTTTAAAC	1-2-1-1-1-3-4	TTATACCATTTCTTTAAAC	693_5	20,75	8117
694	TTATACCATTTCTTTAAAC	2-1-1-8-2-3-2	TTATACCATTTCTTTAAAC	694_1	20,72	8117
694	TTATACCATTTCTTTAAAC	1-4-1-8-1-2-4	TTATACCATTTCTTTAAAC	694_2	20,33	8117
694	TTATACCATTTCTTTAAAC	2-1-1-1-1-1-2	TTATACCATTTCTTTAAAC	694_3	19,72	8117
694	TTATACCATTTCTTTAAAC	1-1-2-9-1-3-2	TTATACCATTTCTTTAAAC	694_4	20,65	8117
694	TTATACCATTTCTTTAAAC	1-2-2-7-1-3-2	TTATACCATTTCTTTAAAC	694_5	20,28	8117
695	TTATACCATTTCTTTAAAC	3-3-3-1-2	TTATACCATTTCTTTAAAC	695_1	19,74	8118
695	TTATACCATTTCTTTAAAC	5-2-2-2-7	TTATACCATTTCTTTAAAC	695_2	20,31	8118
695	TTATACCATTTCTTTAAAC	1-1-1-7-2-2-2	TTATACCATTTCTTTAAAC	695_3	19,88	8118
695	TTATACCATTTCTTTAAAC	3-4-1-1-1	TTATACCATTTCTTTAAAC	695_4	19,88	8118
695	TTATACCATTTCTTTAAAC	2-3-1-7-5	TTATACCATTTCTTTAAAC	695_5	18,02	8118
696	TTTATACCATTTCTTTAAAC	2-3-1-8-3-2-2	TTTATACCATTTCTTTAAAC	696_1	19,79	8119
696	TTTATACCATTTCTTTAAAC	1-1-1-8-2-1-1-1	TTTATACCATTTCTTTAAAC	696_2	19,57	8118
696	TTTATACCATTTCTTTAAAC	2-1-2-7-2-2-3	TTTATACCATTTCTTTAAAC	696_3	20,28	8119
696	TTTATACCATTTCTTTAAAC	3-3-1-1-5	TTTATACCATTTCTTTAAAC	696_4	20,62	8119
696	TTTATACCATTTCTTTAAAC	1-1-3-7-1-1-1-1	TTTATACCATTTCTTTAAAC	696_5	19,58	8118
697	TGTACTTTCTTTAAAC	2-8-1-3-2	TGTACTTTCTTTAAAC	697_1	20,68	11482
697	TGTACTTTCTTTAAAC	1-2-1-7-1-3-2	TGTACTTTCTTTAAAC	697_2	19,68	11482
697	TGTACTTTCTTTAAAC	1-3-1-6-1-3-2	TGTACTTTCTTTAAAC	697_3	20,45	11482
697	TGTACTTTCTTTAAAC	2-2-1-8-1-1-2	TGTACTTTCTTTAAAC	697_4	21,56	11482
697	TGTACTTTCTTTAAAC	1-3-1-9-3	TGTACTTTCTTTAAAC	697_5	22,64	11482
698	TTATACCATCATTAAT	4-7-3-1-2	TTATACCATCATTAAT	698_1	21,13	11508
698	TTATACCATCATTAAT	4-7-2-1-3	TTATACCATCATTAAT	698_2	21,64	11508

SEQ ID NO	Modulo	Diseño	Compuete	CMP ID NO	AG°	Inicio SEQ ID NO 1
703	ATTATTATACACCATTA	2-1-1-2-1-7-2-2	ATTATTATACACCATTA	703_2	20.92	1505
703	ATTATTATACACCATTA	1-1-1-2-1-8-1-1-1-2	ATTATTATACACCATTA	703_3	18.90	1505
703	ATTATTATACACCATTA	1-2-3-8-1-1-1-2	ATTATTATACACCATTA	703_4	21.17	1505
703	ATTATTATACACCATTA	3-1-1-8-1-2-3	ATTATTATACACCATTA	703_5	19.97	1505
704	TATTATTATACACCATTA	1-2-3-8-2-3-2	TATTATTATACACCATTA	704_1	20.37	1507
704	TATTATTATACACCATTA	4-8-1-1-2-1-2	TATTATTATACACCATTA	704_2	21.70	1507
704	TATTATTATACACCATTA	1-1-1-1-1-7-1-1-1-3	TATTATTATACACCATTA	704_3	19.16	1507
704	TATTATTATACACCATTA	2-2-1-8-2-2-2	TATTATTATACACCATTA	704_4	19.98	1507
704	TATTATTATACACCATTA	2-2-1-1-1-4	TATTATTATACACCATTA	704_5	19.98	1507
705	TATTATTATACACCATTA	2-2-1-1-1-7-2-2	TATTATTATACACCATTA	705_1	21.48	1506
705	TATTATTATACACCATTA	2-1-1-1-1-4	TATTATTATACACCATTA	705_2	21.44	1506
705	TATTATTATACACCATTA	1-1-1-1-1-2-1-1-1-2	TATTATTATACACCATTA	705_3	19.27	1506
705	TATTATTATACACCATTA	2-1-2-8-1-1-2	TATTATTATACACCATTA	705_4	19.97	1506
705	TATTATTATACACCATTA	1-2-3-8-1-1-3	TATTATTATACACCATTA	705_5	21.11	1506
706	TATTATTATACACCATTA	2-1-1-7-1-1-1-1-3	TATTATTATACACCATTA	706_1	20.84	1507
706	TATTATTATACACCATTA	1-1-2-1-1-7-1-2-4	TATTATTATACACCATTA	706_2	20.84	1507
706	TATTATTATACACCATTA	1-1-1-2-1-8-2-2	TATTATTATACACCATTA	706_3	18.62	1507
706	TATTATTATACACCATTA	1-2-3-8-1-1-1-1-2	TATTATTATACACCATTA	706_4	19.96	1507
706	TATTATTATACACCATTA	3-1-1-1-1-1-1-2	TATTATTATACACCATTA	706_5	19.63	1507
707	ATTATTATACACCATTA	2-2-2-8-3-2-2	ATTATTATACACCATTA	707_1	22.41	1508
707	ATTATTATACACCATTA	2-1-1-8-1-2-4	ATTATTATACACCATTA	707_2	21.02	1508
707	ATTATTATACACCATTA	1-1-1-1-1-8-3-1-2	ATTATTATACACCATTA	707_3	20.01	1508
707	ATTATTATACACCATTA	1-1-2-1-1-7-1-2-3	ATTATTATACACCATTA	707_4	20.30	1508
707	ATTATTATACACCATTA	2-1-2-8-1-1-3	ATTATTATACACCATTA	707_5	20.20	1508

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Inicio SEQ ID NO 1
717	GTAAATTAATTATACACC	2-1-3-7-1-1-4	GTAAATTAATTATACACC	717_1	21.41	1514
717	GTAAATTAATTATACACC	4-1-1-8-5	GTAAATTAATTATACACC	717_5	21.46	1514
718	GTAAATTAATTATACACC	4-1-1-7-5	GTAAATTAATTATACACC	718_1	18.17	1515
718	GTAAATTAATTATACACC	3-1-2-7-5	GTAAATTAATTATACACC	718_2	18.17	1515
718	GAGTATTAATGCTCCA	3-10-3	GAGTATTAATGCTCCA	719_1	22.56	1518
719	GAGTATTAATGCTCCA	2-1-1-8-3	GAGTATTAATGCTCCA	719_2	22.24	1518
718	GAGTATTAATGCTCCA	2-11-3	GAGTATTAATGCTCCA	719_3	21.15	1518
719	GAGTATTAATGCTCCA	1-1-3-8-3	GAGTATTAATGCTCCA	719_4	22.93	1518
719	GAGTATTAATGCTCCA	5-8-2	GAGTATTAATGCTCCA	719_5	20.29	1518
720	CTTTTCTATAATGCTCAC	2-2-1-8-3-1-2	CTTTTCTATAATGCTCAC	720_1	19.84	30553
720	CTTTTCTATAATGCTCAC	3-8-2-1-3	CTTTTCTATAATGCTCAC	720_2	19.80	30553
720	CTTTTCTATAATGCTCAC	1-1-3-6-1-1-4	CTTTTCTATAATGCTCAC	720_3	19.40	30553
720	CTTTTCTATAATGCTCAC	4-8-6	CTTTTCTATAATGCTCAC	720_4	21.37	30553
720	CTTTTCTATAATGCTCAC	1-3-1-7-5	CTTTTCTATAATGCTCAC	720_5	18.92	30553
721	CTTTTCTATAATGCTCAC	2-3-1-8-1-1-1-1-2	CTTTTCTATAATGCTCAC	721_1	20.17	30552
721	CTTTTCTATAATGCTCAC	1-1-1-1-2-6-1-2-3	CTTTTCTATAATGCTCAC	721_2	20.15	30552
721	CTTTTCTATAATGCTCAC	1-2-1-1-1-7-2-1-2	CTTTTCTATAATGCTCAC	721_3	19.50	30552
721	CTTTTCTATAATGCTCAC	1-1-3-8-1-1-3	CTTTTCTATAATGCTCAC	721_4	19.49	30552
721	CTTTTCTATAATGCTCAC	3-2-1-8-4	CTTTTCTATAATGCTCAC	721_5	21.97	30552
722	TCCTTTCTATAATGCTCAC	1-1-3-7-1-1-1-1-3	TCCTTTCTATAATGCTCAC	722_1	21.04	30552
722	TCCTTTCTATAATGCTCAC	1-4-1-6-1-2-1-1-2	TCCTTTCTATAATGCTCAC	722_2	18.81	30552
722	TCCTTTCTATAATGCTCAC	2-2-1-8-1-2-3	TCCTTTCTATAATGCTCAC	722_3	20.69	30552
722	TCCTTTCTATAATGCTCAC	2-1-1-9-1-3-2	TCCTTTCTATAATGCTCAC	722_4	20.13	30552
722	TCCTTTCTATAATGCTCAC	2-13-1-1-2	TCCTTTCTATAATGCTCAC	722_5	19.52	30552
SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Inicio SEQ ID NO 1
712	AAATTAATTATACACCATCA	3-1-1-8-1-2-3	AAATTAATTATACACCATCA	712_5	19.50	1510
713	AAATTAATTATACACCATC	3-2-1-6-3-1-3	AAATTAATTATACACCATC	713_1	19.21	1511
713	AAATTAATTATACACCATC	1-2-3-8-3-2-2	AAATTAATTATACACCATC	713_2	20.01	1511
713	AAATTAATTATACACCATC	1-1-3-7-2-1-4	AAATTAATTATACACCATC	713_3	21.88	1511
713	AAATTAATTATACACCATC	2-1-2-7-1-1-2-1-2	AAATTAATTATACACCATC	713_4	19.53	1511
713	AAATTAATTATACACCATC	1-1-2-1-1-8-5	AAATTAATTATACACCATC	713_5	20.67	1511
714	AAATTAATTATACACCAT	1-1-4-6-2-1-3	AAATTAATTATACACCAT	714_1	20.11	1512
714	AAATTAATTATACACCAT	2-2-1-6-1-1-4	AAATTAATTATACACCAT	714_2	19.59	1512
714	AAATTAATTATACACCAT	1-1-3-7-1-1-4	AAATTAATTATACACCAT	714_3	20.30	1512
714	AAATTAATTATACACCAT	4-8-5	AAATTAATTATACACCAT	714_4	19.38	1512
714	AAATTAATTATACACCAT	3-1-2-7-5	AAATTAATTATACACCAT	714_5	19.98	1512
715	AAATTAATTATACACCAT	2-1-2-7-3-1-3	AAATTAATTATACACCAT	715_1	19.29	1512
715	AAATTAATTATACACCAT	1-3-2-6-2-1-4	AAATTAATTATACACCAT	715_2	19.98	1512
715	AAATTAATTATACACCAT	1-2-1-8-1-1-5	AAATTAATTATACACCAT	715_3	18.27	1512
715	AAATTAATTATACACCAT	1-1-4-7-1-1-4	AAATTAATTATACACCAT	715_4	20.75	1512
715	AAATTAATTATACACCAT	2-1-2-8-5	AAATTAATTATACACCAT	715_5	19.38	1512
716	TAAATTAATTATACACC	2-1-3-8-3-1-2	TAAATTAATTATACACC	716_1	18.88	1514
716	TAAATTAATTATACACC	3-1-2-7-5	TAAATTAATTATACACC	716_2	18.95	1514
716	TAAATTAATTATACACC	1-1-4-7-5	TAAATTAATTATACACC	716_3	18.93	1514
716	TAAATTAATTATACACC	3-1-2-8-4	TAAATTAATTATACACC	716_4	18.39	1514
716	TAAATTAATTATACACC	2-1-3-8-4	TAAATTAATTATACACC	716_5	18.35	1514
717	GTAATTAATTATACACC	2-1-3-8-4-1-2	GTAATTAATTATACACC	717_1	21.68	1514
717	GTAATTAATTATACACC	3-2-1-8-2-2-3	GTAATTAATTATACACC	717_2	20.30	1514
717	GTAATTAATTATACACC	3-1-2-7-2-1-3	GTAATTAATTATACACC	717_3	20.98	1514

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	AG*	Inicio ID NO 1	SEQ ID NO 1
727	CATCTTTTCATATAATCTCAC	2-1-1-2-1-10-3	CaCCTTtataaATCtCAC	727_5	21.92	30553	30553
729	CATCTTTTCATATAATCTCA	1-3-1-7-2-1-1-2	CaCtTtataaAATCtCA	729_1	19.26	30554	30554
728	CATCTTTTCATATAATCTCA	2-3-1-5-2-2-3	CaCtTtataaAATCtCA	728_2	20.74	30553	30553
726	CATCTTTTCATATAATCTCA	1-2-1-8-1-2-1-1-2	CaCtTtataaAATCtCA	726_3	19.21	30554	30554
729	CATCTTTTCATATAATCTCA	2-1-1-1-1-3-1-1-2	CaCtTtataaAATCtCA	729_4	20.86	30554	30554
728	CATCTTTTCATATAATCTCA	1-1-2-13-2	CaCtTtataaAATCtCA	728_5	19.23	30554	30554
726	TCATCTTTTCATATAATCTCA	1-1-1-2-1-7-2	TcAaCtTtataaAATCtCA	726_1	20.65	30554	30554
728	TCATCTTTTCATATAATCTCA	2-4-1-6-2-3-2	TcAaCtTtataaAATCtCA	728_2	20.57	30554	30554
729	TCATCTTTTCATATAATCTCA	2-2-1-8-1-2-1-1-2	TcAaCtTtataaAATCtCA	729_3	21.70	30554	30554
728	TCATCTTTTCATATAATCTCA	3-13-1-1-2	TcAaCtTtataaAATCtCA	728_4	27.67	30554	30554
728	TCATCTTTTCATATAATCTCA	3-1-1-13-1	TcAaCtTtataaAATCtCA	728_5	22.07	30554	30554
726	TCATCTTTTCATATAATCTCA	3-2-1-7-2-2-2	TcAaCtTtataaAATCtCA	726_1	20.16	30555	30555
730	TCATCTTTTCATATAATCTCA	1-1-1-8-1-3-2	TcAaCtTtataaAATCtCA	730_2	26.09	30555	30555
730	TCATCTTTTCATATAATCTCA	2-2-1-9-1-2-2	TcAaCtTtataaAATCtCA	730_3	18.83	30555	30555
728	TCATCTTTTCATATAATCTCA	3-13-3	TcAaCtTtataaAATCtCA	728_4	20.66	30555	30555
730	TCATCTTTTCATATAATCTCA	2-2-2-10-3	TcAaCtTtataaAATCtCA	730_5	21.35	30555	30555
731	GTCACTTTTCATATAATCTCA	1-1-1-2-1-6-3-1-2	GTCACTTtataaAATCtCA	731_1	19.76	30557	30557
731	GTCACTTTTCATATAATCTCA	1-1-1-1-2-5-1-2-3	GTCACTTtataaAATCtCA	731_2	19.19	30557	30557
731	GTCACTTTTCATATAATCTCA	4-9-1-2-2	GTCACTTtataaAATCtCA	731_3	26.42	30557	30557
731	GTCACTTTTCATATAATCTCA	3-2-1-8-4	GTCACTTtataaAATCtCA	731_4	20.51	30557	30557
731	GTCACTTTTCATATAATCTCA	1-1-4-10-2	GTCACTTtataaAATCtCA	731_5	20.25	30557	30557
732	TGTCATCTTTTCATATAATCTCA	2-1-1-8-2-1-3	TGTCATCTTtataaAATCtCA	732_1	19.36	30558	30558
732	TGTCATCTTTTCATATAATCTCA	2-1-2-7-2-2-2	TGTCATCTTtataaAATCtCA	732_2	20.51	30558	30558
732	TGTCATCTTTTCATATAATCTCA	1-1-3-7-1-3-2	TGTCATCTTtataaAATCtCA	732_3	19.51	30558	30558
723	TCCTTTTCATATAATCTCAC	2-1-1-8-2-2-2	TcCtTtataaATCtCAC	723_1	19.51	30553	30553
723	TCCTTTTCATATAATCTCAC	3-10-1-1-3	TcCtTtataaATCtCAC	723_2	20.36	30553	30553
723	TCCTTTTCATATAATCTCAC	1-2-3-7-1-1-3	TcCtTtataaATCtCAC	723_3	19.57	30553	30553
723	TCCTTTTCATATAATCTCAC	2-2-2-9-4	TcCtTtataaATCtCAC	723_4	20.67	30553	30553
723	TCCTTTTCATATAATCTCAC	1-1-4-8-4	TcCtTtataaATCtCAC	723_5	20.82	30553	30553
724	ATCTTTTCATATAATCTCAC	1-1-1-1-1-8-1-1-1-2	AcCtTtataaATCtCAC	724_1	20.89	30552	30552
724	ATCTTTTCATATAATCTCAC	1-1-1-1-1-2-3	AcCtTtataaATCtCAC	724_2	20.51	30552	30552
724	ATCTTTTCATATAATCTCAC	1-2-1-1-1-8-1-2-3	AcCtTtataaATCtCAC	724_3	20.36	30552	30552
724	ATCTTTTCATATAATCTCAC	1-3-2-8-1-3-2	AcCtTtataaATCtCAC	724_4	20.10	30552	30552
724	ATCTTTTCATATAATCTCAC	1-1-2-1-1-10-1-1-2	AcCtTtataaATCtCAC	724_5	19.98	30552	30552
725	ATCTTTTCATATAATCTCAC	1-1-1-8-1-1-1-1-3	AcCtTtataaATCtCAC	725_1	19.62	30553	30553
725	ATCTTTTCATATAATCTCAC	1-2-2-7-1-1-1-1-3	AcCtTtataaATCtCAC	725_2	19.97	30553	30553
725	ATCTTTTCATATAATCTCAC	1-1-2-1-1-7-2-2-2	AcCtTtataaATCtCAC	725_3	19.83	30553	30553
725	ATCTTTTCATATAATCTCAC	1-2-1-1-1-9-4	AcCtTtataaATCtCAC	725_4	19.36	30553	30553
725	ATCTTTTCATATAATCTCAC	3-13-3	AcCtTtataaATCtCAC	725_5	20.26	30553	30553
726	ATCTTTTCATATAATCTCA	1-1-2-8-1-1-1-1-2	AcCtTtataaATCtCA	726_1	19.77	30554	30554
726	ATCTTTTCATATAATCTCA	3-1-1-7-1-2-3	AcCtTtataaATCtCA	726_2	20.03	30554	30554
726	ATCTTTTCATATAATCTCA	3-10-2-1-2	AcCtTtataaATCtCA	726_3	20.31	30554	30554
726	ATCTTTTCATATAATCTCA	1-1-1-1-2-7-2-1-2	AcCtTtataaATCtCA	726_4	19.49	30554	30554
726	ATCTTTTCATATAATCTCA	1-1-3-9-4	AcCtTtataaATCtCA	726_5	21.14	30554	30554
727	CACTTTTCATATAATCTCAC	2-11-1-1-1-2-2	CaCtTtataaATCtCAC	727_1	19.86	30553	30553
727	CACTTTTCATATAATCTCAC	1-1-2-3-1-1-1-1-1	CaCtTtataaATCtCAC	727_2	20.49	30553	30553
727	CACTTTTCATATAATCTCAC	1-3-1-1-1-8-1-1-3	CaCtTtataaATCtCAC	727_3	20.97	30553	30553
727	CACTTTTCATATAATCTCAC	1-2-1-1-1-9-1-2-2	CaCtTtataaATCtCAC	727_4	19.95	30553	30553

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	AD° ID NO 1	Inicio SEQ ID NO 1	SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	AD° ID NO 1	Inicio SEQ ID NO 1
737	ACACTTAATTATACCTTC	2-1-2-7-1-1-1-1-2	ACaCTTaattaaGCTTC	737_3	20.12	30685	732	TGTCATCTTTTCTATAAT	4-10-4	TGTCaattctaaTAAT	732_4	21.42	30663
737	ACACTTAATTATACCTTC	3-2-1-8-4	ACaCTTaattaaGCTTC	737_4	21.83	30685	732	TGTCATCTTTTCTATAAT	2-2-1-9-4	TGTCaattctaaTAAT	732_5	19.57	30658
737	ACACTTAATTATACCTTC	1-1-2-1-1-9-3	AcACTTaattaaGCTTC	737_5	19.40	30665	733	ACTTAATTATACCTTCCA	5-6-2-2-2	ACTTaattaaGCTTCCA	733_1	21.55	30664
738	ACACTTAATTATACCTTC	5-7-5	ACACTTaattaaGCTTC	738_1	20.47	30686	733	ACTTAATTATACCTTCCA	3-1-2-9-1-2-3	ACTTaattaaGCTTCCA	733_2	21.02	30664
738	ACACTTAATTATACCTTC	3-1-1-7-5	ACACTTaattaaGCTTC	738_2	18.40	30666	733	ACTTAATTATACCTTCCA	1-1-2-2-7-5	ACTTaattaaGCTTCCA	733_3	20.65	30684
738	ACACTTAATTATACCTTC	2-1-2-7-5	ACaCTTaattaaGCTTC	738_3	18.61	30686	733	ACTTAATTATACCTTCCA	4-8-1-1-3	ACTTaattaaGCTTCCA	733_4	21.09	30664
738	ACACTTAATTATACCTTC	5-7-2-1-2	ACACTTaattaaGCTTC	738_4	18.77	30686	733	ACTTAATTATACCTTCCA	1-1-1-1-1-4-4	ACTTaattaaGCTTCCA	733_5	18.37	30664
738	ACACTTAATTATACCTTC	5-7-1-1-3	ACACTTaattaaGCTTC	738_5	18.40	30666	734	CACCTTAATTATACCTTCC	2-1-2-8-2-2-2	CACCTTaattaaGCTTCC	734_1	20.19	30685
738	ACACTTAATTATACCTTC	8-6-4	ACACTTaattaaGCTTC	738_6	19.88	30686	734	CACCTTAATTATACCTTCC	5-6-1-2-3	CACCTTaattaaGCTTCC	734_2	21.78	30665
738	TACACTTAATTATACCTTC	3-2-1-7-2-2-2	TACaCTTaattaaGCTTC	738_1	21.77	30685	734	CACCTTAATTATACCTTCC	1-1-1-1-1-7-2-1-2	CACCTTaattaaGCTTCC	734_3	19.09	30665
739	TACACTTAATTATACCTTC	1-4-1-7-1-1-4	TaacaCTTaattaaGCTTC	738_2	19.87	30685	734	CACCTTAATTATACCTTCC	1-1-3-7-1-1-3	CACCTTaattaaGCTTCC	734_4	20.59	30665
739	TACACTTAATTATACCTTC	1-2-3-6-1-2-2	TaacaCTTaattaaGCTTC	738_3	20.88	30685	734	CACCTTAATTATACCTTCC	3-1-2-9-4	CACCTTaattaaGCTTCC	734_5	20.52	30665
739	TACACTTAATTATACCTTC	4-11-4	TACaCTTaattaaGCTTC	738_4	21.04	30685	735	CACCTTAATTATACCTTCCA	2-2-1-7-2-1-5	CACCTTaattaaGCTTCCA	735_1	22.16	30684
739	TACACTTAATTATACCTTC	2-1-1-1-1-10-3	TaacaCTTaattaaGCTTC	738_5	20.93	30685	735	CACCTTAATTATACCTTCCA	2-1-1-1-1-6-1-3-2	CACCTTaattaaGCTTCCA	735_2	19.31	30664
740	TACACTTAATTATACCTTC	4-1-1-7-5	TACaCTTaattaaGCTTC	740_1	20.83	30686	735	CACCTTAATTATACCTTCCA	1-1-2-9-1-1-3	CACCTTaattaaGCTTCCA	735_3	22.43	30684
740	TACACTTAATTATACCTTC	3-1-2-7-5	TACaCTTaattaaGCTTC	740_2	20.74	30686	735	CACCTTAATTATACCTTCCA	1-1-1-2-1-2-1-2-2	CACCTTaattaaGCTTCCA	735_4	19.51	30684
740	TACACTTAATTATACCTTC	2-1-3-7-5	TACaCTTaattaaGCTTC	740_3	20.21	30686	735	CACCTTAATTATACCTTCCA	2-2-1-9-4	CACCTTaattaaGCTTCCA	735_5	21.78	30664
740	TACACTTAATTATACCTTC	3-1-2-8-4	TACaCTTaattaaGCTTC	740_4	20.14	30686	736	ACACTTAATTATACCTTCCA	1-1-2-1-1-6-2-3-2	ACaCTTaattaaGCTTCCA	736_1	20.93	30684
740	TACACTTAATTATACCTTC	1-1-4-8-4	TaCaCTTaattaaGCTTC	740_5	20.48	30686	736	ACACTTAATTATACCTTCCA	2-2-1-7-1-1-1-2-2	ACaCTTaattaaGCTTCCA	736_2	19.38	30664
741	TTACACTTAATTATACCTTC	2-1-2-7-4-1-2	TTaCaCTTaattaaGCTTC	741_1	21.41	30686	736	ACACTTAATTATACCTTCCA	1-1-1-1-1-4-8-1-2-3	ACaCTTaattaaGCTTCCA	736_3	21.10	30664
741	TTACACTTAATTATACCTTC	5-7-3-1-3	TTACACTTaattaaGCTTC	741_2	22.67	30686	736	ACACTTAATTATACCTTCCA	1-1-1-2-1-9-4	ACaCTTaattaaGCTTCCA	736_4	21.31	30664
741	TTACACTTAATTATACCTTC	4-1-1-6-2-1-4	TTACaCTTaattaaGCTTC	741_3	22.54	30686	736	ACACTTAATTATACCTTCCA	2-2-2-11-2	ACaCTTaattaaGCTTCCA	736_5	19.91	30664
741	TTACACTTAATTATACCTTC	2-1-2-7-2-1-4	TTaCaCTTaattaaGCTTC	741_4	21.46	30686	737	ACACTTAATTATACCTTCC	1-3-1-7-2-1-5	ACaCTTaattaaGCTTCC	737_1	19.24	30685
741	TTACACTTAATTATACCTTC	5-7-1-1-5	TTACACTTaattaaGCTTC	741_5	22.04	30686	737	ACACTTAATTATACCTTCC	1-1-1-1-2-6-2-2-2	ACaCTTaattaaGCTTCC	737_2	19.64	30665

SEQ ID NO	Motivo	Diseno	Compuesto	CMP ID NO	AG°	Inicio ID NO 1	SEQ ID NO 1
747	AATTACACTTAATTATAC	5-7-1-1-5	AATTACACTTAATTATAC	747_4	19,79	30659	
747	AATTACACTTAATTATAC	2-1-3-6-1-1-5	AATTACACTTAATTATAC	747_5	19,28	30659	
748	AATTACACTTAATTATAC	3-5-2-6-4-1-2	AATTACACTTAATTATAC	748_1	21,50	30658	
748	AATTACACTTAATTATAC	5-1-1-6-3-1-3	AATTACACTTAATTATAC	748_2	21,57	30658	
748	AATTACACTTAATTATAC	3-1-3-6-2-1-4	AATTACACTTAATTATAC	748_3	22,95	30658	
748	AATTACACTTAATTATAC	1-1-4-7-2-1-1-1	AATTACACTTAATTATAC	748_4	20,23	30658	
748	AATTACACTTAATTATAC	2-1-2-1-1-6-1-1	AATTACACTTAATTATAC	748_5	20,55	30658	
748	AATTACACTTAATTATAC	2-1-4-6-4-1-2	AATTACACTTAATTATAC	748_6	20,98	30658	
749	TAAATTACACTTAATTATAC	5-8-3-1-3	TAAATTACACTTAATTATAC	749_2	20,60	30659	
749	TAAATTACACTTAATTATAC	2-3-6-3-1-3	TAAATTACACTTAATTATAC	749_3	20,90	30659	
749	TAAATTACACTTAATTATAC	4-1-2-6-2-1-4	TAAATTACACTTAATTATAC	749_4	21,41	30659	
749	TAAATTACACTTAATTATAC	1-1-1-1-2-7-1-1-5	TAAATTACACTTAATTATAC	749_5	18,97	30659	
750	TAAATTACACTTAATTATAC	5-8-3	TAAATTACACTTAATTATAC	750_1	18,27	30671	
750	TAAATTACACTTAATTATAC	4-1-1-7-5	TAAATTACACTTAATTATAC	750_2	18,18	30671	
750	TAAATTACACTTAATTATAC	2-1-3-7-5	TAAATTACACTTAATTATAC	750_3	18,18	30671	
750	TAAATTACACTTAATTATAC	1-1-4-7-5	TAAATTACACTTAATTATAC	750_4	18,18	30671	
751	TAAATTACACTTAATTATAC	5-7-1-1-2	TAAATTACACTTAATTATAC	751_1	18,87	30670	
751	TAAATTACACTTAATTATAC	5-7-2-1-4	TAAATTACACTTAATTATAC	751_2	19,05	30670	
751	TAAATTACACTTAATTATAC	3-1-2-8-2-1-4	TAAATTACACTTAATTATAC	751_3	18,54	30670	
751	TAAATTACACTTAATTATAC	4-1-1-6-1-1-5	TAAATTACACTTAATTATAC	751_4	19,40	30670	
751	TAAATTACACTTAATTATAC	2-1-3-6-1-1-5	TAAATTACACTTAATTATAC	751_5	19,41	30670	
752	TAAATTACACTTAATTATAC	3-1-3-8-4-1-2	TAAATTACACTTAATTATAC	752_1	20,81	30670	
752	TAAATTACACTTAATTATAC	5-1-1-6-3-1-3	TAAATTACACTTAATTATAC	752_2	20,28	30670	
752	TAAATTACACTTAATTATAC	2-1-4-6-2-1-4	TAAATTACACTTAATTATAC	752_3	20,77	30670	
742	TTTACACTTAATTATAC	5-7-3-1-2	TTTACACTTAATTATAC	742_1	20,13	30667	
742	TTTACACTTAATTATAC	5-7-2-1-3	TTTACACTTAATTATAC	742_2	20,62	30667	
742	TTTACACTTAATTATAC	5-7-1-1-4	TTTACACTTAATTATAC	742_3	19,54	30667	
742	TTTACACTTAATTATAC	4-1-1-6-4-1-2	TTTACACTTAATTATAC	742_4	21,25	30667	
743	TTTACACTTAATTATAC	3-1-2-6-3-1-3	TTTACACTTAATTATAC	743_2	22,57	30667	
743	TTTACACTTAATTATAC	4-5-2-1-4	TTTACACTTAATTATAC	743_3	20,48	30667	
743	TTTACACTTAATTATAC	1-1-4-6-2-1-3	TTTACACTTAATTATAC	743_4	21,21	30667	
743	TTTACACTTAATTATAC	2-2-2-6-1-1-3	TTTACACTTAATTATAC	743_5	21,12	30667	
744	TTTACACTTAATTATAC	3-1-2-6-3-1-2	TTTACACTTAATTATAC	744_1	20,75	30668	
744	TTTACACTTAATTATAC	1-1-4-6-3-1-2	TTTACACTTAATTATAC	744_2	21,05	30668	
744	TTTACACTTAATTATAC	2-1-3-6-2-1-3	TTTACACTTAATTATAC	744_3	19,13	30668	
744	TTTACACTTAATTATAC	4-6-1-1-4	TTTACACTTAATTATAC	744_4	19,42	30668	
744	TTTACACTTAATTATAC	1-1-1-1-2-6-1-1-3	TTTACACTTAATTATAC	744_5	19,12	30668	
745	AATTACACTTAATTATAC	4-1-1-6-4-1-2	AATTACACTTAATTATAC	745_1	22,20	30668	
745	AATTACACTTAATTATAC	2-1-3-6-3-1-3	AATTACACTTAATTATAC	745_2	21,43	30668	
745	AATTACACTTAATTATAC	5-7-2-1-4	AATTACACTTAATTATAC	745_3	22,44	30668	
745	AATTACACTTAATTATAC	1-2-3-6-2-1-4	AATTACACTTAATTATAC	745_4	20,95	30668	
745	AATTACACTTAATTATAC	3-1-2-6-1-1-5	AATTACACTTAATTATAC	745_5	20,02	30668	
746	AATTACACTTAATTATAC	5-8-5	AATTACACTTAATTATAC	746_1	19,94	30669	
746	AATTACACTTAATTATAC	4-1-1-7-5	AATTACACTTAATTATAC	746_2	19,40	30669	
746	AATTACACTTAATTATAC	2-1-3-7-5	AATTACACTTAATTATAC	746_3	19,70	30669	
747	AATTACACTTAATTATAC	3-1-2-6-3-1-3	AATTACACTTAATTATAC	747_1	19,51	30669	
747	AATTACACTTAATTATAC	1-1-4-6-3-1-3	AATTACACTTAATTATAC	747_2	19,51	30669	
747	AATTACACTTAATTATAC	4-6-2-1-4	AATTACACTTAATTATAC	747_3	19,04	30669	

SEQ ID NO	Molno	Disafo	Complesio	OMP ID NO	AG*	Inoc ID NO 1
757	ATTAAATTACACTTAAT	2-1-3-7-2-1-3	ATTAAATTACACTTAAT	757_3	18.04	30673
757	ATTAAATTACACTTAAT	4-1-1-8-5	ATTAAATTACACTTAAT	757_4	16.34	30673
757	ATTAAATTACACTTAAT	2-1-3-8-5	ATTAAATTACACTTAAT	757_5	16.37	30673
758	TATTTAAATTACACTTAAT	3-1-2-6-4-1-2	TATTTAAATTACACTTAAT	758_1	20.18	30674
758	TATTTAAATTACACTTAAT	2-1-3-6-2-1-4	TATTTAAATTACACTTAAT	758_2	19.37	30674
758	TATTTAAATTACACTTAAT	1-1-4-6-2-1-4	TATTTAAATTACACTTAAT	758_3	16.19	30674
758	TATTTAAATTACACTTAAT	3-1-2-6-1-1-5	TATTTAAATTACACTTAAT	758_4	18.43	30674
758	TATTTAAATTACACTTAAT	2-1-3-6-1-1-5	TATTTAAATTACACTTAAT	758_5	19.05	30674
759	TATTTAAATTACACTTAAT	2-1-4-6-4-1-2	TATTTAAATTACACTTAAT	759_1	21.84	30675
759	TATTTAAATTACACTTAAT	5-1-1-6-3-1-3	TATTTAAATTACACTTAAT	759_2	21.92	30675
759	TATTTAAATTACACTTAAT	4-1-2-7-3-1-2	TATTTAAATTACACTTAAT	759_3	16.95	30675
759	TATTTAAATTACACTTAAT	3-1-3-7-2-1-3	TATTTAAATTACACTTAAT	759_4	20.25	30675
759	TATTTAAATTACACTTAAT	2-1-4-8-5	TATTTAAATTACACTTAAT	759_5	20.18	30675
760	CTATTTAAATTACACTTAAT	5-6-1-1-4	CTATTTAAATTACACTTAAT	760_1	16.07	30677
760	CTATTTAAATTACACTTAAT	5-7-5	CTATTTAAATTACACTTAAT	760_2	20.62	30677
760	CTATTTAAATTACACTTAAT	2-2-1-7-5	CTATTTAAATTACACTTAAT	760_3	18.68	30677
760	CTATTTAAATTACACTTAAT	5-7-2-1-2	CTATTTAAATTACACTTAAT	760_4	16.95	30677
760	CTATTTAAATTACACTTAAT	5-7-1-1-3	CTATTTAAATTACACTTAAT	760_5	19.01	30677
761	CTATTTAAATTACACTTAAT	2-1-3-6-4-1-2	CTATTTAAATTACACTTAAT	761_1	20.88	30675
761	CTATTTAAATTACACTTAAT	3-1-2-6-3-1-3	CTATTTAAATTACACTTAAT	761_2	21.73	30675
761	CTATTTAAATTACACTTAAT	4-1-1-8-2-1-4	CTATTTAAATTACACTTAAT	761_3	21.80	30675
761	CTATTTAAATTACACTTAAT	5-7-2-2-3	CTATTTAAATTACACTTAAT	761_4	20.86	30675
761	CTATTTAAATTACACTTAAT	2-1-5-6-1-1-5	CTATTTAAATTACACTTAAT	761_5	21.25	30675
762	CTATTTAAATTACACTTAAT	5-7-3-1-2	CTATTTAAATTACACTTAAT	762_1	21.80	30676
SEQ ID NO	Molno	Disafo	Complesio	OMP ID NO	AG*	Inoc ID NO 1
752	TTAAATTACACTTAATTAAT	3-2-2-6-1-1-5	TTAAATTACACTTAATTAAT	752_4	20.28	30670
752	TTAAATTACACTTAATTAAT	4-1-1-8-1-1-4	TTAAATTACACTTAATTAAT	752_5	16.83	30670
753	TTAAATTACACTTAATTAAT	4-1-1-6-3-1-3	TTAAATTACACTTAATTAAT	753_1	19.65	30671
753	TTAAATTACACTTAATTAAT	3-1-2-6-2-1-4	TTAAATTACACTTAATTAAT	753_2	19.52	30671
753	TTAAATTACACTTAATTAAT	2-1-2-7-2-1-4	TTAAATTACACTTAATTAAT	753_3	16.69	30671
753	TTAAATTACACTTAATTAAT	5-7-1-1-5	TTAAATTACACTTAATTAAT	753_4	20.10	30671
753	TTAAATTACACTTAATTAAT	2-1-3-6-1-1-5	TTAAATTACACTTAATTAAT	753_5	19.47	30671
754	TTAAATTACACTTAATTAAT	3-1-2-6-3-1-3	TTAAATTACACTTAATTAAT	754_1	19.48	30672
754	TTAAATTACACTTAATTAAT	5-7-2-1-4	TTAAATTACACTTAATTAAT	754_2	19.34	30672
754	TTAAATTACACTTAATTAAT	4-1-1-6-2-1-4	TTAAATTACACTTAATTAAT	754_3	19.46	30672
754	TTAAATTACACTTAATTAAT	1-1-1-1-2-6-2-1-4	TTAAATTACACTTAATTAAT	754_4	18.11	30672
754	TTAAATTACACTTAATTAAT	1-1-4-7-3-1-2	TTAAATTACACTTAATTAAT	754_5	16.02	30672
755	TTAAATTACACTTAATTAAT	4-1-2-6-3-1-3	TTAAATTACACTTAATTAAT	755_1	20.10	30671
755	TTAAATTACACTTAATTAAT	3-1-2-7-2-1-4	TTAAATTACACTTAATTAAT	755_2	20.59	30671
755	TTAAATTACACTTAATTAAT	1-1-5-6-2-1-4	TTAAATTACACTTAATTAAT	755_3	21.34	30671
755	TTAAATTACACTTAATTAAT	5-8-1-1-5	TTAAATTACACTTAATTAAT	755_4	20.18	30671
756	TTAAATTACACTTAATTAAT	2-2-3-6-1-1-5	TTAAATTACACTTAATTAAT	756_5	20.05	30671
756	ATTAAATTACACTTAATTAAT	5-1-1-8-4-1-2	ATTAAATTACACTTAATTAAT	756_1	21.11	30672
756	ATTAAATTACACTTAATTAAT	3-2-2-6-3-1-3	ATTAAATTACACTTAATTAAT	756_2	20.23	30672
756	ATTAAATTACACTTAATTAAT	4-1-2-6-2-1-4	ATTAAATTACACTTAATTAAT	756_3	21.80	30672
756	ATTAAATTACACTTAATTAAT	2-1-4-6-2-3	ATTAAATTACACTTAATTAAT	756_4	20.19	30672
756	ATTAAATTACACTTAATTAAT	2-1-4-8-5	ATTAAATTACACTTAATTAAT	756_5	20.03	30672
757	ATTAAATTACACTTAATTAAT	5-7-3-1-3	ATTAAATTACACTTAATTAAT	757_1	20.52	30673
757	ATTAAATTACACTTAATTAAT	4-1-1-7-2-1-3	ATTAAATTACACTTAATTAAT	757_2	18.02	30673

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Inicio SEQ ID NO 1
762	CTATTTAAATTACACTTA	3-2-1-6-3-1-2	CTATTTAAATTCACCTTA	762_2	20.17	30676
763	CTATTTAAATTACACTTA	3-1-1-7-2-1-3	CTATTTAAATTCACCTTA	763_3	19.37	30676
762	CTATTTAAATTACACTTA	2-1-3-6-2-1-3	CTATTTAAATTCACCTTA	762_4	20.43	30676
762	CTATTTAAATTACACTTA	2-1-3-6-1-1-4	CTATTTAAATTCACCTTA	762_5	20.54	30676
763	CTATTTAAATTACACTTAAT	2-1-4-6-3-2-2	CTATTTAAATTCACCTTAAT	763_1	21.79	30674
763	CTATTTAAATTACACTTAAT	4-1-2-6-2-1-4	CTATTTAAATTCACCTTAAT	763_2	23.29	30674
763	CTATTTAAATTACACTTAAT	1-2-4-6-1-1-5	CTATTTAAATTCACCTTAAT	763_3	20.88	30674
763	CTATTTAAATTACACTTAAT	2-1-3-6-1-1-2	CTATTTAAATTCACCTTAAT	763_4	21.14	30674
763	CTATTTAAATTACACTTAAT	5-1-1-7-3-1-2	CTATTTAAATTCACCTTAAT	763_5	22.14	30674
764	TCATTTAAATTACACTTA	2-1-3-6-4-1-2	TCATTTAAATTCACCTTA	764_1	21.94	30676
764	TCATTTAAATTACACTTA	4-1-1-6-3-1-3	TCATTTAAATTCACCTTA	764_2	22.47	30676
764	TCATTTAAATTACACTTA	3-1-2-7-2-1-3	TCATTTAAATTCACCTTA	764_3	21.93	30676
764	TCATTTAAATTACACTTA	1-1-4-7-2-2-2	TCATTTAAATTCACCTTA	764_4	20.33	30676
764	TCATTTAAATTACACTTA	3-2-1-7-1-1-4	TCATTTAAATTCACCTTA	764_5	20.95	30676
765	TCATTTAAATTACACTTT	3-2-1-6-2-1-3	TCATTTAAATTCACCTTT	765_1	19.24	30677
765	TCATTTAAATTACACTTT	3-1-2-7-5	TCATTTAAATTCACCTTT	765_2	21.53	30677
765	TCATTTAAATTACACTTT	2-1-3-7-5	TCATTTAAATTCACCTTT	765_3	20.81	30677
765	TCATTTAAATTACACTTT	4-1-1-7-2-1-2	TCATTTAAATTCACCTTT	765_4	19.04	30677
765	TCATTTAAATTACACTTT	1-1-4-7-2-1-2	TCATTTAAATTCACCTTT	765_5	19.12	30677
766	TCATTTAAATTACACTTAA	2-1-2-1-1-6-3	TCATTTAAATTCACCTTAA	766_1	20.25	30675
766	TCATTTAAATTACACTTAA	4-1-1-7-2-1-4	TCATTTAAATTCACCTTAA	766_2	22.63	30675
766	TCATTTAAATTACACTTAA	1-1-1-1-3-6-2	TCATTTAAATTCACCTTAA	766_3	20.38	30675
766	TCATTTAAATTACACTTAA	3-1-2-7-1-1-2	TCATTTAAATTCACCTTAA	766_4	20.27	30675
766	TCATTTAAATTACACTTAA	2-3-2-6-1-1-1	TCATTTAAATTCACCTTAA	766_5	19.51	30675
767	ATCTATTTAAATTACACTT	2-1-2-7-4-1-2	ATCTATTTAAATTCACCTT	767_1	21.48	30677
767	ATCTATTTAAATTACACTT	1-1-4-6-3-1-3	ATCTATTTAAATTCACCTT	767_2	23.18	30677
767	ATCTATTTAAATTACACTT	4-1-1-6-2-1-4	ATCTATTTAAATTCACCTT	767_3	22.64	30677
767	ATCTATTTAAATTACACTT	5-7-2-2-3	ATCTATTTAAATTCACCTT	767_4	22.78	30677
767	ATCTATTTAAATTACACTT	1-1-4-6-1-1-5	ATCTATTTAAATTCACCTT	767_5	23.52	30677
768	ATCTATTTAAATTACACTTA	1-2-4-6-2-1-1	ATCTATTTAAATTCACCTTA	768_1	21.10	30676
768	ATCTATTTAAATTACACTTA	1-1-3-1-1-6-1	ATCTATTTAAATTCACCTTA	768_2	22.17	30676
768	ATCTATTTAAATTACACTTA	3-2-2-6-1-1-2	ATCTATTTAAATTCACCTTA	768_3	20.60	30676
768	ATCTATTTAAATTACACTTA	3-1-2-1-2-7-2	ATCTATTTAAATTCACCTTA	768_4	20.80	30676
768	ATCTATTTAAATTACACTTA	3-1-1-1-1-7-1	ATCTATTTAAATTCACCTTA	768_5	19.72	30676
769	TATCTATTTAAATTACACTT	1-1-2-1-2-5-4	TATCTATTTAAATTCACCTT	769_1	22.66	30677
769	TATCTATTTAAATTACACTT	2-1-1-1-2-6-2	TATCTATTTAAATTCACCTT	769_2	22.23	30677
769	TATCTATTTAAATTACACTT	2-1-4-6-2-3-2	TATCTATTTAAATTCACCTT	769_3	22.66	30677
769	TATCTATTTAAATTACACTT	1-3-3-6-1-1-6	TATCTATTTAAATTCACCTT	769_4	22.66	30677
769	TATCTATTTAAATTACACTT	1-1-3-1-1-6-1	TATCTATTTAAATTCACCTT	769_5	21.15	30677
770	TATCTATTTAAATTACACT	2-1-3-6-3-1-3	TATCTATTTAAATTCACCT	770_1	22.62	30678
770	TATCTATTTAAATTACACT	1-1-4-6-3-1-3	TATCTATTTAAATTCACCT	770_2	22.62	30678
770	TATCTATTTAAATTACACT	2-2-2-6-2-1-4	TATCTATTTAAATTCACCT	770_3	21.84	30678
770	TATCTATTTAAATTACACT	1-2-3-6-1-1-5	TATCTATTTAAATTCACCT	770_4	21.72	30678
770	TATCTATTTAAATTACACT	4-1-1-7-2-1-3	TATCTATTTAAATTCACCT	770_5	21.08	30678
771	TATCTATTTAAATTACACT	2-4-1-6-4-1-2	TATCTATTTAAATTCACCT	771_1	20.22	30678
771	TATCTATTTAAATTACACT	2-2-3-6-3-2-2	TATCTATTTAAATTCACCT	771_2	22.76	30678
771	TATCTATTTAAATTACACT	1-1-5-6-2-2-3	TATCTATTTAAATTCACCT	771_3	22.87	30678
771	TATCTATTTAAATTACACT	2-2-3-6-1-2-4	TATCTATTTAAATTCACCT	771_4	22.94	30678

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	AG°	Inicio SEQ ID NO 1
776	CTTTATCATTAAATTAC	1-1-2-1-2-6-2-1-4	CTTTATCATTAAATTAC	776_4	19,49	30681
776	CTTTATCATTAAATTAC	2-1-4-6-2-2-3	CTTTATCATTAAATTAC	776_5	21,33	30681
777	ACTTTATCATTAAATT	4-1-1-6-1-1-2	ACTTTATCATTAAATT	777_1	20,04	30683
777	ACTTTATCATTAAATT	3-1-2-6-3-1-3	ACTTTATCATTAAATT	777_2	20,48	30683
777	ACTTTATCATTAAATT	5-7-2-1-4	ACTTTATCATTAAATT	777_3	20,54	30683
777	ACTTTATCATTAAATT	2-2-2-6-2-1-4	ACTTTATCATTAAATT	777_4	19,26	30683
777	ACTTTATCATTAAATT	4-1-1-6-1-2-4	ACTTTATCATTAAATT	777_5	19,21	30683
778	ACTTTATCATTAAATT	2-3-1-7-4-1-2	ACTTTATCATTAAATT	778_1	19,89	30682
778	ACTTTATCATTAAATT	1-1-4-7-2-1-1-1-2	ACTTTATCATTAAATT	778_2	19,62	30682
778	ACTTTATCATTAAATT	3-2-1-7-2-2-3	ACTTTATCATTAAATT	778_3	20,13	30682
778	ACTTTATCATTAAATT	4-0-1-1-5	ACTTTATCATTAAATT	778_4	21,14	30682
778	ACTTTATCATTAAATT	2-1-3-7-1-1-5	ACTTTATCATTAAATT	778_5	21,49	30682
779	ACTTTATCATTAAATT	2-1-3-6-2-1-3	ACTTTATCATTAAATT	779_1	16,25	30684
779	ACTTTATCATTAAATT	4-1-1-7-5	ACTTTATCATTAAATT	779_2	19,17	30684
779	ACTTTATCATTAAATT	3-1-2-7-5	ACTTTATCATTAAATT	779_3	19,17	30684
779	ACTTTATCATTAAATT	2-1-3-7-5	ACTTTATCATTAAATT	779_4	16,79	30684
779	ACTTTATCATTAAATT	1-1-4-7-5	ACTTTATCATTAAATT	779_5	18,42	30684
780	AACTTTATCATTAAATT	5-7-3-1-3	AACTTTATCATTAAATT	780_1	19,61	30684
780	AACTTTATCATTAAATT	5-8-2-1-2	AACTTTATCATTAAATT	780_2	18,68	30684
780	AACTTTATCATTAAATT	4-1-1-7-3-1-2	AACTTTATCATTAAATT	780_3	18,17	30684
780	AACTTTATCATTAAATT	1-1-4-7-2-1-3	AACTTTATCATTAAATT	780_4	16,45	30684
780	AACTTTATCATTAAATT	5-9-6	AACTTTATCATTAAATT	780_5	19,19	30684
781	AACTTTATCATTAAATT	5-8-5	AACTTTATCATTAAATT	781_1	18,18	30685
782	AACTTTATCATTAAATT	1-1-1-1-3-6-4-1-2	AACTTTATCATTAAATT	782_1	19,40	30683
SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	AG°	Inicio SEQ ID NO 1
771	TTTATCATTAAATTAC	6-1-1-7-1-2-3	TTTATCATTAAATTAC	771_5	21,88	30678
772	TTTATCATTAAATTAC	1-1-3-7-4-1-2	TTTATCATTAAATTAC	772_1	19,36	30680
772	TTTATCATTAAATTAC	4-1-1-6-3-2-2	TTTATCATTAAATTAC	772_2	19,70	30683
772	TTTATCATTAAATTAC	3-1-2-6-2-1-4	TTTATCATTAAATTAC	772_3	21,24	30680
772	TTTATCATTAAATTAC	6-7-2-2-3	TTTATCATTAAATTAC	772_4	19,62	30680
772	TTTATCATTAAATTAC	1-1-4-6-1-1-5	TTTATCATTAAATTAC	772_5	21,42	30680
773	TTTATCATTAAATTAC	2-1-3-6-3-1-3	TTTATCATTAAATTAC	773_1	19,10	30681
773	TTTATCATTAAATTAC	1-1-4-6-2-1-4	TTTATCATTAAATTAC	773_2	18,56	30681
773	TTTATCATTAAATTAC	3-1-2-6-1-1-5	TTTATCATTAAATTAC	773_3	18,15	30681
773	TTTATCATTAAATTAC	1-2-3-6-1-1-5	TTTATCATTAAATTAC	773_4	18,39	30681
773	TTTATCATTAAATTAC	2-1-3-6-1-2-4	TTTATCATTAAATTAC	773_5	18,16	30681
774	TTTATCATTAAATTAC	1-1-2-1-1-7-4-1-2	TTTATCATTAAATTAC	774_1	19,84	30680
774	TTTATCATTAAATTAC	2-1-1-1-2-6-3-1-3	TTTATCATTAAATTAC	774_2	20,79	30680
774	TTTATCATTAAATTAC	4-2-1-6-2-1-4	TTTATCATTAAATTAC	774_3	21,84	30680
774	TTTATCATTAAATTAC	1-1-5-6-2-3-2	TTTATCATTAAATTAC	774_4	21,32	30680
774	TTTATCATTAAATTAC	3-2-3-6-1-2-4	TTTATCATTAAATTAC	774_5	20,37	30680
775	CTTTATCATTAAATT	6-7-4-1-2	CTTTATCATTAAATT	775_1	21,18	30682
775	CTTTATCATTAAATT	5-7-2-1-4	CTTTATCATTAAATT	775_2	21,16	30682
775	CTTTATCATTAAATT	5-7-2-2-3	CTTTATCATTAAATT	775_3	20,23	30682
775	CTTTATCATTAAATT	3-1-1-7-1-1-5	CTTTATCATTAAATT	775_4	19,83	30682
775	CTTTATCATTAAATT	2-1-2-7-1-1-1-1-3	CTTTATCATTAAATT	775_5	18,37	30682
776	CTTTATCATTAAATT	1-1-5-6-4-1-2	CTTTATCATTAAATT	776_1	21,25	30681
776	CTTTATCATTAAATT	3-1-1-3-3-1-3	CTTTATCATTAAATT	776_2	20,13	30681
776	CTTTATCATTAAATT	6-8-2-1-4	CTTTATCATTAAATT	776_3	21,32	30681

SEQ ID NO	Medio	Diseno	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Inicio ID NO 1	SEQ ID NO 1
787	ATAACTTTTATCTATTAA	2-1-4-6-5	ATAACTTTTATCTATTAA	787_5	21.18	-	30685
788	TATAACTTTTATCTATTAA	1-1-2-1-1-6-4-1-2	TATAACTTTTATCTATTAA	788_1	21.10	-	30687
789	TATAACTTTTATCTATTAA	2-2-2-6-3-1-3	TATAACTTTTATCTATTAA	789_2	20.80	-	30687
790	TATAACTTTTATCTATTAA	3-1-2-6-2-1-4	TATAACTTTTATCTATTAA	790_3	21.09	-	30687
791	TATAACTTTTATCTATTAA	5-7-1-1-5	TATAACTTTTATCTATTAA	791_4	21.33	-	30687
792	TATAACTTTTATCTATTAA	4-1-1-7-2-2-2	TATAACTTTTATCTATTAA	792_5	20.16	-	30687
793	TATAACTTTTATCTATTAA	4-1-1-7-4-1-2	TATAACTTTTATCTATTAA	793_1	21.18	-	30686
794	TATAACTTTTATCTATTAA	2-2-3-6-3-1-3	TATAACTTTTATCTATTAA	794_2	21.32	-	30686
795	TATAACTTTTATCTATTAA	1-1-5-4-2-1-4	TATAACTTTTATCTATTAA	795_3	21.97	-	30686
796	TATAACTTTTATCTATTAA	3-1-2-7-1-1-1-3	TATAACTTTTATCTATTAA	796_4	19.86	-	30686
797	TATAACTTTTATCTATTAA	4-2-1-6-1-2-4	TATAACTTTTATCTATTAA	797_5	20.09	-	30686
798	TATAACTTTTATCTATTAA	2-1-3-6-4-1-2	TATAACTTTTATCTATTAA	798_1	21.00	-	30688
799	TATAACTTTTATCTATTAA	5-7-2-5-3	TATAACTTTTATCTATTAA	799_2	20.52	-	30688
800	TATAACTTTTATCTATTAA	3-1-1-6-1-1-5	TATAACTTTTATCTATTAA	800_3	21.08	-	30688
801	TATAACTTTTATCTATTAA	4-1-1-7-3-1-2	TATAACTTTTATCTATTAA	801_4	20.46	-	30688
802	TATAACTTTTATCTATTAA	2-1-3-8-5	TATAACTTTTATCTATTAA	802_5	19.98	-	30688
803	TATAACTTTTATCTATTAA	5-7-3-1-2	TATAACTTTTATCTATTAA	803_1	20.33	-	30689
804	TATAACTTTTATCTATTAA	5-7-1-1-4	TATAACTTTTATCTATTAA	804_2	19.99	-	30689
805	TATAACTTTTATCTATTAA	4-1-1-7-5	TATAACTTTTATCTATTAA	805_3	20.40	-	30689
806	TATAACTTTTATCTATTAA	4-6-5	TATAACTTTTATCTATTAA	806_4	19.98	-	30689
807	TATAACTTTTATCTATTAA	2-1-3-7-5	TATAACTTTTATCTATTAA	807_5	19.81	-	30687
808	TATAACTTTTATCTATTAA	1-2-1-1-2-6-3-2-2	TATAACTTTTATCTATTAA	808_1	20.10	-	30687
809	TATAACTTTTATCTATTAA	5-2-1-7-1-1-2-1-2	TATAACTTTTATCTATTAA	809_2	19.80	-	30687
810	TATAACTTTTATCTATTAA	4-1-2-6-1-3-3	TATAACTTTTATCTATTAA	810_3	21.34	-	30687
782	AACCTTTTATCTATTAA	4-2-1-6-3-1-3	AACCTTTTATCTATTAA	782_2	20.41	-	30683
783	AACCTTTTATCTATTAA	5-1-1-6-2-1-4	AACCTTTTATCTATTAA	783_3	21.20	-	30683
784	AACCTTTTATCTATTAA	2-1-4-6-1-2-4	AACCTTTTATCTATTAA	784_4	19.21	-	30683
785	AACCTTTTATCTATTAA	1-1-2-1-2-7-2-1-3	AACCTTTTATCTATTAA	785_5	19.40	-	30683
786	AACCTTTTATCTATTAA	2-1-3-6-4-1-2	AACCTTTTATCTATTAA	786_1	19.91	-	30685
787	AACCTTTTATCTATTAA	2-1-3-8-2-1-4	AACCTTTTATCTATTAA	787_2	19.93	-	30685
788	AACCTTTTATCTATTAA	5-1-2-1-1-1-2	AACCTTTTATCTATTAA	788_3	18.79	-	30685
789	AACCTTTTATCTATTAA	1-1-4-6-1-1-5	AACCTTTTATCTATTAA	789_4	19.16	-	30685
790	AACCTTTTATCTATTAA	6-9-5	AACCTTTTATCTATTAA	790_5	19.50	-	30685
791	AACCTTTTATCTATTAA	4-1-1-7-1-1-2-1-2	AACCTTTTATCTATTAA	791_1	18.93	-	30684
792	AACCTTTTATCTATTAA	2-1-4-7-3-1-2	AACCTTTTATCTATTAA	792_2	20.71	-	30684
793	AACCTTTTATCTATTAA	2-1-3-8-2-1-3	AACCTTTTATCTATTAA	793_3	19.87	-	30684
794	AACCTTTTATCTATTAA	1-1-5-7-2-1-3	AACCTTTTATCTATTAA	794_4	20.36	-	30684
795	AACCTTTTATCTATTAA	5-10-5	AACCTTTTATCTATTAA	795_5	20.81	-	30684
796	AACCTTTTATCTATTAA	5-7-2-1-3	AACCTTTTATCTATTAA	796_1	18.17	-	30686
797	AACCTTTTATCTATTAA	3-1-2-6-4-1-2	AACCTTTTATCTATTAA	797_1	20.14	-	30686
798	AACCTTTTATCTATTAA	4-1-1-6-3-1-3	AACCTTTTATCTATTAA	798_2	20.03	-	30686
799	AACCTTTTATCTATTAA	2-1-3-6-2-1-4	AACCTTTTATCTATTAA	799_3	20.33	-	30686
800	AACCTTTTATCTATTAA	3-1-2-6-2-2-3	AACCTTTTATCTATTAA	800_4	19.94	-	30686
801	AACCTTTTATCTATTAA	6-7-1-1-5	AACCTTTTATCTATTAA	801_5	20.30	-	30686
802	AACCTTTTATCTATTAA	3-1-3-6-3-2-2	AACCTTTTATCTATTAA	802_1	20.73	-	30685
803	AACCTTTTATCTATTAA	2-1-4-6-2-1-4	AACCTTTTATCTATTAA	803_2	21.96	-	30685
804	AACCTTTTATCTATTAA	3-1-2-7-1-2-4	AACCTTTTATCTATTAA	804_3	19.93	-	30685
805	AACCTTTTATCTATTAA	4-2-1-7-3-1-2	AACCTTTTATCTATTAA	805_4	18.98	-	30685

SEQ ID NO	Motif	Disco	Compuesto	OMP ID NO	AG ID NO 1	SEQ ID NO 1
797	GGCTATAACCTTTATCTA	2-1-4	GGCTATAACCTTTATCTA	797_3	26,47	30681
797	GGCTATAACCTTTATCTA	2-1-1-1-9-3	GGCTATAACCTTTATCTA	797_4	26,94	30691
797	GGCTATAACCTTTATCTA	1-1-4-10-2	GGCTATAACCTTTATCTA	797_5	19,92	30691
798	GGCTATAACCTTTATCTA	2-9-1-2-3	GGCTATAACCTTTATCTA	798_1	18,54	30692
798	GGCTATAACCTTTATCTA	2-1-0-5	GGCTATAACCTTTATCTA	798_2	23,90	30692
798	GGCTATAACCTTTATCTA	4-8-1-1-3	GGCTATAACCTTTATCTA	798_3	21,40	30692
798	GGCTATAACCTTTATCTA	2-1-2-8-4	GGCTATAACCTTTATCTA	798_4	21,00	30692
798	GGCTATAACCTTTATCTA	5-10-7	GGCTATAACCTTTATCTA	798_5	25,88	30692
799	TGCTATAACCTTTATCTA	3-8-3-1-2	TGCTATAACCTTTATCTA	799_1	18,88	30693
799	TGCTATAACCTTTATCTA	3-8-2-1-3	TGCTATAACCTTTATCTA	799_2	18,36	30693
799	TGCTATAACCTTTATCTA	2-1-0-5	TGCTATAACCTTTATCTA	799_3	16,08	30693
799	TGCTATAACCTTTATCTA	5-8-3	TGCTATAACCTTTATCTA	799_4	22,34	30693
799	TGCTATAACCTTTATCTA	3-10-4	TGCTATAACCTTTATCTA	799_5	19,30	30693
800	TGCTATAACCTTTATCTA	3-9-3-1-2	TGCTATAACCTTTATCTA	800_1	22,27	30692
800	TGCTATAACCTTTATCTA	2-2-2-7-5	TGCTATAACCTTTATCTA	800_2	22,81	30692
800	TGCTATAACCTTTATCTA	3-10-1-1-3	TGCTATAACCTTTATCTA	800_3	21,46	30692
800	TGCTATAACCTTTATCTA	1-1-1-2-8-4	TGCTATAACCTTTATCTA	800_4	21,79	30692
800	TGCTATAACCTTTATCTA	4-1-1-10-2	TGCTATAACCTTTATCTA	800_5	20,98	30692
801	CTGCTATAACCTTTATCTA	2-1-1-8-2-1-3	CTGCTATAACCTTTATCTA	801_1	20,95	30693
801	CTGCTATAACCTTTATCTA	4-8-1-3-2	CTGCTATAACCTTTATCTA	801_2	21,02	30693
801	CTGCTATAACCTTTATCTA	2-1-1-10-4	CTGCTATAACCTTTATCTA	801_3	20,98	30693
801	CTGCTATAACCTTTATCTA	1-1-2-10-1-1-2	CTGCTATAACCTTTATCTA	801_4	18,06	30693
801	CTGCTATAACCTTTATCTA	1-1-4-9-3	CTGCTATAACCTTTATCTA	801_5	21,47	30693
802	CTGCTATAACCTTTATCTA	1-1-1-1-1-1-6-2-1-3	CTGCTATAACCTTTATCTA	802_1	18,02	30695
SEQ ID NO	Motif	Disco	Compuesto	OMP ID NO	AG ID NO 1	SEQ ID NO 1
792	TTATAACCTTTATCTATTA	2-1-2-1-1-7-2-1-3	TTATAACCTTTATCTATTA	792_4	20,83	30687
792	TTATAACCTTTATCTATTA	1-1-4-8-1-1-4	TTATAACCTTTATCTATTA	792_5	19,94	30687
793	CTATAACCTTTATCTATTT	1-1-1-1-2-6-3-2-2	CTATAACCTTTATCTATTT	793_1	19,49	30689
793	CTATAACCTTTATCTATTT	1-2-3-6-1-1-5	CTATAACCTTTATCTATTT	793_2	21,26	30689
793	CTATAACCTTTATCTATTT	3-2-1-8-5	CTATAACCTTTATCTATTT	793_3	20,78	30689
793	CTATAACCTTTATCTATTT	1-1-3-9-2-1-2	CTATAACCTTTATCTATTT	793_4	19,82	30689
793	CTATAACCTTTATCTATTT	5-9-1-1-3	CTATAACCTTTATCTATTT	793_5	20,81	30689
794	CTATAACCTTTATCTATTT	5-7-3-1-2	CTATAACCTTTATCTATTT	794_1	21,02	30690
794	CTATAACCTTTATCTATTT	1-1-3-7-1-1-4	CTATAACCTTTATCTATTT	794_2	20,04	30690
794	CTATAACCTTTATCTATTT	2-2-1-8-5	CTATAACCTTTATCTATTT	794_3	19,96	30690
794	CTATAACCTTTATCTATTT	3-1-2-8-4	CTATAACCTTTATCTATTT	794_4	20,86	30690
794	CTATAACCTTTATCTATTT	3-10-3	CTATAACCTTTATCTATTT	794_5	19,08	30690
795	CTATAACCTTTATCTATTT	1-1-1-2-6-2-1-1-1-2	CTATAACCTTTATCTATTT	795_1	18,22	30688
795	CTATAACCTTTATCTATTT	1-1-1-1-2-8-2-1-3	CTATAACCTTTATCTATTT	795_2	20,88	30688
795	CTATAACCTTTATCTATTT	2-1-2-1-1-7-2-2-2	CTATAACCTTTATCTATTT	795_3	20,84	30688
795	CTATAACCTTTATCTATTT	3-2-1-8-1-1-1-1-2	CTATAACCTTTATCTATTT	795_4	18,19	30688
795	CTATAACCTTTATCTATTT	1-2-3-1-1-8-4	CTATAACCTTTATCTATTT	795_5	19,61	30688
796	CTATAACCTTTATCTATTT	5-9-2-1-3	CTATAACCTTTATCTATTT	796_1	21,43	30691
796	CTATAACCTTTATCTATTT	5-8-1-2-3	CTATAACCTTTATCTATTT	796_2	20,31	30691
796	CTATAACCTTTATCTATTT	1-1-3-7-5	CTATAACCTTTATCTATTT	796_3	19,90	30691
796	CTATAACCTTTATCTATTT	3-1-1-8-4	CTATAACCTTTATCTATTT	796_4	18,77	30691
796	CTATAACCTTTATCTATTT	2-1-2-8-4	CTATAACCTTTATCTATTT	796_5	18,43	30691
797	GGCTATAACCTTTATCTA	2-2-2-6-2-2-2	GGCTATAACCTTTATCTA	797_1	21,32	30691
797	GGCTATAACCTTTATCTA	4-9-1-1-3	GGCTATAACCTTTATCTA	797_2	21,88	30691

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Indic ID NO 1	SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	ΔS°	Indic ID NO 1
807	TTTCTACTATACCTTCCTC	1-2-1-8-1-1-1-1-2	TTCCTactactTTCCTC	807_1	19,51	30710	802	CTCTGCTTATAACTTTT	1-1-1-1-1-7-2-1-2	CCTGctataaCHTT	802_2	18,47	30893
807	TTCTACTATACCTTCCTC	1-1-1-2-1-6-1-3-2	TTCCTactactTTCCTC	807_2	19,77	30710	802	CTCTGCTTATAACTTTT	1-1-2-8-1-1-3	CCTGctataaCHTT	802_3	19,44	30895
807	TTCTACTATACCTTCCTC	1-1-1-1-1-9-1-1-2	TTCCTactactTTCCTC	807_3	19,44	30710	802	CTCTGCTTATAACTTTT	1-2-2-7-1-1-3	CCTGctataaCHTT	802_4	19,62	30895
807	TTCTACTATACCTTCCTC	1-1-1-1-1-2-3	TTCCTactactTTCCTC	807_4	20,04	30710	802	CTCTGCTTATAACTTTT	3-1-1-10-2	CCTGctataaCHTT	802_5	18,16	30896
807	TTCTACTATACCTTCCTC	1-2-1-1-1-10-2	TTCCTactactTTCCTC	807_5	19,43	30710	803	CTCTGCTTATAACTTTT	1-1-2-7-2-1-3	CCTGctataaCHTT	803_1	20,60	30897
808	TTTCCATCTACATTAAT	1-1-3-7-3-1-2	TTTCCatctactTAAAT	808_1	21,43	39804	803	CTCTGCTTATAACTTTT	2-8-1-9-2	CCTGctataaCHTT	803_2	19,28	30897
808	TTTCCATCTACATTAAT	2-1-2-7-1-1-1-1-2	TTTCCatctactTAAAT	808_2	19,50	39804	803	CTCTGCTTATAACTTTT	2-1-1-7-1-2-2	CCTGctataaCHTT	803_3	20,38	30897
808	TTTCCATCTACATTAAT	1-1-4-8-1-2-3	TTTCCatctactTAAAT	808_3	20,72	39804	803	CTCTGCTTATAACTTTT	1-2-1-8-1-2-2	CCTGctataaCHTT	803_4	19,06	30897
808	TTTCCATCTACATTAAT	2-1-2-8-1-3	TTTCCatctactTAAAT	808_4	19,43	39804	803	CTCTGCTTATAACTTTT	2-1-1-8-1-1-2	CCTGctataaCHTT	803_5	21,12	30897
808	TTTCCATCTACATTAAT	4-1-1-5-4	TTTCCatctactTAAAT	808_5	20,72	39804	804	CTACTATACCTTCCTCT	3-8-2-2-2	CTActatactTCaCT	804_1	22,54	30709
808	TTTCCATCTACATTAAT	5-6-3-1-2	TTTCCatctactTAAAT	808_6	21,74	39805	804	CTACTATACCTTCCTCT	1-1-1-8-2-1-2	CTActatactTCaCT	804_2	21,38	30708
809	TTTCCATCTACATTAAT	2-1-2-8-2-1-3	TTTCCatctactTAAAT	809_1	20,76	39805	804	CTACTATACCTTCCTCT	1-2-1-8-1-2-2	CTActatactTCaCT	804_3	19,70	30709
809	TTTCCATCTACATTAAT	1-1-3-6-1-1-4	TTTCCatctactTAAAT	809_2	20,75	39805	804	CTACTATACCTTCCTCT	2-1-1-1-1-2	CTActatactTCaCT	804_4	20,48	30709
809	TTTCCATCTACATTAAT	2-1-2-7-5	TTTCCatctactTAAAT	809_3	20,54	39805	804	CTACTATACCTTCCTCT	1-3-1-8-1-1-2	CTActatactTCaCT	804_5	19,77	30709
809	TTTCCATCTACATTAAT	5-8-3	TTTCCatctactTAAAT	809_4	20,18	39805	805	TCTACTATACCTTCCTCT	2-1-1-8-1-2-2	TCTActatactTCaCT	805_1	21,40	30709
810	GTTCCATCTACATTAAT	3-8-2-1-2	GTTCCatctactTAAAT	810_1	20,81	39806	805	TCTACTATACCTTCCTCT	2-1-1-8-1-2-2	TCTActatactTCaCT	805_2	22,20	30709
810	GTTCCATCTACATTAAT	1-1-1-1-1-7-1-1-8	GTTCCatctactTAAAT	810_2	19,35	39806	805	TCTACTATACCTTCCTCT	2-1-1-2-2	TCTActatactTCaCT	805_3	21,29	30709
810	GTTCCATCTACATTAAT	2-2-1-7-1-2-2	GTTCCatctactTAAAT	810_3	19,64	39806	805	TCTACTATACCTTCCTCT	2-1-1-10-1-1-2	TCTActatactTCaCT	805_4	21,52	30709
810	GTTCCATCTACATTAAT	3-1-1-8-4	GTTCCatctactTAAAT	810_4	21,37	39806	805	TCTACTATACCTTCCTCT	2-1-1-9-1-1-2	TCTActatactTCaCT	805_5	22,32	30709
810	GTTCCATCTACATTAAT	1-2-2-10-2	GTTCCatctactTAAAT	810_5	18,14	39806	806	TTCTACTATACCTTCCTCT	1-1-1-8-1-3-2	TTCTActatactTCaCT	806_1	19,05	30711
811	AATCAAAATCATCTTAC	3-1-2-6-1-1-4	AATCAaaatcatCTTAC	811_1	19,05	39836	806	TTCTACTATACCTTCCTCT	1-2-1-7-1-3-2	TTCTActatactTCaCT	806_2	18,02	30711
811	AATCAAAATCATCTTAC	4-6-5	AATCAaaatcatCTTAC	811_2	19,25	39836	806	TTCTACTATACCTTCCTCT	3-1-1-1-1-7-1-1-3	TTCTActatactTCaCT	806_3	20,41	30711
811	AATCAAAATCATCTTAC	3-1-2-7-5	AATCAaaatcatCTTAC	811_3	19,20	39836	806	TTCTACTATACCTTCCTCT	1-1-1-10-4	TTCTActatactTCaCT	806_4	20,50	30711
811	AATCAAAATCATCTTAC	2-1-3-7-5	AATCAaaatcatCTTAC	811_4	19,12	39836	806	TTCTACTATACCTTCCTCT	1-1-1-1-9-3	TTCTActatactTCaCT	806_5	20,11	30711

SEQ ID NO	Motivo	Disette	Compuento	CMP ID NO	ΔG°	Indic. SEQ ID NO 1
811	AATACAAATCATCTTAC	1-4-7-5	AATACAAATCATCTTAC	811_5	19.50	39836
812	AATACAAATCATCTTACA	2-2-6-4-1-2	AATACAAATCATCTTACA	812_1	20.31	39835
812	AATACAAATCATCTTACA	4-5-3-2-2	AATACAAATCATCTTACA	812_2	19.80	39835
812	AATACAAATCATCTTACA	1-4-2-6-2-1-4	AATACAAATCATCTTACA	812_3	21.91	39835
812	AATACAAATCATCTTACA	1-4-7-2-2-2	AATACAAATCATCTTACA	812_4	19.83	39835
812	AATACAAATCATCTTACA	5-8-1-1-4	AATACAAATCATCTTACA	812_5	20.93	39835
813	TAATACAAATCATCTTA	1-4-6-3-1-2	TAATACAAATCATCTTA	813_1	18.48	39837
813	TAATACAAATCATCTTA	5-8-6	TAATACAAATCATCTTA	813_2	19.57	39837
813	TAATACAAATCATCTTA	5-8-4	TAATACAAATCATCTTA	813_3	18.44	39837
813	TAATACAAATCATCTTA	2-1-3-8-4	TAATACAAATCATCTTA	813_4	18.30	39837
813	TAATACAAATCATCTTA	1-4-6-4	TAATACAAATCATCTTA	813_5	18.18	39837
814	TAATACAAATCATCTTAC	2-1-3-6-4-1-2	TAATACAAATCATCTTAC	814_1	19.65	39836
814	TAATACAAATCATCTTAC	4-1-1-6-3-1-3	TAATACAAATCATCTTAC	814_2	20.22	39836
814	TAATACAAATCATCTTAC	1-2-3-6-1-1-5	TAATACAAATCATCTTAC	814_3	19.14	39836
814	TAATACAAATCATCTTAC	5-8-2-1-3	TAATACAAATCATCTTAC	814_4	19.90	39836
814	TAATACAAATCATCTTAC	4-1-1-5-5	TAATACAAATCATCTTAC	814_5	19.84	39836
815	TAATACAAATCATCTTACA	3-2-6-2-1-1-1-2	TAATACAAATCATCTTACA	815_1	20.84	39835
815	TAATACAAATCATCTTACA	2-3-1-8-2-1-3	TAATACAAATCATCTTACA	815_2	18.77	39835
815	TAATACAAATCATCTTACA	2-1-2-1-1-7-2-2	TAATACAAATCATCTTACA	815_3	19.68	39835
815	TAATACAAATCATCTTACA	1-1-1-1-2-6-1-4	TAATACAAATCATCTTACA	815_4	18.11	39835
815	TAATACAAATCATCTTACA	4-10-1-1-1-1-2	TAATACAAATCATCTTACA	815_5	19.22	39835
816	TCTGTATACACCATCCCA	2-10-1-1-1-1-2	TCTGTATACACCATCCCA	816_1	24.40	46389
816	TCTGTATACACCATCCCA	2-3-1-6-1-3-2	TCTGTATACACCATCCCA	816_2	23.81	46389
816	TCTGTATACACCATCCCA	2-10-1-3-2	TCTGTATACACCATCCCA	816_3	23.72	46389

SEQ ID NO	Motivo	Diseño	Compuesto	CMP ID NO	ΔG°	Inicio SEQ ID NO 1
816	TCTGTATACACCATCCCA	2-1-1-10-1-1-2	TCtGtAtacaccatCcCA	816_4	- 24,75	46389
816	TCTGTATACACCATCCCA	2-3-1-8-1-1-2	TCtGtAtacaccatCcCA	816_5	- 24,53	46389
816	TCTGTATACACCATCCCA	2-3-1-10-2	TCtGtAtacaccatCcCA	816_6	- 23,76	46389
817	TTCTGACTCCCTATCCCA	1-1-1-12-2	TTcGtactccclatcCA	817_1	- 22,56	46417
818	TTTCTGACTCCCTATCC	1-2-1-11-2	TTtCtgactccclatCC	818_1	- 22,64	46418

Los diseños se refieren al diseño de gámpero, F-G-F', donde cada número representa la cantidad de nucleósidos modificados consecutivos, por ejemplo, nucleósidos modificados en 2' (primer número = flanco 5'), seguido de la cantidad de nucleósidos de ADN (segundo número = región de hueco), seguido de la cantidad de nucleósidos modificados, por ejemplo, nucleósidos modificados en 2' (tercer número = flanco 3'), opcionalmente precedidos o seguidos por regiones repetidas adicionales de ADN y LNA, que no son necesariamente parte de la secuencia contigua que es complementaria al ácido nucleico diana. Para algunos oligonucleótidos en la tabla 3, los flancos son flancos mixtos, dichos flancos comienzan y terminan con un nucleósido modificado en 2', en estos casos, la región de hueco es el número superior a 5 que no se ubica en el extremo 5' o 3' del diseño.

Para los compuestos de oligonucleótidos, las letras mayúsculas representan los nucleósidos de LNA beta-D-oxi, las letras minúsculas representan los nucleósidos de ADN, todos los LNA C son 5-metil citosina y las 5-metil citosinas de ADN se presentan por "e", todos los enlaces internucleosídicos son enlaces internucleosídico de fosforotioato.

Oligonucleótidos con una indicación EX-EX como Inicio en la SEQ ID NO: 1 son oligonucleótidos que abarcan exón-exón diseñados para ser complementarios a través de las uniones exón-exón de SNHG14-023 (ENST00000554726). Los oligonucleótidos abarcan principalmente el exón2 y el exón3 (es decir, son complementarios a una región en el exón2 y una región en el exón 3)

Síntesis de oligonucleótidos

La síntesis de oligonucleótidos es generalmente conocida en la técnica. Más adelante se muestra un protocolo que se puede aplicar. Los oligonucleótidos de la presente invención se pueden haber producido mediante métodos ligeramente variables en términos de aparato, soporte y concentraciones utilizadas.

Los oligonucleótidos se sintetizan en soportes universales de uridina utilizando el enfoque de fosforamidita en un sintetizador MerMade12 o un sintetizador de ADN/ARN Oligomaker a una escala de 1-4 μ mol. Al final de la síntesis, los oligonucleótidos se escinden del soporte sólido usando amoníaco acuoso durante 5-16 horas a 60 °C. Los oligonucleótidos se purifican por HPLC de fase inversa (RP-HPLC) o por extracciones en fase sólida y se caracterizan por UPLC, y la masa molecular se confirma adicionalmente por ESI-MS.

Elongación del oligonucleótido:

El acoplamiento de β -cianoetil-fosforamiditas (ADN-A(Bz), ADN-G (ibu), ADN-C (Bz), ADN-T, LNA-5-metil-C (Bz), LNA-A (Bz), LNA-G (dmf), LNA-T o enlazador amino-C6) se realiza mediante el uso de una solución de 0.1 M de la amidita protegida con 5'-O-DMT en acetonitrilo y DCI (4,5-dicianoimidazol) en acetonitrilo (0.25 M) como activador. Para el ciclo final se puede usar una fosforamidita con modificaciones deseadas, por ejemplo, un enlazador C6 para unir un grupo conjugado o un grupo conjugado como tal. La tiolación para la introducción de enlaces fosfortioato se lleva a cabo mediante el uso de hidruro de xantano (0.01 M en acetonitrilo/piridina 9:1). Los enlaces fosfodiéster se pueden introducir usando yodo 0.02 M en THF/piridina/agua 7:2:1. El resto de los reactivos son los que se usan típicamente para la síntesis de oligonucleótidos.

Purificación por RP-HPLC:

Los compuestos crudos se purifican por RP-HPLC preparativa en una columna Phenomenex Jupiter C18 10 μ 150x10 mm. Se utiliza acetato de amonio 0.1 M pH 8 y acetonitrilo como amortiguadores a una velocidad de flujo de 5 mL/min. Las fracciones recolectadas se liofilizan para proporcionar el compuesto purificado típicamente como un sólido blanco.

□breviaturas:

DCI:

4,5-Dicianoimidazol

DCM:

Diclorometano

DMF:

Dimetilformamida

DMT:

4,4'-Dimetoxitritil

THF:

Tetrahidrofurano

Bz:

Benzoilo

Ibu:

Isobutirilo

RP-HPLC:

Cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa

Ensayo T_m

Los dúplex diana de oligonucleótidos y ARN se diluyen hasta 3 mM en 500 ml de agua libre de RNasa y se mezclan con 500 ml de amortiguador 2x T_m (NaCl 200 mM, EDTA 0,2 mM, nafosfato 20 mM, pH 7,0). La solución se calienta a 95 °C durante 3 min y luego se deja recocer a temperatura ambiente durante 30 min. Las temperaturas de fusión dúplex (T_m) se miden en un espectrofotómetro Lambda 40 UV/VIS equipado con un programador de temperatura Peltier PTP6 utilizando el software PE Templab (Perkin Elmer). La temperatura se eleva de 20 °C a 95 °C y luego

baja a 25 ° C, registrando la absorción a 260 nm. La primera derivada y los máximos locales tanto de la fusión como del recocido se utilizan para evaluar la T_m dúplex.

Preparación de cultivos de células de neuronas corticales primarias de ratón

Se prepararon cultivos de neuronas corticales primarias a partir de cerebros de embriones de ratón de 15 días de edad de acuerdo con el procedimiento estándar. En resumen, las placas de cultivo se revistieron con poli-L-lisina (50 µg/ml de poli-L-lisina, tetraborato de Na 10 mM, amortiguador de pH 8) durante 2-3 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron con 1xPBS antes de su uso. Los cerebros de embriones de ratón recolectados se diseccionaron y homogeneizaron con una cuchilla de afeitar y se sumergieron en 38 ml de medio de disección (HBSS, Hepes 0.01 M, penicilina/estreptomicina). Entonces, se añadieron 2 ml de tripsina y las células se incubaron durante 30 min a 37 °C y se centrifugaron. Las células se disolvieron en 20 ml de DMEM (+ FBS al 10%) y se pasaron a través de una jeringa para una homogeneización adicional. Esto fue seguido de centrifugación a 500 rpm durante 15 minutos. Las células se disolvieron en DMEM (+ FBS al 10%) y se sembraron en placas de 96 pocillos (0.1 × 10⁶ células/pocillo en 100 µl). Los cultivos de células neuronales estaban listos para su uso directamente después de la siembra.

Cribado de oligonucleótidos en cultivos de células de neuronas corticales primarias de ratón

Las células se cultivaron en medio de crecimiento (medio Gibco Neurobasal, suplemento B27, Glutamax, Pencillin-estreptomicina) en placas de 96 pocillos y se incubaron con oligonucleótidos durante 3 días a las concentraciones deseadas. El ARN total se aisló de las células y la eficacia de inactivación se midió mediante análisis de qPCR usando el kit qScript™ XLT One-Step RT-qPCR ToughMix®, Low ROX™ de Quanta Bioscience (95134-500). Se utilizaron ensayos taqman comerciales de Thermo Fisher Scientific para medir Ube3a_ATS, incluido GAPDH, para la normalización.

Generación de cultivos de células neuronales primarias humanas

Cualquier línea celular en cualquier punto de tiempo descrito se incubó a 37°C, concentración de CO₂ al 5% y humedad relativa del 95%.

Cultivo de células madre pluripotentes inducidas humanas (hiPSC)

Se obtuvieron muestras de sangre humana entera de pacientes diagnosticados con el síndrome de Angelman. Los cultivos posteriores de células mononucleares de sangre periférica primarias (PMCS) se enriquecieron en eritroblastos. Las líneas de iPSC específicas del paciente se generaron reprogramando eritroblastos con el kit de reprogramación CytoTune-iPS Sendai (Thermo Fisher Scientific). Las líneas de iPSC derivadas se mantuvieron en condiciones libres de alimentadores utilizando Matrigel calificado para hESC (Corning) en mTESR1 (STEMCELL Technologies) con reemplazo diario del medio. Al alcanzar la confluencia, las colonias se disociaron en agrupamientos de células de 50 - 200 µm de tamaño utilizando el reactivo de disociación de células suaves (STEMCELL Technologies) y se subcultivaron en una proporción de 1:10 - 1:20 en presencia de Y-27632 10 µM (Calbiochem).

Diferenciación en células progenitoras neurales (NPC)

Tras la inducción de la diferenciación neural, las células derivadas de iPSC se mantuvieron en medio basal compuesto por volúmenes iguales de DMEM: medio F12 Glutamax y medio Neurobasal (Gibco, Invitrogen), complementado con 1x B27 (Gibco, Invitrogen), 1x N2 (Gibco, Invitrogen), beta-mercaptoetanol 0.1 mM (Gibco, Invitrogen) y los suplementos indicados.

Las células progenitoras neurales (NPC) se derivaron de hiPSC mediante inhibición dual de SMAD y de acuerdo con procedimientos publicados con ligeras modificaciones (Chambers et al. 2009 Nat Biotechnol. Vol. 3 págs. 275-80, Boissart et al., 2013 Transl Psychiatry. 3:e294). Las HiPSC se disociaron con Accutase (Innovative Cell Technologies Inc.) en una suspensión de células individuales y se resuspendieron en medio básico suplementado adicionalmente con 10 µM de Y-27632 (Calbiochem), 5 ng/ml de FGF (Peprotech), 10 µM de SB-431542 (Calbiochem) y 100 nM de LDN (Calbiochem). La suspensión de células individuales se transfirió a placas AggreWell800 (STEMCELL Technologies) que permiten la formación de agregados que consisten en 8000 células. Después de 5 días, los agregados neurales se transfirieron a placas revestidas con poli-L-ornitina (Sigma) y laminina (Roche) y se dejaron formar rosetas neurales bajo inhibición dual continua de SMAD (SB-431542 y LDN) en medio básico complementado con FGF. Las rosetas neuronales se aislaron selectivamente utilizando el reactivo de selección de rosetas neuronales STEMdiff™ (STEMCELL Technologies), se volvieron a colocar en placas revestidas con poli-L-ornitina y Laminin521 (BioLamina) y se expandieron en medio básico complementado con 10 ng/ml de FGF (Peprotech), 10 ng/ml de EGF (RnD) y 20 ng/ml de BDNF (Peprotech). Al alcanzar la confluencia, las células se disociaron enzimáticamente con tripsina/EDTA al 0.05% (Gibco, Invitrogen) y se subcultivaron. El pase continuo en medio básico complementado con FGF, EGF y BDNF conduce a una línea celular progenitora neural estable (línea NPC) dentro de 10 a 20 pases. Una línea celular progenitora neural estable se define por su

capacidad de autorrenovación y por la expresión de los marcadores específicos de la etapa de desarrollo Sox2 y Nestin. Tras estímulos específicos, las NPC se diferencian en progenies neuronales (MAP2+, Tau+, HuC/D+) y astrogiales (GFAP+) (Dunkley et al., 2015 Proteomics Clin Appl. Vol. 7-8 págs. 684-94).

5 **Cultivo NPC**

Las condiciones para el cultivo de NPC se han descrito anteriormente y se utilizaron con ligeras modificaciones (Boissart et al., 2013 Transl Psychiatry. 3:e294). En resumen, las células se mantuvieron en placas revestidas con Laminin521 (BioLamina) y se cultivaron en medio básico [compuesto por volúmenes iguales de DMEM: medio F12 Glutamax y medio Neurobasal (Gibco, Invitrogen), complementado con 1x B27 (Gibco, Invitrogen), 1x N2 (Gibco, Invitrogen), beta-mercaptoetanol 0.1 mM (Gibco, Invitrogen)] y complementado con 10 ng/ml de FGF (Peprotech), 10 ng/ml de EGF (RnD) y 20 ng/ml de BDNF (Peprotech).

Diferenciación en cultivo de células neuronales

Para inducir la diferenciación neuronal de NPC, las células se disociaron con tripsina/EDTA al 0,05% (Gibco, Invitrogen) en una suspensión de células individuales y se sembraron en placas revestidas con Laminin521 (BioLamina) a una densidad de 12.000 células/cm² y se mantuvieron en medio básico complementado con 200 ng/ml de Shh (Peprotech), 100 ng/ml de FGF8 (Peprotech) y 100 µM de fosfato de ácido ascórbico (Sigma) durante un período de 7 días. Posteriormente, las células se volvieron a colocar en medio basal complementado con 20 ng/ml de BDNF (Peprotech), 10 ng/ml de GDNF (Peprotech), cAMP 0,5 mM (BIOLOG Life Science) y fosfato de ácido ascórbico 100 µM (Sigma) a una densidad de 45.000 células/cm² y se diferenciaron durante un período de 21 días. En el día 21 de la diferenciación, los cultivos neuronales diferenciados se volvieron a sembrar en el formato de placa compatible con el cribado. La reposición en placas se realizó disociando los cultivos con Accutase (Innovative Cell Technologies Inc.) en una suspensión de células individuales. Las células se sembraron a una densidad de 200.000 células/cm² en presencia de Y-27632 10 µM (un inhibidor de cinasas Rho de Calbiochem permeable a las células, reversible) en las placas de microtitulación de 384 pocillos para el ensayo de cribado de oligonucleótidos finales. Los cultivos neuronales se diferenciaron adicionalmente durante 7 días adicionales en medio basal complementado con 20 ng/ml de BDNF (Peprotech), 10 ng/ml de GDNF (Peprotech), cAMP 0,5 mM (BIOLOG Life Science) y 100 µM de fosfato de ácido ascórbico (Sigma). El medio de diferenciación se intercambiaba dos veces por semana. Después de un período de diferenciación total de 35 días, los cultivos de células neuronales estaban listos para el tratamiento con oligonucleótidos.

Cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas - sistema de 384 pocillos

Para el cribado, las soluciones madre de oligonucleótidos se prediluyeron a las concentraciones indicadas con agua en placas de microtitulación de 384 pocillos (placa compuesta). El diseño de placa sirvió como molde de tratamiento. Se transfirieron dos microlitros de dilución de oligonucleótidos de cada pocillo de la placa de compuesto a una placa de cultivo respectiva. Toda la manipulación de líquidos se realizó en condiciones estériles en un flujo laminar utilizando un sistema robótico de laboratorio semiautomatizado (Beckman Coulter). Los cultivos de células neuronales se incubaron con oligonucleótidos durante 5 días sin cambio de medio. Posteriormente, los cultivos neuronales se lisaron y procesaron para el ensayo de qPCR con lisis celular lista en tiempo real y kit ARN Virus Master (Roche). La manipulación de líquidos se realizó utilizando un sistema robótico de laboratorio semiautomatizado (Beckman Coulter). Las muestras se analizaron mediante un sistema de PCR en tiempo real Lightcycler480 (Roche).

La actividad de los oligonucleótidos se evaluó mediante qPCR monitoreando la abundancia de transcritos de UBE3A utilizando los siguientes cebadores y sondas

UBE3a-Sense: Cebador directo: ATATGTGGAAGCCGGAATCT (SEQ ID NO: 837),

Cebador inverso: TCCCAGAACTCCCTAATCAGAA (SEQ ID NO: 838),

Sonda interna etiquetada con tinte FAM: ATGACGGTGGCTATACCAGG (SEQ ID NO: 839)

La RT-qPCR se multiplexó con PPIA (peptidilprolil isomerasa A) como gen de mantenimiento para la normalización. Los cebadores y la sonda de PPIA etiquetados con el tinte VIC se compraron a Thermo Fisher Scientific (ID de ensayo Hs99999904_m1). Cada placa incluye un oligonucleótido no dirigido (simulado) como control negativo (TTGaataagtgaTGT (SEQ ID NO: 846)) y un oligonucleótido de referencia CMP ID NO: 41_1, lo que resulta en la regulación positiva del ARNm de UBE3A.

La selectividad de los oligonucleótidos se verificó mediante contracribado del transcrito SNORD 115, que se encuentra corriente arriba de SNORD109B en el cromosoma 15. La expresión de SNORD115 se monitoreó mediante qPCR utilizando los siguientes cebadores y sondas

Cebador directo: GGGTCAATGATGAGAACCTTAT (SEQ ID NO: 840),

Cebador inverso GGGCCTCAGCGTAATCCTATT (SEQ ID NO: 841),

Sonda interna etiquetada con el tinte FAM: TTCTGAAGAGAGGTGATGACTTAAAA (SEQ ID NO: 842)

5 La RT-qPCR se multiplexó con PPIA (Thermo Fisher Scientific) tras el tratamiento con oligonucleótidos.

La reducción del transcrito SNHG14 cadena abajo de SNORD109B (también denominado supresor UBE3A) se midió mediante RT-qPCR utilizando los siguientes cebadores y cebador directo de sonda: ATCCGAGGCATGAATCTCAC (SEQ ID NO: 843),

10

Cebador inverso: CAGGCCAAAACCCTTGATAA (SEQ ID NO: 844),

Sonda interna etiquetada con tinte FAM: TTGCTGAGCATTTTGCATC (SEQ ID NO: 845)

15 La RT-qPCR se multiplexó con PPIA (Thermo Fisher Scientific).

Los datos se presentan como % de expresión promedio en relación con la simulación en todas las placas y se normalizan al oligonucleótido de referencia para tener en cuenta la variación de placa a placa.

20 **Cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas - sistema de 96 pocillos**

Para el cribado, las soluciones madre de oligonucleótidos se prediluyeron a las concentraciones indicadas con agua en placas de microtitulación de 96 pocillos (placa compuesta). El diseño de placa sirvió como molde de tratamiento. Se transfirieron dos microlitros de dilución de oligonucleótidos de cada pocillo de la placa de compuesto a una placa de cultivo respectiva. Toda la manipulación de líquidos se realizó en condiciones estériles en un flujo laminar utilizando un sistema robótico de laboratorio semiautomatizado (Beckman Coulter). Los cultivos de células neuronales se incubaron con oligonucleótidos durante 5 días sin cambio de medio. Posteriormente, los cultivos neuronales se lisaron y el ARN se purificó utilizando el kit de purificación de ARN Pure Link Pro96 (12173011A) LifeTechnologies. La manipulación de líquidos se realizó utilizando un sistema robótico de laboratorio semiautomatizado (Beckmancoulter). El análisis de qPCR de Ube3a y Ube3a-ATS se llevó a cabo en un sistema de PCR en tiempo real ViiA™ 7 Thermo Fisher Scientific utilizando el qScript™ XLT 1-Step RT-qPCR ToughMix Low ROX, de Quanta (95134-50).

25

30

Se utilizaron los siguientes cebadores y sondas:

35

qPCR UBE3a-Sense:

Cebador directo: ATATGTGGAAGCCGGAATCT (SEQ ID NO: 697),

40

Cebador inverso: TCCCAGAACTCCCTAATCAGAA (SEQ ID NO: 698),

Sonda interna etiquetada con tinte FAM: ATGACGGTGGCTATACCAGG (SEQ ID NO: 699)

45 transcrito qPCR SNHG14 cadena abajo de SNORD109B (también denominado supresor UBE3A): Conjunto de cebadores y sondas disponibles comercialmente de ThermoFisher: Hs01372957_m1. Estos cebadores amplifican una secuencia que abarca exón-exón de 87 pb en el transcrito de Genbank AF400500.1

Transcripción QPCR GAPDH:

50 Conjunto de cebadores y sondas disponibles comercialmente de ThermoFisher: Símbolo genético: con los siguientes detalles del ensayo: RefSeq: NM_002046.3, Ubicación de exón de sonda:3, Tamaño de amplicón: 122 pb. ID de ensayo TaqMan correspondiente: Hs99999905_m1.

55 La RT-qPCR para Ube3a y Ube3a-ATS se multiplexó con GAPDH como gen de mantenimiento para la normalización. Cada placa incluye un oligonucleótido no dirigido (simulado) como control negativo (TTGaataagtgaTGT (SEQ ID NO: 846)) y un oligonucleótido de referencia CMP ID NO: 21_1, lo que resulta en la regulación positiva del ARNm de UBE3A. Además, se incluyó un panel de oligos que no se dirigen al transcrito Ub3a o SNHG14 cadena abajo de SNORD109B (también denominado supresor UBE3A) para monitorear el ruido del ensayo y el riesgo de detectar falsos positivos. Estos se distribuyeron aleatoriamente sobre las placas.

60

Oligonucleótidos de control:

CGAaccactgaaCAA	(SEQ ID NO: 819)
CGAaccactgaacAAA	(SEQ ID NO: 820)

CGAagtgcacaCG	(SEQ ID NO: 821)
GCGtaaagagaGGT	(SEQ ID NO: 822)
GAGAaggcacagaCGG	(SEQ ID NO: 823)
GCGaagtgcacaCGG	(SEQ ID NO: 824)
GAGaaggcacagaCGG	(SEQ ID NO: 825)
CGAaccactgAACA	(SEQ ID NO: 826)
GAAccactgaacAAA	(SEQ ID NO: 827)
caGCGtaaagagaGG	(SEQ ID NO: 828)
GCGtaaagagAGG	(SEQ ID NO: 829)
CGAaccactgaAC	(SEQ ID NO: 830)
CGAAccactgaaCAAA	(SEQ ID NO: 831)
AGCgaagtgcacaCGG	(SEQ ID NO: 832)
AGGtgaagcgaAGTG	(SEQ ID NO: 833)
TAGTaaactgagCCA	(SEQ ID NO: 834)
AGAaggcacagaCGG	(SEQ ID NO: 835)
CCGcagtatggaTCG	(SEQ ID NO: 836)

Ejemplo 1 - Actividad de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales primarias de ratón

Oligonucleótidos que se dirigen a la parte del ARN no codificante largo de SNHG14 que es antisentido al pre-ARNm de UBE3A (posición 55319 a 141053 de la SEQ ID NO: 1) se evaluaron para determinar su capacidad para reducir el transcrito de ARN no codificante largo SNHG14 que previene la expresión de UBE3A (también denominado supresor UBE3A o UBE3A-SUP en la tabla de datos) y su capacidad para inducir la reexpresión de ARNm de UBE3A en cultivos de células de neuronas corticales primarias de ratón, obtenidas como se describe en la sección "Materiales y métodos" anterior. La concentración de oligonucleótidos fue de 5 microM.

Los oligonucleótidos se cribaron de acuerdo con el protocolo para el cribado en cultivos de células de neuronas corticales de ratón descrito en la sección "Materiales y métodos". Los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: Actividad de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales primarias de ratón.

CMP ID NO	oligonucleótido	% de control de UBE3A_SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
95_1	CTCAacttgctttaAT	3,6	0,1	154,1	15,1
95_2	CTcatacttgctttaAT	15,9	2,6	119,8	12,4
96_1	ACatctcatacttGCTT	4,0	0,5	149,9	11,5
96_2	ACatctcatacttgCTT	9,3	3,9	139,9	36,4
96_3	ACatctcatacttgCTT	3,1	0,2	143,2	3,9
97_1	ACatctcatactTGCT	4,0	1,5	154,5	10,0
97_2	ACatctcatacttgCT	6,1	1,7	141,1	14,1
97_3	ACatctcatactTGCT	3,7	0,6	162,7	15,0
97_4	ACATctcatacttgCT	5,2	0,4	156,7	24,4
98_1	TAcatctcatactTGCT	5,0	0,9	159,0	15,6
98_2	TAcatctcatacttgCT	15,5	5,3	130,4	3,4
98_3	TACAtctcatacttgCT	4,7	0,4	140,3	38,2
101_1	TACatctcatactTGC	2,6	0,5	152,6	10,2
101_2	TAcatctcatactTGC	19,2	6,0	112,0	15,0
101_3	TAcatctcatactTGC	3,5	0,4	117,2	13,7

CMP ID NO	oligonucleótido	% de control de UBE3A_SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
101_4	TACAtctcacttGC	3,0	0,7	140,5	12,4
100_1	CTAcatctcactTGC	5,4	0,8	160,4	4,1
100_2	CTacatctcacttGC	9,6	3,7	159,2	14,5
100_3	CTacatctcactTGC	3,0	0,1	133,2	5,9
99_2	CCtacatctcacttGC	7,8	1,4	150,7	11,0
99_3	CCtacatctcactTGC	3,2	0,6	134,7	12,5
99_4	CCtacatctcactTTGC	2,7	0,2	145,2	4,7
102_1	CCTAcatctcactTG	5,8	1,7	127,0	24,5
102_2	CCtacatctcactTG	20,2	6,6	129,7	9,2
102_4	CCTacatctcactTTG	4,0	0,6	140,2	7,2
102_3	CCTacatctcactTG	3,9	1,0	133,3	10,0
104_1	CCTacatctcataCTT	6,6	1,5	136,5	8,7
104_3	CCtacatctcatACTT	3,5	0,4	131,4	6,0
103_1	ACCtacatctcataCTT	5,8	1,4	130,8	0,7
103_2	ACCtacatctcataTT	11,4	2,2	123,6	12,4
103_3	ACCtacatctcatACTT	5,8	0,8	132,2	4,5
105_1	TACCTacatctcataTT	5,2	0,8	152,3	7,2
106_1	TTAcctacatctcataCTT	13,3	3,0	140,1	17,5
106_2	TTacctacatctcataTT	21,0	1,4	116,9	15,0
107_1	ACCTacatctcataCT	6,2	0,9	119,2	3,4
107_2	ACctacatctcataCT	14,3	7,4	142,9	13,7
108_1	TACCTacatctcataCT	5,6	1,0	127,0	10,7
108_2	TAcctacatctcataCT	21,4	12,5	117,1	8,5
109_1	TTacctacatctcaTACT	4,4	0,4	138,9	1,2
109_2	TTacctacatctcataCT	22,9	3,3	117,1	13,0
110_1	TTAcctacatctcaTAC	8,7	2,1	133,2	5,1
110_2	TTacctacatctcatAC	21,0	5,1	111,4	11,1
111_1	GTacctacatctCATA	8,0	2,4	143,8	14,8
111_2	GTacctacatctcaTA	19,0	2,3	115,4	4,1
112_1	GTTacctacatctCAT	6,6	1,4	145,5	16,8
112_2	GTacctacatctcAT	15,8	4,5	120,3	8,1
126_1	TCACttccagatatCA	8,0	1,9	133,8	5,4
126_3	TCactttccagatatCA	53,4	75,9	112,0	11,4
128_1	ACATgtccctttataTT	16,3	2,5	114,7	11,1
128_2	ACatgtccctttataTT	14,8	1,1	136,9	6,2
129_1	ACAtgtccctttaTAT	11,8	1,9	135,0	14,3
132_1	CTCAtccctccaagaAA	9,1	1,6	131,7	8,4
132_2	CTcatccctccaagaAA	11,2	3,9	159,3	17,7

Ejemplo 2 - Actividad de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas

Los oligonucleótidos que se dirigen a SNHG14 humano en la región cadena abajo de SNORD109B correspondiente a la posición 25278410 a 25419462 en el cromosoma 15 (SEQ ID NO: 1) se probaron en cultivos de células neuronales humanas derivadas de pacientes (ver protocolo en la sección "Materiales y métodos"). Se analizó la capacidad de los oligonucleótidos para reducir el transcrito SNHG14 en la región cadena abajo de SNORD109B (también denominado supresor UBE3A o UBE3A-SUP en la tabla de datos), sin afectar la expresión de SNORD115. Además, se analizó la capacidad para inducir la reexpresión de ARNm de UBE3A.

Los oligonucleótidos se cribaron de acuerdo con el protocolo para el cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas descrito en la sección "Materiales y métodos" anterior.

Los resultados se muestran en la tabla 5. La expresión del ARNm de UBE3A se ha medido para todos los compuestos, mientras que la inactivación del supresor UBE3A y el mantenimiento de los niveles de SNORD115 no se han analizado para todos los compuestos.

Table 5. Oligonucleotide activity in patient derived human neuronal cell cultures.

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Diana	% de control conc. de oligo 0.2 μ M	sd	% de control conc. de oligo 1.0 μ M	sd	% de control conc. de oligo 5.0 μ M	sd
1678	10_1	UBE3A	107	14	88	10	151	8
1679	12_2	UBE3A	100	9	87	14	158	16
1687	20_1	UBE3A	87	7	102	22	213	44
1712	21_1	UBE3A	127	23	166	6	178	13
1712	21_1	UBE3A-SUP	81	3	82	8	72	12
1712	21_1	SNORD115	115	6	142	24	169	26
4167	22_1	UBE3A	87	5	90	8	146	20
4170	27_1	UBE3A	94	16	106	11	170	10

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Diana	% de Control de conc. de oligo 0.2 μ M	sd	% de Control de conc. de oligo 1.0 μ M	sd	% de Control de conc. de oligo 5.0 μ M	sd
4171	29_2	UBE3A	86	13	100	12	194	35
4172	30_1	UBE3A	96	6	121	12	209	27
9210	35_1	UBE3A	88	5	112	23	195	27
10838	37_1	UBE3A	77	7	85	9	169	24
15565	38_2	UBE3A	93	11	108	6	167	34
22209	42_1	UBE3A	125	16	143	14	180	17
22209	42_1	UBE3A-SUP	108	14	98	15	85	18
22209	42_1	SNORD115	101	14	93	25	127	21
30448	43_1	UBE3A	99	5	95	13	115	8
30451	44_1	UBE3A	99	15	80	20	141	17
30451	44_2	UBE3A	98	31	104	16	119	7
30687	46_1	UBE3A	91	8	87	5	167	20
36066	48_1	UBE3A	95	6	111	10	155	29
36066	48_1	UBE3A-SUP	76	7	84	24	110	31
36066	48_1	SNORD115	99	14	111	20	94	6
36068	50_1	UBE3A	109	15	105	11	92	14
36068	50_1	UBE3A-SUP	122	24	93	28	73	7
36068	50_1	SNORD115	120	15	113	12	99	6
37208	51_1	UBE3A	114	16	101	7	101	3
37208	51_1	UBE3A-SUP	128	21	67	9	84	13
37208	51_1	SNORD115	140	26	110	9	100	11
46130	52_1	UBE3A	139	3	160	1	236	36
46130	52_1	UBE3A-SUP	135	16	133	26	160	32
46130	52_1	SNORD115	104	8	119	14	100	8
48145	58_1	UBE3A	179	3	122	17	115	NA
48170	76_1	UBE3A	85	16	100	8	155	12
48171	80_1	UBE3A	120	7	114	10	172	20
48171	78_1	UBE3A	136	31	103	20	169	11
48172	82_2	UBE3A	96	11	121	4	186	32
48172	84_1	UBE3A	95	14	100	8	158	14
49343	85_1	UBE3A	97	22	121	10	189	17
49722	87_1	UBE3A	111	9	126	11	177	22
52417	92_1	UBE3A	133	7	140	30	140	8
52417	92_1	UBE3A-SUP	88	14	80	14	82	8
52417	92_1	SNORD115	102	8	114	20	91	9
52420	93_1	UBE3A	111	14	120	9	126	16
52420	93_1	UBE3A-SUP	104	23	82	20	79	8
52420	93_1	SNORD115	110	11	114	17	95	7
53953	94_1	UBE3A	117	12	147	15	166	15
53953	94_1	UBE3A-SUP	92	18	81	5	86	22

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Diana	% de Control de conc. de oligo 0.2 μ M	sd	% de Control de conc. de oligo 1.0 μ M	sd	% de Control de conc. de oligo 5.0 μ M	sd
53953	94_1	SNORD115	124	33	122	17	106	14
60819	95_1	UBE3A	103	11	131	14	175	7
60819	95_1	UBE3A-SUP	93	13	87	3	74	6
60819	95_1	SNORD115	162	19	158	20	201	11
60819	95_2	UBE3A	147	10	129	20	117	2
60819	95_2	UBE3A-SUP	118	24	87	13	83	8
60819	95_2	SNORD115	104	17	118	10	129	6
60823	96_1	UBE3A	115	16	135	19	174	17
60823	96_1	UBE3A-SUP	104	25	93	32	91	11
60823	96_2	UBE3A	108	7	114	9	115	13
60823	96_2	UBE3A-SUP	99	17	92	19	93	10
60824	97_1	UBE3A	111	12	134	23	169	14
60824	97_1	UBE3A-SUP	110	27	105	33	92	10
60824	97_2	UBE3A	124	13	126	12	124	11
60824	97_2	UBE3A-SUP	113	17	107	33	96	20
60824	98_1	UBE3A	111	16	119	11	136	14
60824	98_1	UBE3A-SUP	118	34	98	23	82	19
60824	98_1	SNORD115	109	11	123	18	114	16
60824	98_2	UBE3A	128	10	109	7	136	12
60824	98_2	UBE3A-SUP	91	15	77	11	110	16
60824	98_2	SNORD115	101	3	110	7	124	11
60825	99_1	UBE3A	125	6	115	5	131	10
60825	99_1	UBE3A-SUP	139	18	121	34	127	45
60825	99_1	SNORD115	110	18	112	12	99	19
60825	99_2	UBE3A	120	21	111	11	135	22
60825	99_2	UBE3A-SUP	96	21	79	15	75	11
60825	99_2	SNORD115	104	34	113	22	131	24
60825	100_1	UBE3A	123	34	139	34	145	21
60825	100_1	UBE3A-SUP	104	37	127	46	99	17
60825	100_2	UBE3A	124	46	138	37	145	31
60825	100_2	UBE3A-SUP	111	36	120	47	92	11
60825	101_1	UBE3A	112	18	123	15	150	13
60825	101_1	UBE3A-SUP	96	18	102	14	88	12
60825	101_2	UBE3A	118	15	138	24	139	32
60825	101_2	UBE3A-SUP	100	29	110	39	92	10
60826	102_1	UBE3A	132	17	120	7	125	9
60826	102_1	UBE3A-SUP	113	16	83	5	88	18
60826	102_1	SNORD115	121	36	131	23	100	9
60826	102_2	UBE3A	90	6	116	23	103	7
60826	102_2	UBE3A-SUP	91	7	90	12	64	18

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Diana	% de Control de conc. de oligo 0.2 µM	sd	% de Control de conc. de oligo 1.0 µM	sd	% de Control de conc. de oligo 5.0 µM	sd
60826	102_2	SNORD115	116	15	146	27	183	28
60827	103_1	UBE3A	106	8	112	10	115	9
60827	103_1	UBE3A-SUP	99	15	110	28	94	8
60827	103_2	UBE3A	107	14	120	13	112	14
60827	103_2	UBE3A-SUP	97	14	118	38	93	20
60827	104_1	UBE3A	128	14	111	9	111	6
60827	104_1	UBE3A-SUP	111	12	97	9	87	19
60827	104_1	SNORD115	114	10	110	12	109	13
60827	104_2	UBE3A	108	10	111	16	109	10
60827	104_2	UBE3A-SUP	103	13	103	33	89	9
60827	105_1	UBE3A	122	13	121	12	121	4
60827	105_1	UBE3A-SUP	119	7	97	15	93	7
60827	105_1	SNORD115	114	21	128	12	118	9
60827	105_2	UBE3A	123	5	110	9	114	8
60827	105_2	UBE3A-SUP	110	11	89	17	94	21
60827	105_2	SNORD115	102	15	108	16	107	18
60827	106_1	UBE3A	114	17	133	23	125	9
60827	106_1	UBE3A-SUP	112	35	103	15	87	12
60827	106_2	UBE3A	110	12	130	22	123	14
60827	106_2	UBE3A-SUP	105	19	107	27	93	10
60828	107_1	UBE3A	83	11	117	13	112	6
60828	107_1	UBE3A-SUP	86	11	114	16	67	7
60828	107_1	SNORD115	108	17	130	21	137	24
60828	107_2	UBE3A	143	42	117	10	122	11
60828	107_2	UBE3A-SUP	116	12	92	4	100	8
60828	107_2	SNORD115	108	4	127	16	108	14
60828	108_1	UBE3A	120	7	127	31	132	31
60828	108_1	UBE3A-SUP	153	33	118	34	89	17
60828	108_1	SNORD115	114	9	114	9	105	15
60828	108_2	UBE3A	122	18	133	26	128	9
60828	108_2	UBE3A-SUP	101	19	100	28	89	17
60828	109_1	UBE3A	108	10	129	14	128	5
60828	109_1	UBE3A-SUP	106	21	107	24	84	8
60828	109_2	UBE3A	109	11	110	8	111	13
60828	109_2	UBE3A-SUP	95	15	86	14	83	9
60829	110_1	UBE3A	104	6	83	3	101	15
60829	110_1	UBE3A-SUP	100	13	95	12	79	4
60829	110_1	SNORD115	126	21	125	6	182	13
60829	110_2	UBE3A	92	7	87	8	96	7
60829	110_2	UBE3A-SUP	99	7	108	9	81	5

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Diana	% de Control de conc. de oligo 0.2 μ M	sd	% de Control de conc. de oligo 1.0 μ M	sd	% de Control de conc. de oligo 5.0 μ M	sd
60829	110_2	SNORD115	118	15	139	22	198	39
60830	111_1	UBE3A	110	6	122	13	124	10
60830	111_1	UBE3A-SUP	104	14	90	28	79	11
60830	111_2	UBE3A	115	10	120	15	121	10
60830	111_2	UBE3A-SUP	114	20	89	19	87	9
60831	112_1	UBE3A	93	8	94	13	106	10
60831	112_1	UBE3A-SUP	97	1	68	29	82	7
60831	112_1	SNORD115	116	20	110	13	158	20
60831	112_2	UBE3A	83	8	78	7	83	6
60831	112_2	UBE3A-SUP	106	35	80	23	69	9
60831	112_2	SNORD115	107	6	106	8	159	21
62198	113_1	UBE3A	110	3	122	6	134	9
62198	113_1	UBE3A-SUP	113	20	85	19	79	24
62198	113_1	SNORD115	116	18	123	9	91	9
62284	115_1	UBE3A	105	14	98	19	141	36
62422	116_1	UBE3A	130	19	142	29	172	18
62423	117_1	UBE3A	76	8	93	13	171	17
62439	118_1	UBE3A	75	7	88	9	150	19
66378	119_1	UBE3A	96	14	93	5	110	10
77565	126_1	UBE3A	94	6	113	5	125	14
77565	126_1	UBE3A-SUP	83	17	95	33	85	5
77565	126_1	SNORD115	105	11	123	19	152	15
77565	126_2	UBE3A	95	5	126	9	111	2
77565	126_2	UBE3A-SUP	77	27	106	21	83	15
77565	126_2	SNORD115	115	17	157	13	180	15
92321	128_1	UBE3A	102	7	91	5	111	13
92321	128_1	UBE3A-SUP	115	3	104	25	91	13
92321	128_1	SNORD115	135	9	132	12	196	35
92321	128_2	UBE3A	91	5	96	8	104	8
92321	128_2	UBE3A-SUP	112	20	92	20	79	7
92321	128_2	SNORD115	125	7	111	13	169	12
92322	129_1	UBE3A	101	5	103	7	110	7
92322	129_1	UBE3A-SUP	99	39	113	12	94	13
92322	129_1	SNORD115	124	25	114	6	140	13
92322	129_2	UBE3A	93	2	100	4	113	16
92322	129_2	UBE3A-SUP	109	4	102	22	85	7
92322	129_2	SNORD115	103	13	99	9	152	31
97154	132_1	UBE3A	100	10	128	13	142	13
97154	132_1	UBE3A-SUP	103	9	115	8	109	6
97154	132_1	SNORD115	49	7	90	12	143	25

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Diana	% de Control de conc. de oligo 0.2 μ M	sd	% de Control de conc. de oligo 1.0 μ M	sd	% de Control de conc. de oligo 5.0 μ M	sd
97154	132_2	UBE3A	111	8	128	17	128	17
97154	132_2	UBE3A-SUP	95	7	116	9	105	13
97154	133_2	SNORD115	86	7	106	9	121	9
97154	133_1	UBE3A	101	3	107	11	124	19
97154	133_1	UBE3A-SUP	112	9	117	7	146	25
97154	133_1	SNORD115	60	7	110	15	141	15
97154	133_2	UBE3A	94	13	116	14	138	12
97154	133_2	UBE3A-SUP	116	6	128	13	148	38
97154	132_2	SNORD115	76	5	108	9	160	34
106137	137_1	UBE3A	83	12	74	11	124	20
109404	138_1	UBE3A	80	20	92	7	120	21
110786	139_1	UBE3A	76	5	85	12	121	17
114826	140_1	UBE3A	87	10	88	11	136	9
116637	143_1	UBE3A	83	7	104	30	141	28
116639	144_1	UBE3A	74	17	31	39	106	33
124160	145_2	UBE3A	89	6	95	10	115	25
125499	146_1	UBE3A	83	13	76	7	124	16
125499	146_2	UBE3A	123	30	79	14	107	23
125538	150_2	UBE3A	82	17	82	7	119	24

De los 187 compuestos probados, aproximadamente el 90 % mostró reexpresión de UBE3A en comparación con el oligonucleótido simulado a la concentración de 5 micromolar. El número de oligonucleótidos capaces de inducir la reexpresión de UBE3A es mayor en la región entre la posición 1 a 55318 de la SEQ ID NO: 1 (región no superpuesta) y luego en la región complementaria a la región codificante de UBE3A (región superpuesta). La figura 2 grafica la distribución de los oligonucleótidos de acuerdo con su posición en el cromosoma 15 frente a la expresión de ARNm de UBE3A en relación con el oligonucleótido simulado.

Para los oligonucleótidos donde se ha probado SNORD115 no hay una regulación negativa significativa en comparación con los simulados a 1 y 5 μ M.

Ejemplo 3 - Actividad de oligonucleótidos que se dirigen al transcrito SNHG14 en la región cadena abajo de SNORD109B y cadena arriba de la región antisentido al pre-ARNm de UBE3A

Los oligonucleótidos que se dirigen a la posición 4806-54939 de la SEQ ID NO: 1 se probaron en cultivos de células neuronales humanas derivadas de pacientes (ver protocolo en la sección "Materiales y métodos"). La capacidad de los oligonucleótidos para reducir el transcrito SNHG14 en la región cadena abajo de SNORD109B (también denominado supresor UBE3A o UBE3A-SUP en la tabla de datos. Además, se analizó la capacidad para inducir la reexpresión de ARNm de UBE3A.

Los oligonucleótidos se cribaron de acuerdo con el protocolo para el cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas descrito en la sección "Materiales y métodos" - "Cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas - sistema de 96 pocillos"

Los resultados se muestran en la tabla 6.

Tabla 6: Actividad de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas derivadas de pacientes.

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
4806	151_1	0,2	66	2	125	NA
4806	151_1	1	53	10	NA	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
4808	152_1	0,2	49	6	167	NA
4808	152_1	1	33	4	289	NA
4809	153_1	0,2	41	1	208	NA
4809	153_1	1	29	10	NA	NA
4811	154_1	0,2	48	3	282	NA
4811	154_1	1	37	5	331	NA
4812	155_1	0,2	35	5	286	64
4812	155_1	1	32	3	327	21
4972	156_1	0,2	60	6	145	6
4972	156_1	1	46	14	145	NA
4973	157_1	0,2	75	9	128	6
4973	157_1	1	59	NA	158	NA
4979	158_1	0,2	46	9	131	NA
4979	158_1	1	37	5	219	8
5058	159_1	0,2	69	6	133	19
5058	159_1	1	51	14	NA	NA
5071	160_1	0,2	55	8	98	NA
5071	160_1	1	39	7	136	34
5078	161_1	0,2	65	7	205	18
5078	161_1	1	51	10	306	31
5094	162_1	0,2	53	5	154	27
5094	162_1	1	34	8	300	65
5096	163_1	0,2	44	1	206	49
5096	163_1	1	36	6	316	NA
5100	164_1	0,2	34	3	220	NA
5100	164_1	1	30	3	227	32
5101	165_1	0,2	38	7	245	NA
5101	165_1	1	36	4	246	55
5218	166_1	0,2	45	4	240	NA
5218	166_1	1	36	6	280	44
5218	167_1	0,2	46	2	261	NA
5218	167_1	1	31	4	346	30
5224	168_1	0,2	39	3	377	40
5224	168_1	1	33	5	338	65
5224	169_1	0,2	37	4	313	NA
5224	169_1	1	31	2	308	3
5427	170_1	0,2	89	13	105	26
5427	170_1	1	117	35	124	NA
5434	171_1	0,2	51	5	164	10
5434	171_1	1	33	6	213	46

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
5785	172_1	0,2	46	5	210	NA
5785	172_1	1	38	4	342	NA
5786	173_1	0,2	54	4	292	61
5786	173_1	1	39	6	552	NA
6341	174_1	0,2	97	11	126	3
6341	174_1	1	90	33	NA	NA
6694	175_1	0,2	44	4	226	NA
6694	175_1	1	35	4	296	NA
6695	176_1	0,2	32	7	297	87
6695	176_1	1	29	4	263	9
6958	177_1	0,2	58	7	244	76
6958	177_1	1	47	NA	NA	NA
7159	179_1	0,2	33	4	282	NA
7159	179_1	1	29	5	289	7
7159	178_1	0,2	43	5	248	NA
7159	178_1	1	32	4	258	NA
7720	180_1	0,2	75	6	144	36
7720	180_1	1	54	7	233	26
7724	181_1	0,2	72	6	177	20
7724	181_1	1	45	19	224	62
7725	182_1	0,2	65	5	139	37
7725	182_1	1	47	4	208	76
7725	183_1	0,2	103	13	140	2
7725	183_1	1	74	6	NA	NA
7727	184_1	0,2	45	2	300	107
7727	184_1	1	35	2	272	16
8117	185_1	0,2	87	17	122	13
8117	185_1	1	63	17	175	NA
8118	186_1	0,2	40	5	368	105
8118	186_1	1	33	5	NA	NA
8119	187_1	0,2	62	5	197	NA
8119	187_1	1	43	13	517	143
8120	188_1	0,2	96	10	136	41
8120	188_1	1	79	22	146	19
8571	189_1	0,2	53	11	204	NA
8571	189_1	1	49	24	298	15
8573	190_1	0,2	54	9	140	9
8573	190_1	1	50	10	267	4
8574	191_1	0,2	56	1	117	NA
8574	191_1	1	57	13	199	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
8575	192_1	0,2	56	9	165	10
8575	192_1	1	54	13	246	NA
8576	193_1	0,2	56	6	185	7
8576	193_1	1	52	8	330	35
8585	194_1	0,2	47	2	302	NA
8585	194_1	1	39	7	NA	NA
8819	195_1	0,2	62	10	155	10
8819	195_1	1	41	3	192	7
8820	196_1	0,2	55	12	237	69
8820	196_1	1	40	3	278	26
8887	197_1	0,2	69	15	301	59
8887	197_1	1	58	7	383	92
9150	198_1	0,2	49	6	NA	NA
9150	198_1	1	43	3	365	38
9201	199_1	0,2	79	23	88	42
9201	199_1	1	64	24	140	22
9202	201_1	0,2	61	10	NA	NA
9202	201_1	1	45	8	343	27
9202	200_1	0,2	47	3	287	76
9202	200_1	1	41	4	281	NA
9203	202_1	0,2	55	17	166	92
9203	202_1	1	40	5	297	54
9209	203_1	0,2	60	1	122	NA
9209	203_1	1	40	14	204	8
9210	204_1	0,2	43	2	216	NA
9210	204_1	1	37	3	409	NA
9210	205_1	0,2	45	8	187	NA
9210	205_1	1	37	22	336	18
9211	206_1	0,2	51	10	384	17
9211	206_1	1	42	3	381	35
9211	207_1	0,2	65	8	301	28
9211	207_1	1	50	5	272	53
9212	35_2	0,2	42	11	203	16
9212	35_2	1	44	18	335	NA
9212	208_1	0,2	64	5	147	58
9212	208_1	1	50	6	260	73
9213	209_1	0,2	57	7	NA	NA
9213	209_1	1	49	4	346	31
9214	210_1	0,2	49	7	139	NA
9214	210_1	1	45	7	223	59

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
10832	211_1	0,2	70	6	147	10
10832	211_1	1	56	9	200	38
10837	212_1	0,2	59	9	146	46
10837	212_1	1	41	6	226	47
10838	213_1	0,2	50	8	247	69
10838	213_1	1	44	12	307	NA
10877	214_1	0,2	108	21	115	1
10877	214_1	1	92	37	88	32
11434	215_1	0,2	97	12	81	23
11434	215_1	1	80	26	111	11
11435	216_1	0,2	90	16	87	NA
11435	216_1	1	82	29	82	21
11436	217_1	0,2	87	6	83	11
11436	217_1	1	68	26	123	NA
11438	218_1	0,2	57	5	133	NA
11438	218_1	1	44	16	188	NA
11439	219_1	0,2	84	1	93	NA
11439	219_1	1	66	22	113	29
11464	220_1	0,2	67	9	209	51
11464	220_1	1	41	6	256	33
11507	221_1	0,2	59	6	237	NA
11507	221_1	1	40	63	320	NA
11508	222_1	0,2	53	7	195	NA
11508	222_1	1	48	12	302	NA
11511	223_1	0,2	41	3	210	6
11511	223_1	1	37	9	273	NA
11513	224_1	0,2	22	8	288	91
11513	224_1	1	26	5	360	46
11514	225_1	0,2	98	17	98	31
11514	225_1	1	68	16	129	11
11736	226_1	0,2	69	8	197	80
11736	226_1	1	55	7	329	66
12361	227_1	0,2	48	8	183	56
12361	227_1	1	37	4	193	46
12794	228_1	0,2	38	9	201	71
12794	228_1	1	32	2	362	48
12795	229_1	0,2	50	12	161	30
12795	229_1	1	34	7	301	35
12796	230_1	0,2	44	12	237	86
12796	230_1	1	32	3	379	106

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
12894	232_1	0,2	91	17	79	27
12894	232_1	1	66	10	99	24
12894	231_1	0,2	80	5	89	NA
12894	231_1	1	57	14	164	31
12895	234_1	0,2	88	11	75	32
12895	234_1	1	68	19	91	24
12895	233_1	0,2	57	5	199	37
12895	233_1	1	38	7	249	57
12896	235_1	0,2	72	3	176	9
12896	235_1	1	45	3	251	42
13223	236_1	0,2	40	3	267	66
13223	236_1	1	31	3	270	23
13224	238_1	0,2	33	3	265	NA
13224	238_1	1	28	4	265	6
13224	237_1	0,2	38	2	212	NA
13224	237_1	1	31	1	254	31
13225	239_1	0,2	42	5	317	113
13225	239_1	1	29	7	215	26
13226	240_1	0,2	38	7	223	NA
13226	240_1	1	32	5	232	16
15115	241_1	0,2	61	8	377	15
15115	241_1	1	41	3	377	43
15258	242_1	0,2	66	14	133	35
15258	242_1	1	55	10	170	17
15568	243_1	0,2	62	13	192	58
15568	243_1	1	41	11	309	5
15570	244_1	0,2	53	17	252	59
15570	244_1	1	44	5	332	52
15572	245_1	0,2	57	21	321	122
15572	245_1	1	49	7	407	77
15573	246_1	0,2	47	16	348	129
15573	246_1	1	40	7	410	69
15574	247_1	0,2	48	14	326	116
15574	247_1	1	44	8	411	36
15722	248_1	0,2	51	3	258	17
15722	248_1	1	36	3	230	NA
16597	249_1	0,2	66	19	111	39
16597	249_1	1	54	14	174	44
16603	250_1	0,2	67	26	89	31
16603	250_1	1	56	6	172	32

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
16730	251_1	0,2	36	5	354	41
16730	251_1	1	31	2	326	75
16849	252_1	0,2	74	17	188	81
16849	252_1	1	48	17	282	1
17089	253_1	0,2	70	17	98	37
17089	253_1	1	62	19	153	13
17401	254_1	0,2	42	6	209	83
17401	254_1	1	29	3	327	49
24290	255_1	0,2	106	13	105	36
24290	255_1	1	109	21	136	NA
24296	256_1	0,2	92	20	117	30
24296	256_1	1	93	15	138	21
24811	257_1	0,2	85	12	126	4
24811	257_1	1	74	12	137	17
25032	258_1	0,2	50	11	329	131
25032	258_1	1	39	5	411	53
25033	259_1	0,2	40	10	343	50
25033	259_1	1	31	3	483	84
25250	260_1	0,2	33	10	279	42
25250	260_1	1	33	4	338	65
25251	261_1	0,2	40	8	209	97
25251	261_1	1	34	3	370	57
25718	262_1	0,2	56	20	113	48
25718	262_1	1	45	8	198	65
25720	263_1	0,2	84	7	121	39
25720	263_1	1	72	11	88	10
25721	264_1	0,2	83	15	87	40
25721	264_1	1	84	22	NA	NA
26331	265_1	0,2	93	5	88	38
26331	265_1	1	81	8	NA	NA
27165	266_1	0,2	63	3	117	39
27165	266_1	1	46	9	174	15
27248	267_1	0,2	81	10	124	17
27248	267_1	1	59	10	190	112
29330	268_1	0,2	109	4	124	48
29330	268_1	1	98	28	114	35
29635	269_1	0,2	45	1	218	50
29635	269_1	1	33	9	267	NA
29635	270_1	0,2	55	5	225	41
29635	270_1	1	45	8	NA	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
29636	271_1	0,2	48	2	285	56
29636	271_1	1	40	7	359	99
29636	272_1	0,2	48	3	166	5
29636	272_1	1	35	8	293	40
29637	273_1	0,2	56	5	255	47
29637	273_1	1	46	4	300	105
29637	274_1	0,2	67	7	134	35
29637	274_1	1	54	7	234	19
29661	275_1	0,2	51	3	167	15
29661	275_1	1	42	11	251	NA
29661	276_1	0,2	54	5	127	17
29661	276_1	1	39	8	229	NA
29684	277_1	0,2	40	3	168	73
29684	277_1	1	31	13	NA	NA
29684	278_1	0,2	46	7	179	2
29684	278_1	1	36	8	NA	NA
30455	279_1	0,2	102	20	96	34
30455	279_1	1	86	22	118	23
30456	280_1	0,2	94	23	91	28
30456	280_1	1	83	18	134	36
30457	281_1	0,2	89	23	97	37
30457	281_1	1	94	23	106	39
30458	282_1	0,2	99	14	77	27
30458	282_1	1	103	17	96	20
30462	283_1	0,2	66	26	98	36
30462	283_1	1	56	14	129	13
30465	284_1	0,2	73	11	114	47
30465	284_1	1	57	10	197	63
30601	285_1	0,2	41	31	311	29
30601	285_1	1	30	16	373	40
30605	286_1	0,2	40	2	221	86
30605	286_1	1	33	6	375	NA
30609	287_1	0,2	43	3	267	65
30609	287_1	1	37	5	332	27
30610	288_1	0,2	46	6	253	79
30610	288_1	1	38	3	338	NA
30667	289_1	0,2	38	15	325	144
30667	289_1	1	36	3	461	68
30668	290_1	0,2	74	19	124	54
30668	290_1	1	58	14	183	20

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
30669	291_1	0,2	86	18	98	40
30669	291_1	1	78	12	133	26
30670	292_1	0,2	93	10	86	31
30670	292_1	1	94	16	127	22
30679	293_1	0,2	85	19	83	21
30679	293_1	1	87	21	113	23
30681	294_1	0,2	92	17	78	20
30681	294_1	1	100	19	86	22
30682	295_1	0,2	93	22	101	40
30682	295_1	1	94	33	101	8
30699	296_1	0,2	80	24	134	6
30699	296_1	1	47	21	232	36
30700	297_1	0,2	53	5	146	26
30700	297_1	1	32	8	NA	NA
30700	298_1	0,2	47	4	221	NA
30700	298_1	1	38	0	294	NA
30701	299_1	0,2	49	4	140	NA
30701	299_1	1	23	NA	NA	NA
30701	300_1	0,2	50	9	163	19
30701	300_1	1	39	11	346	11
30702	301_1	0,2	66	9	116	36
30702	301_1	1	44	14	230	51
30711	302_1	0,2	41	14	288	120
30711	302_1	1	40	5	422	132
30714	303_1	0,2	45	9	355	94
30714	303_1	1	31	5	355	8
30715	305_1	0,2	39	4	292	56
30715	305_1	1	34	12	253	5
30715	304_1	0,2	50	13	263	87
30715	304_1	1	43	7	285	12
31630	306_1	0,2	92	32	134	48
31630	306_1	1	85	25	177	26
31632	307_1	0,2	94	24	92	32
31632	307_1	1	86	17	109	33
31633	308_1	0,2	92	18	78	13
31633	308_1	1	102	23	98	7
32755	310_1	0,2	47	12	220	40
32755	310_1	1	40	16	285	NA
32755	309_1	0,2	62	6	167	NA
32755	309_1	1	40	10	225	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
32756	311_1	0,2	55	9	128	9
32756	311_1	1	56	NA	224	NA
33366	312_1	0,2	64	23	121	4
33366	312_1	1	56	10	137	1
33367	313_1	0,2	81	7	91	NA
33367	313_1	1	79	22	115	12
33368	314_1	0,2	70	4	103	NA
33368	314_1	1	57	15	157	NA
33369	315_1	0,2	73	12	87	20
33369	315_1	1	67	19	155	NA
33375	316_1	0,2	79	18	100	18
33375	316_1	1	51	14	159	39
33377	317_1	0,2	46	21	248	72
33377	317_1	1	41	9	313	NA
33378	318_1	0,2	38	17	273	63
33378	318_1	1	36	7	321	1
36606	319_1	0,2	79	10	154	21
36606	319_1	1	48	9	233	65
36607	320_1	0,2	60	9	157	18
36607	320_1	1	49	9	206	25
38092	321_1	0,2	51	10	221	59
38092	321_1	1	41	5	328	39
38297	322_1	0,2	43	9	298	31
38297	322_1	1	34	6	365	91
39173	323_1	0,2	98	8	119	27
39173	323_1	1	82	20	177	21
39174	324_1	0,2	89	8	139	24
39174	324_1	1	84	23	192	15
39175	325_1	0,2	93	18	167	13
39175	325_1	1	68	17	203	33
39176	326_1	0,2	79	12	185	83
39176	326_1	1	55	17	374	107
39228	327_1	0,2	75	12	151	29
39228	327_1	1	57	8	207	32
39230	328_1	0,2	65	11	176	19
39230	328_1	1	52	19	357	NA
39231	329_1	0,2	63	19	150	35
39231	329_1	1	46	6	257	43
39563	330_1	0,2	69	10	116	34
39563	330_1	1	56	11	196	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
39808	331_1	0,2	40	8	201	17
39808	331_1	1	25	5	300	NA
39808	332_1	0,2	40	14	282	109
39808	332_1	1	33	7	404	81
39931	333_1	0,2	80	11	107	53
39931	333_1	1	70	16	112	26
41114	334_1	0,2	64	4	113	NA
41114	334_1	1	28	NA	179	NA
41444	335_1	0,2	57	17	165	39
41444	335_1	1	46	4	290	40
41445	336_1	0,2	51	2	134	NA
41445	336_1	1	42	15	238	NA
41446	337_1	0,2	63	1	108	NA
41446	337_1	1	56	14	151	22
41725	338_1	0,2	91	16	130	50
41725	338_1	1	75	23	154	27
41726	339_1	0,2	66	20	142	23
41726	339_1	1	55	14	193	NA
41728	340_1	0,2	60	16	137	23
41728	340_1	1	51	13	233	NA
42167	341_1	0,2	70	9	138	7
42167	341_1	1	51	11	182	20
42168	343_1	0,2	67	9	210	92
42168	343_1	1	52	6	193	NA
42168	342_1	0,2	51	6	183	NA
42168	342_1	1	46	10	275	14
42169	344_1	0,2	55	1	231	32
42169	344_1	1	35	3	NA	NA
42169	345_1	0,2	55	7	164	41
42169	345_1	1	45	5	284	27
42287	346_1	0,2	66	7	144	32
42287	346_1	1	53	5	279	34
42289	347_1	0,2	75	20	125	10
42289	347_1	1	68	7	241	69
43452	348_1	0,2	62	12	231	92
43452	348_1	1	48	23	257	72
43453	349_1	0,2	52	11	142	41
43453	349_1	1	44	23	257	34
43562	350_1	0,2	50	13	148	35
43562	350_1	1	36	10	NA	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
43565	351_1	0,2	71	10	116	43
43565	351_1	1	60	11	154	37
43566	352_1	0,2	65	19	139	14
43566	352_1	1	44	8	255	23
43634	353_1	0,2	63	25	172	75
43634	353_1	1	51	22	214	NA
44180	355_1	0,2	60	6	165	8
44180	355_1	1	57	25	145	NA
44180	354_1	0,2	76	17	149	55
44180	354_1	1	48	10	240	29
44181	356_1	0,2	60	5	170	27
44181	356_1	1	43	15	154	55
44183	357_1	0,2	50	15	214	33
44183	357_1	1	37	17	196	19
44184	358_1	0,2	57	5	155	31
44184	358_1	1	47	10	257	94
44439	359_1	0,2	46	4	220	53
44439	359_1	1	45	2	347	52
44440	360_1	0,2	48	9	261	37
44440	360_1	1	44	6	NA	NA
44440	361_1	0,2	43	5	218	46
44440	361_1	1	29	3	291	19
44441	362_1	0,2	50	5	192	60
44441	362_1	1	45	7	290	58
44441	363_1	0,2	45	10	185	51
44441	363_1	1	43	10	247	NA
44442	364_1	0,2	54	8	124	24
44442	364_1	1	39	5	271	54
44442	365_1	0,2	59	6	166	9
44442	365_1	1	44	8	313	47
44443	367_1	0,2	55	10	161	29
44443	367_1	1	40	7	314	67
44443	366_1	0,2	51	5	202	44
44443	366_1	1	41	10	300	31
44477	368_1	0,2	73	6	155	58
44477	368_1	1	52	3	362	141
44478	369_1	0,2	82	18	130	35
44478	369_1	1	58	11	228	66
44776	370_1	0,2	60	7	128	20
44776	370_1	1	46	5	274	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
45216	371_1	0,2	50	10	149	33
45216	371_1	1	41	8	260	59
45217	372_1	0,2	59	7	132	45
45217	372_1	1	39	4	270	12
45217	373_1	0,2	47	3	167	52
45217	373_1	1	38	4	330	62
45218	374_1	0,2	51	9	189	27
45218	374_1	1	42	9	359	93
45246	375_1	0,2	61	8	175	29
45246	375_1	1	50	7	257	NA
45247	376_1	0,2	84	4	116	40
45247	376_1	1	74	10	144	NA
45248	378_1	0,2	61	10	226	2
45248	378_1	1	50	5	367	141
45248	377_1	0,2	74	11	138	29
45248	377_1	1	62	4	251	NA
45249	379_1	0,2	48	5	232	NA
45249	379_1	1	50	NA	312	NA
45249	380_1	0,2	54	4	203	16
45249	380_1	1	53	1	353	12
45250	381_1	0,2	48	6	230	25
45250	381_1	1	40	7	387	79
45250	382_1	0,2	60	7	153	30
45250	382_1	1	46	3	288	43
45258	383_1	0,2	46	4	211	NA
45258	383_1	1	34	6	307	29
45266	385_1	0,2	80	34	85	8
45266	385_1	1	55	13	128	25
45266	384_1	0,2	92	4	128	50
45266	384_1	1	79	12	108	23
45267	386_1	0,2	93	23	105	13
45267	386_1	1	80	23	139	14
45268	387_1	0,2	90	17	111	1
45268	387_1	1	109	9	122	44
45270	388_1	0,2	97	7	146	47
45270	388_1	1	88	9	113	22
45271	390_1	0,2	79	12	141	14
45271	390_1	1	58	14	197	38
45271	389_1	0,2	70	3	97	28
45271	389_1	1	53	6	150	26

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
45272	391_1	0,2	61	4	128	24
45272	391_1	1	55	14	208	39
45560	392_1	0,2	86	22	97	26
45560	392_1	1	71	19	125	18
45627	393_1	0,2	48	14	150	64
45627	393_1	1	39	1	209	35
45628	394_1	0,2	51	4	174	34
45628	394_1	1	44	8	309	30
45629	395_1	0,2	60	5	151	24
45629	395_1	1	48	7	297	43
45629	396_1	0,2	86	24	139	55
45629	396_1	1	64	13	203	38
45635	397_1	0,2	50	10	289	61
45635	397_1	1	46	2	401	56
45709	398_1	0,2	47	6	207	61
45709	398_1	1	49	6	233	NA
45709	399_1	0,2	56	6	206	13
45709	399_1	1	45	4	287	93
46215	400_1	0,2	78	14	122	13
46215	400_1	1	60	9	114	19
46256	401_1	0,2	62	7	164	56
46256	401_1	1	45	5	213	20
46257	404_1	0,2	44	4	207	44
46257	404_1	1	41	3	288	45
46257	402_1	0,2	48	5	197	57
46257	402_1	1	41	1	300	11
46257	403_1	0,2	51	4	265	50
46257	403_1	1	44	5	382	NA
46259	405_1	0,2	46	4	NA	NA
46259	405_1	1	39	10	359	10
46260	406_1	0,2	52	9	153	63
46260	406_1	1	48	7	262	71
46263	407_1	0,2	52	9	148	9
46263	407_1	1	41	5	262	45
46264	408_1	0,2	51	17	269	72
46264	408_1	1	42	8	280	55
46392	409_1	0,2	38	10	359	91
46392	409_1	1	38	8	NA	NA
46393	410_1	0,2	39	12	295	30
46393	410_1	1	32	12	NA	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
46420	411_1	0,2	75	10	69	3
46420	411_1	1	86	3	101	21
46505	412_1	0,2	65	11	97	7
46505	412_1	1	53	5	226	59
46505	413_1	0,2	74	16	124	19
46505	413_1	1	69	13	117	11
46506	414_1	0,2	75	7	149	17
46506	414_1	1	71	10	169	118
46507	415_1	0,2	86	31	119	36
46507	415_1	1	66	17	129	28
46508	416_1	0,2	86	22	87	22
46508	416_1	1	67	10	142	16
47364	417_1	0,2	49	2	166	22
47364	417_1	1	47	13	295	NA
47365	418_1	0,2	54	3	131	29
47365	418_1	1	41	3	230	42
48110	419_1	0,2	77	9	101	45
48110	419_1	1	58	8	178	68
48111	420_1	0,2	63	7	121	32
48111	420_1	1	51	2	238	59
48186	421_1	0,2	69	5	176	52
48186	421_1	1	44	12	307	62
48221	422_1	0,2	58	15	149	63
48221	422_1	1	39	6	235	50
48222	423_1	0,2	60	12	143	9
48222	423_1	1	43	10	209	57
49345	85_2	0,2	43	14	242	38
49345	85_2	1	37	5	275	NA
50282	424_1	0,2	75	20	138	19
50282	424_1	1	56	9	226	62
51241	426_1	0,2	61	6	144	NA
51241	426_1	1	46	9	264	44
51241	425_1	0,2	46	8	164	22
51241	425_1	1	44	4	244	35
51242	428_1	0,2	57	6	138	30
51242	428_1	1	48	7	290	39
51242	427_1	0,2	40	15	341	NA
51242	427_1	1	30	8	286	63
51244	429_1	0,2	46	5	184	25
51244	429_1	1	44	6	283	4

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
51245	430_1	0,2	47	7	203	9
51245	430_1	1	37	5	271	29
51358	431_1	0,2	51	7	265	10
51358	431_1	1	40	4	363	70
51358	432_1	0,2	60	4	202	51
51358	432_1	1	37	7	275	NA
51359	433_1	0,2	40	3	238	20
51359	433_1	1	32	3	NA	NA
51359	434_1	0,2	39	6	424	83
51359	434_1	1	35	6	360	NA
51438	435_1	0,2	78	15	144	62
51438	435_1	1	60	14	201	27
51438	436_1	0,2	71	4	125	32
51438	436_1	1	54	6	205	71
51953	437_1	0,2	46	6	217	35
51953	437_1	1	37	4	277	52
52150	438_1	0,2	67	6	131	39
52150	438_1	1	53	13	177	NA
52549	439_1	0,2	56	5	162	31
52549	439_1	1	50	10	215	39
52550	440_1	0,2	69	13	137	40
52550	440_1	1	50	5	156	53
52551	441_1	0,2	66	3	132	8
52551	441_1	1	49	5	169	27
52579	442_1	0,2	38	7	280	60
52579	442_1	1	37	5	257	51
53012	443_1	0,2	79	10	197	61
53012	443_1	1	65	7	212	36
53013	445_1	0,2	64	6	211	13
53013	445_1	1	56	4	264	42
53013	444_1	0,2	68	11	137	33
53013	444_1	1	58	9	198	35
53014	446_1	0,2	59	6	125	NA
53014	446_1	1	47	3	216	22
53014	447_1	0,2	53	2	188	94
53014	447_1	1	51	10	192	47
54198	448_1	0,2	54	15	161	66
54198	448_1	1	48	11	243	NA
54199	449_1	0,2	63	12	166	20
54199	449_1	1	45	8	185	41

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
54232	450_1	0,2	84	17	112	67
54232	450_1	1	83	8	157	15
54233	451_1	0,2	67	14	118	44
54233	451_1	1	51	8	192	34
54235	452_1	0,2	50	3	162	NA
54235	452_1	1	42	7	190	NA
54236	453_1	0,2	47	21	234	17
54236	453_1	1	42	5	295	NA
54238	454_1	0,2	76	14	85	NA
54238	454_1	1	48	12	162	NA
54239	455_1	0,2	62	6	132	69
54239	455_1	1	46	7	149	57
54609	456_1	0,2	66	10	130	57
54609	456_1	1	56	11	141	60
54924	457_1	0,2	78	3	137	29
54924	457_1	1	61	4	178	25

Ejemplo 4 - Actividad de oligonucleótidos que se dirigen al transcrito SNHG14 en la región antisentido al pre-ARNm de UBE3A

- 5 Los oligonucleótidos que se dirigen a la posición 55337-136214 de la SEQ ID NO: 1 se probaron en cultivos de células neuronales humanas derivadas de pacientes (ver protocolo en la sección "Materiales y métodos"). La capacidad de los oligonucleótidos para reducir el transcrito SNHG14 en la región cadena abajo de SNORD109B (también denominado supresor UBE3A o UBE3A-SUP en la tabla de datos). Además, se analizó la capacidad para inducir la reexpresión de ARNm de UBE3A.
- 10 Los oligonucleótidos se cribaron de acuerdo con el protocolo para el cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas descrito en la sección "Materiales y métodos" - "Cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas - sistema de 96 pocillos".
- 15 Los resultados se muestran en la tabla 7.

Tabla 7: Actividad de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas derivadas de pacientes.

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
55337	458_1	0,2	64	0	177	6
55337	458_1	1	50	10	233	9
55338	459_1	0,2	48	1	186	6
55338	459_1	1	44	9	213	NA
59565	460_1	0,2	66	4	110	24
59565	460_1	1	66	9	131	23
59574	461_1	0,2	56	5	162	19
59574	461_1	1	45	13	149	6
59575	462_1	0,2	56	7	114	84
59575	462_1	1	39	11	101	13
59576	463_1	0,2	82	19	52	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
59576	463_1	1	65	15	95	18
60012	464_1	0,2	47	5	129	71
60012	464_1	1	41	3	160	64
60298	465_1	0,2	49	7	206	95
60298	465_1	1	37	9	222	44
60448	466_1	0,2	47	7	130	NA
60448	466_1	1	33	8	167	31
60821	467_1	0,2	87	1	73	NA
60821	467_1	1	62	18	101	3
61925	468_1	0,2	108	19	105	19
61925	468_1	1	95	17	101	19
62287	469_1	0,2	62	8	180	57
62287	469_1	1	48	5	196	38
62422	470_1	0,2	71	2	130	20
62422	470_1	1	57	9	116	18
62443	471_1	0,2	51	2	NA	NA
62443	471_1	1	43	2	160	34
64113	472_1	0,2	95	4	83	22
64113	472_1	1	76	14	74	36
64461	473_1	0,2	79	23	141	22
64461	473_1	1	59	12	279	53
64462	474_1	0,2	80	12	138	3
64462	474_1	1	84	15	202	3
65272	475_1	0,2	77	3	104	2
65272	475_1	1	75	23	113	10
66840	476_1	0,2	67	5	86	5
66840	476_1	1	72	10	100	12
67426	477_1	0,2	62	15	101	8
67426	477_1	1	65	13	170	52
68194	478_1	0,2	53	10	109	6
68194	478_1	1	59	4	178	7
68328	479_1	0,2	74	6	94	2
68328	479_1	1	79	16	111	38
68805	480_1	0,2	58	15	157	63
68805	480_1	1	49	2	190	26
68921	481_1	0,2	58	7	210	58
68921	481_1	1	55	10	281	NA
70133	482_1	0,2	50	9	149	6
70133	482_1	1	54	8	247	41
72377	483_1	0,2	44	2	143	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
72377	483_1	1	52	6	195	37
72378	484_1	0,2	47	12	111	8
72378	484_1	1	56	3	201	NA
72826	485_1	0,2	54	12	116	0
72826	485_1	1	64	13	172	1
72861	486_1	0,2	52	9	93	6
72861	486_1	1	54	6	167	16
72887	487_1	0,2	55	3	128	5
72887	487_1	1	59	4	193	24
73474	488_1	0,2	55	10	132	20
73474	488_1	1	55	5	202	56
73992	489_1	0,2	60	7	146	17
73992	489_1	1	67	7	197	31
74791	490_1	0,2	42	5	167	65
74791	490_1	1	46	6	277	19
74851	491_1	0,2	69	14	78	1
74851	491_1	1	73	6	114	11
74853	492_1	0,2	64	6	84	1
74853	492_1	1	68	5	136	25
75840	493_1	0,2	40	10	90	6
75840	493_1	1	61	8	155	32
75841	494_1	0,2	65	10	131	30
75841	494_1	1	57	4	119	16
76238	495_1	0,2	70	9	109	41
76238	495_1	1	50	8	156	22
76254	496_1	0,2	67	13	134	34
76254	496_1	1	55	7	201	NA
76811	497_1	0,2	83	7	134	41
76811	497_1	1	77	8	148	32
77114	498_1	0,2	59	2	128	13
77114	498_1	1	64	10	206	NA
80468	499_1	0,2	55	2	105	34
80468	499_1	1	61	6	151	42
81047	500_1	0,2	103	17	80	6
81047	500_1	1	143	25	122	7
82233	501_1	0,2	57	NA	104	NA
82233	501_1	1	61	3	199	39
84166	502_1	0,2	49	6	89	0
84166	502_1	1	57	5	115	NA
85392	503_1	0,2	61	6	90	14

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
85392	503_1	1	62	8	118	15
86974	504_1	0,2	73	7	82	4
86974	504_1	1	79	3	104	19
87728	505_1	0,2	79	14	76	2
87728	505_1	1	80	19	97	35
87810	506_1	0,2	69	9	101	20
87810	506_1	1	73	6	155	2
88417	507_1	0,2	45	NA	116	3
88417	507_1	1	61	14	168	6
88991	508_1	0,2	51	6	113	20
88991	508_1	1	59	2	154	31
90228	509_1	0,2	65	6	76	10
90228	509_1	1	62	7	118	4
90474	510_1	0,2	71	7	83	14
90474	510_1	1	81	3	125	NA
91625	511_1	0,2	57	17	105	3
91625	511_1	1	65	11	150	NA
91885	512_1	0,2	57	5	105	1
91885	512_1	1	66	7	155	30
92976	513_1	0,2	67	6	136	44
92976	513_1	1	68	11	138	38
94304	514_1	0,2	81	11	110	7
94304	514_1	1	87	6	153	28
94528	515_1	0,2	48	5	128	6
94528	515_1	1	55	3	191	25
95653	516_1	0,2	57	3	108	7
95653	516_1	1	62	3	131	16
96751	517_1	0,2	63	9	90	19
96751	517_1	1	62	4	106	NA
97636	518_1	0,2	49	5	107	14
97636	518_1	1	44	9	137	NA
98480	519_1	0,2	55	1	106	NA
98480	519_1	1	54	5	112	23
98481	520_1	0,2	55	2	116	6
98481	520_1	1	62	4	129	6
99646	521_1	0,2	74	10	105	1
99646	521_1	1	87	13	119	27
100334	522_1	0,2	49	7	157	28
100334	522_1	1	57	2	120	37
101110	523_1	0,2	51	10	96	10

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
101110	523_1	1	72	14	114	25
101898	524_1	0,2	85	11	79	3
101898	524_1	1	93	21	92	46
102558	525_1	0,2	82	9	104	8
102558	525_1	1	86	18	104	30
103589	526_1	0,2	85	17	114	14
103589	526_1	1	94	39	126	6
104309	527_1	0,2	63	11	148	2
104309	527_1	1	70	26	155	NA
105686	528_1	0,2	66	11	91	24
105686	528_1	1	66	14	140	36
107972	529_1	0,2	84	15	109	15
107972	529_1	1	94	14	127	24
108257	530_1	0,2	63	7	114	19
108257	530_1	1	67	12	141	40
109407	531_1	0,2	84	24	87	16
109407	531_1	1	82	11	127	26
110210	532_1	0,2	72	12	91	14
110210	532_1	1	80	14	122	40
110768	533_1	0,2	67	8	126	16
110768	533_1	1	87	21	176	45
111811	534_1	0,2	77	2	98	17
111811	534_1	1	74	6	143	14
111812	535_1	0,2	64	4	97	0
111812	535_1	1	77	3	136	37
112149	536_1	0,2	73	2	63	2
112149	536_1	1	77	18	127	36
112150	537_1	0,2	76	6	78	8
112150	537_1	1	90	29	91	11
112945	538_1	0,2	69	4	121	2
112945	538_1	1	83	14	102	39
113533	539_1	0,2	95	17	85	2
113533	539_1	1	91	27	87	17
114274	540_1	0,2	89	11	103	17
114274	540_1	1	87	26	132	20
114495	541_1	0,2	76	5	88	1
114495	541_1	1	83	15	120	6
114831	542_1	0,2	59	3	76	4
114831	542_1	1	74	3	104	4
115355	543_1	0,2	66	8	91	9

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
115355	543_1	1	74	16	110	NA
116105	544_1	0,2	55	12	77	NA
116105	544_1	1	74	6	110	8
116106	545_1	0,2	58	18	96	9
116106	545_1	1	66	8	130	10
117096	546_1	0,2	69	9	118	20
117096	546_1	1	65	4	146	NA
117189	547_1	0,2	69	6	98	9
117189	547_1	1	74	11	146	25
117476	548_1	0,2	59	4	87	5
117476	548_1	1	65	3	104	10
118293	549_1	0,2	55	8	92	3
118293	549_1	1	66	10	105	24
118294	550_1	0,2	55	18	90	4
118294	550_1	1	72	21	119	5
118756	551_1	0,2	60	13	86	18
118756	551_1	1	88	24	120	26
119621	552_1	0,2	77	21	117	4
119621	552_1	1	102	19	146	NA
120655	553_1	0,2	55	9	124	19
120655	553_1	1	57	7	185	14
123733	554_1	0,2	74	6	87	14
123733	554_1	1	77	4	127	4
124163	555_1	0,2	89	12	117	46
124163	555_1	1	67	20	152	13
125512	556_1	0,2	70	5	114	26
125512	556_1	1	69	11	119	47
126882	557_1	0,2	78	15	106	8
126882	557_1	1	84	10	113	33
127105	558_1	0,2	71	7	91	13
127105	558_1	1	68	5	108	28
127809	559_1	0,2	59	4	74	NA
127809	559_1	1	58	7	101	26
129020	560_1	0,2	82	11	103	39
129020	560_1	1	77	9	103	27
129205	561_1	0,2	75	24	78	16
129205	561_1	1	89	11	102	23
129928	562_1	0,2	57	0	98	21
129928	562_1	1	63	9	107	18
130020	563_1	0,2	65	5	85	9

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
130020	563_1	1	65	3	145	12
130884	564_1	0,2	81	24	117	31
130884	564_1	1	83	4	139	17
130886	565_1	0,2	80	8	103	13
130886	565_1	1	69	7	122	11
131404	566_1	0,2	79	4	85	3
131404	566_1	1	80	7	116	24
132514	567_1	0,2	71	8	98	28
132514	567_1	1	69	9	97	29
133367	568_1	0,2	78	9	88	16
133367	568_1	1	91	17	88	32
136198	569_1	0,2	88	5	87	2
136198	569_1	1	81	6	109	35

Ejemplo 5 - Actividad de oligonucleótidos que se dirigen al transcrito SNHG14 en la región cadena abajo de SNORD109B y cadena arriba de la región antisentido al pre-ARNm de UBE3A

- 5 Los oligonucleótidos que se dirigen a la posición 5224-51257 de la SEQ ID NO: 1 se probaron en cultivos de células neuronales humanas derivadas de pacientes (ver protocolo en la sección "Materiales y métodos"). La capacidad de los oligonucleótidos para reducir el transcrito SNHG14 en la región cadena abajo de SNORD109B (también denominado supresor UBE3A o UBE3A-SUP en la tabla de datos. Además, se analizó la capacidad para inducir la reexpresión de ARNm de UBE3A.
- 10 Los oligonucleótidos se cribaron de acuerdo con el protocolo para el cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas descrito en la sección "Materiales y métodos" "Cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas - sistema de 96 pocillos" con las siguientes modificaciones:
- 15 **Cebador UBE3a-Sense**
- Utilizando cebadores y sondas disponibles comercialmente de ThermoFisher: Hs00166580_m1 amplificando una secuencia de 94 pb en la posición 838 de la refseq ID NM_000462.3.
- 20 Cada placa incluye controles de PBS (en su lugar, en un oligonucleótido no dirigido) y un oligonucleótido de control positivo CMP ID NO: 271_1, lo que resulta en la regulación positiva del ARNm de UBE3A. No se incluyeron los oligonucleótidos de control adicionales.
- 25 Los datos se presentan como % de expresión promedio en relación con los controles de PBS en todas las placas y se normalizan al oligonucleótido de control positivo para gestionar la variación de placa a placa en los niveles de eficacia. Los resultados se muestran en la tabla 8.

Tabla 8: Actividad de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas derivadas de pacientes.

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
5224	169_2	7,5 μ M	49	4	209	9
5224	169_3	7,5 μ M	47	5	282	5
5224	169_4	7,5 μ M	57	14	202	12
5224	169_5	7,5 μ M	84	36	148	4
5224	169_6	7,5 μ M	42	1	285	16
5224	169_7	7,5 μ M	52	6	233	27
5224	169_8	7,5 μ M	51	7	278	11

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
5224	169_9	7,5 µM	51	4	228	20
5224	169_10	7,5 µM	78	17	143	5
5224	169_11	7,5 µM	74	15	146	2
5224	169_12	7,5 µM	47	1	277	26
5224	169_13	7,5 µM	56	23	244	42
5224	169_14	7,5 µM	74	16	141	1
5224	169_15	7,5 µM	95	32	122	13
5224	169_16	7,5 µM	44	4	276	23
5224	169_17	7,5 µM	85	5	118	5
5224	169_18	7,5 µM	75	18	131	4
5224	169_19	7,5 µM	95	18	126	11
5224	169_20	7,5 µM	61	12	169	20
5224	169_21	7,5 µM	79	18	156	3
5224	169_22	7,5 µM	63	14	173	16
5224	169_23	7,5 µM	43	2	233	27
5224	169_24	7,5 µM	56	1	183	9
5224	169_25	7,5 µM	48	0	220	24
5224	169_26	7,5 µM	41	1	244	39
5224	169_27	7,5 µM	55	16	260	42
5224	169_28	7,5 µM	48	1	265	65
5224	169_29	7,5 µM	56	2	197	18
5224	169_30	7,5 µM	57	12	189	12
5224	169_31	7,5 µM	53	4	196	9
5224	169_32	7,5 µM	50	1	220	3
5224	169_33	7,5 µM	64	19	227	8
5224	169_34	7,5 µM	58	4	193	10
5224	169_35	7,5 µM	45	2	229	3
5224	169_36	7,5 µM	44	6	262	14
5224	169_37	7,5 µM	55	2	180	21
5224	169_38	7,5 µM	75	22	158	13
5224	169_39	7,5 µM	76	15	159	17
5224	169_40	7,5 µM	60	18	232	31
5224	169_41	7,5 µM	46	3	230	10
5224	169_42	7,5 µM	47	3	240	11
5224	169_43	7,5 µM	48	9	273	30
5224	169_44	7,5 µM	83	32	196	11
5224	169_45	7,5 µM	69	4	185	20
5224	169_46	7,5 µM	45	9	256	3
5224	169_47	7,5 µM	41	2	304	4
5224	169_48	7,5 µM	44	1	260	16

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
5224	169_49	7,5 µM	38	1	245	32
5224	169_50	7,5 µM	35	2	314	28
5224	169_51	7,5 µM	41	5	281	5
5224	169_52	7,5 µM	36	1	282	1
5224	169_53	7,5 µM	38	7	301	7
5224	169_54	7,5 µM	36	3	304	6
5224	169_55	7,5 µM	52	5	246	23
5224	169_56	7,5 µM	33	15	302	15
5224	169_57	7,5 µM	34	16	273	16
5784	570_1	7,5 µM	47	0	274	7
5784	570_2	7,5 µM	47	8	232	8
5784	570_3	7,5 µM	55	25	280	54
5784	570_4	7,5 µM	61	11	235	54
5784	570_5	7,5 µM	72	10	198	30
5784	570_6	7,5 µM	66	8	244	50
5784	570_7	7,5 µM	42	1	284	13
5784	570_8	7,5 µM	43	6	257	11
5784	570_9	7,5 µM	32	9	242	30
5785	571_1	7,5 µM	40	1	269	35
5785	571_2	7,5 µM	42	3	187	6
5785	571_3	7,5 µM	46	6	242	8
5785	571_4	7,5 µM	37	4	282	19
5785	571_5	7,5 µM	48	16	296	2
5785	571_6	7,5 µM	37	6	274	10
5785	571_7	7,5 µM	39	1	260	8
5785	571_8	7,5 µM	35	1	252	3
5785	571_9	7,5 µM	30	5	297	10
5786	572_1	7,5 µM	34	4	279	29
5786	572_2	7,5 µM	63	10	152	4
5786	572_3	7,5 µM	39	0	280	42
5786	572_4	7,5 µM	40	1	283	14
5786	572_5	7,5 µM	38	6	310	11
5786	572_6	7,5 µM	33	1	316	18
5786	572_7	7,5 µM	35	1	318	11
5786	572_8	7,5 µM	47	9	310	19
5786	572_9	7,5 µM	31	7	321	12
8116	573_1	7,5 µM	39	8	316	28
8116	573_2	7,5 µM	49	15	305	41
8116	573_3	7,5 µM	46	13	308	3
8116	573_4	7,5 µM	39	3	332	6

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
8116	573_5	7,5 µM	34	6	278	12
8116	573_6	7,5 µM	42	1	285	10
8116	573_7	7,5 µM	38	0	289	33
8116	573_8	7,5 µM	40	4	311	20
8116	573_9	7,5 µM	57	9	315	5
8117	574_1	7,5 µM	40	2	291	35
8117	574_2	7,5 µM	42	3	343	18
8117	574_3	7,5 µM	36	6	325	8
8117	574_4	7,5 µM	38	1	279	15
8117	574_5	7,5 µM	42	6	308	10
8117	574_6	7,5 µM	47	8	340	11
8117	574_7	7,5 µM	43	0	308	42
8117	574_8	7,5 µM	44	6	268	10
8117	574_9	7,5 µM	41	8	241	22
8118	575_1	7,5 µM	47	0	198	28
8118	575_2	7,5 µM	83	26	253	31
8118	575_3	7,5 µM	48	4	348	5
8118	575_4	7,5 µM	37	2	269	7
8118	575_5	7,5 µM	43	6	258	17
8118	575_6	7,5 µM	50	6	286	3
8118	575_7	7,5 µM	37	2	331	30
8118	575_8	7,5 µM	47	7	264	1
8118	575_9	7,5 µM	64	23	243	3
8119	576_1	7,5 µM	47	1	272	14
8119	576_2	7,5 µM	109	31	119	3
8119	576_3	7,5 µM	36	3	287	6
8119	576_4	7,5 µM	35	3	285	23
8119	576_5	7,5 µM	49	10	222	1
8119	576_6	7,5 µM	79	12	132	10
8119	576_7	7,5 µM	76	4	132	3
8119	576_8	7,5 µM	62	1	147	5
8119	576_9	7,5 µM	43	3	230	5
8120	577_1	7,5 µM	57	3	158	15
8120	577_2	7,5 µM	39	4	279	60
8120	577_3	7,5 µM	38	1	290	68
8120	577_4	7,5 µM	77	11	148	11
8120	577_5	7,5 µM	31	6	272	36
8120	577_6	7,5 µM	38	8	228	32
8120	577_7	7,5 µM	40	8	246	39
8120	577_8	7,5 µM	43	11	256	26

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
8120	577_9	7,5 µM	85	32	109	6
8584	578_1	7,5 µM	57	7	199	7
8584	578_2	7,5 µM	40	5	263	3
8584	578_3	7,5 µM	40	2	289	23
8584	578_4	7,5 µM	43	8	199	16
8584	578_5	7,5 µM	42	1	256	15
8584	578_6	7,5 µM	42	6	241	10
8584	578_7	7,5 µM	42	5	329	20
8584	578_8	7,5 µM	49	7	271	13
8584	578_9	7,5 µM	45	3	222	3
8585	579_1	7,5 µM	45	0	208	8
8585	579_2	7,5 µM	51	4	226	6
8585	579_3	7,5 µM	54	5	178	8
8585	579_4	7,5 µM	41	4	328	13
8585	579_5	7,5 µM	50	5	272	3
8585	579_6	7,5 µM	86	12	161	0
8585	579_7	7,5 µM	72	5	155	15
8585	579_8	7,5 µM	57	3	230	14
8585	579_9	7,5 µM	83	0	123	1
8586	580_1	7,5 µM	37	2	313	13
8586	580_2	7,5 µM	43	1	266	3
8586	580_3	7,5 µM	42	5	303	5
8586	580_4	7,5 µM	57	4	225	26
8586	580_5	7,5 µM	51	4	228	35
8586	580_6	7,5 µM	44	4	253	15
8586	580_7	7,5 µM	50	1	241	10
8586	580_8	7,5 µM	44	0	227	26
8586	580_9	7,5 µM	31	5	323	31
8587	581_1	7,5 µM	50	6	223	30
8587	581_2	7,5 µM	66	7	199	19
8587	581_3	7,5 µM	56	8	197	9
8587	581_4	7,5 µM	57	12	270	24
8587	581_5	7,5 µM	51	12	259	12
8587	581_6	7,5 µM	39	4	282	2
8587	581_7	7,5 µM	38	11	263	5
8587	581_8	7,5 µM	45	10	203	19
8587	581_9	7,5 µM	43	2	234	10
9209	582_1	7,5 µM	61	7	225	7
9209	582_2	7,5 µM	46	9	341	36
9209	582_3	7,5 µM	44	9	306	38

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
9209	582_4	7,5 µM	43	1	249	5
9209	582_5	7,5 µM	33	16	306	6
9209	582_6	7,5 µM	37	8	329	19
9209	582_7	7,5 µM	44	9	289	4
9209	582_8	7,5 µM	39	3	314	20
9209	582_9	7,5 µM	41	4	299	25
9210	583_1	7,5 µM	43	5	319	25
9210	583_2	7,5 µM	53	9	352	5
9210	583_3	7,5 µM	42	2	362	42
9210	583_4	7,5 µM	46	5	225	13
9210	583_5	7,5 µM	39	6	343	21
9210	583_6	7,5 µM	44	9	298	8
9210	583_7	7,5 µM	37	5	332	9
9210	583_8	7,5 µM	42	6	343	25
9210	583_9	7,5 µM	36	2	341	9
9211	584_1	7,5 µM	45	5	343	39
9211	584_2	7,5 µM	42	2	298	22
9211	584_3	7,5 µM	44	10	321	2
9211	584_4	7,5 µM	50	1	299	5
9211	584_5	7,5 µM	44	1	319	25
9211	584_6	7,5 µM	50	6	323	13
9211	584_7	7,5 µM	42	4	316	27
9211	584_8	7,5 µM	53	3	217	11
9212	208_2	7,5 µM	44	7	312	26
9212	208_3	7,5 µM	38	2	331	21
9212	208_4	7,5 µM	47	3	353	11
9212	208_5	7,5 µM	54	11	348	14
9212	208_6	7,5 µM	51	12	310	8
9212	208_7	7,5 µM	60	9	224	11
9213	209_2	7,5 µM	44	12	242	21
9213	209_3	7,5 µM	37	12	335	12
9213	209_4	7,5 µM	55	7	350	2
9213	209_5	7,5 µM	47	7	337	19
9213	209_6	7,5 µM	51	8	300	19
9213	209_7	7,5 µM	47	15	342	23
9213	209_8	7,5 µM	45	12	289	5
9213	209_9	7,5 µM	41	1	368	37
9213	209_10	7,5 µM	40	4	315	1
11511	585_1	7,5 µM	41	7	350	12
11511	585_2	7,5 µM	44	4	233	7

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
11511	585_3	7,5 µM	40	8	310	31
11511	585_4	7,5 µM	33	8	324	41
11511	585_5	7,5 µM	29	3	314	23
11511	585_6	7,5 µM	38	4	332	15
11511	585_7	7,5 µM	30	2	315	15
11511	585_8	7,5 µM	36	11	328	37
11511	585_9	7,5 µM	39	5	303	49
11512	586_1	7,5 µM	60	3	236	5
11512	586_2	7,5 µM	40	9	282	53
11512	586_3	7,5 µM	36	1	279	11
11512	586_4	7,5 µM	34	3	288	21
11512	586_5	7,5 µM	30	1	270	4
11512	586_6	7,5 µM	29	5	269	24
11512	586_7	7,5 µM	33	4	263	6
11512	586_8	7,5 µM	32	4	270	4
11512	586_9	7,5 µM	33	5	310	48
11513	587_1	7,5 µM	45	2	237	34
11513	587_2	7,5 µM	44	3	307	4
11513	587_3	7,5 µM	37	1	285	24
11513	587_4	7,5 µM	44	1	252	41
11513	587_5	7,5 µM	51	7	220	29
11513	587_6	7,5 µM	41	2	262	35
11513	587_7	7,5 µM	39	7	280	21
11513	587_8	7,5 µM	48	9	230	11
11513	587_9	7,5 µM	41	5	270	9
11514	588_1	7,5 µM	54	9	204	25
11514	588_2	7,5 µM	98	5	143	4
11514	588_3	7,5 µM	55	9	180	1
11514	588_4	7,5 µM	113	24	109	17
11514	588_5	7,5 µM	66	26	150	5
11514	588_6	7,5 µM	74	1	131	1
11514	588_7	7,5 µM	79	4	140	9
11514	588_8	7,5 µM	49	2	235	2
11514	588_9	7,5 µM	51	10	281	2
11515	589_1	7,5 µM	61	2	154	9
11515	589_2	7,5 µM	70	9	126	12
11515	589_3	7,5 µM	53	3	212	32
11515	589_4	7,5 µM	93	14	108	14
11515	589_5	7,5 µM	69	11	191	7
11515	589_6	7,5 µM	53	9	183	20

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
11515	589_7	7,5 µM	45	8	257	4
11515	589_8	7,5 µM	35	5	213	5
11515	589_9	7,5 µM	41	2	290	22
13223	236_2	7,5 µM	39	6	286	21
13223	236_3	7,5 µM	32	10	256	29
13223	236_4	7,5 µM	37	5	285	12
13223	236_5	7,5 µM	33	8	280	19
13223	236_6	7,5 µM	40	16	295	7
13223	236_7	7,5 µM	45	10	254	50
13223	236_8	7,5 µM	41	22	306	50
13223	236_9	7,5 µM	32	11	292	47
13223	236_10	7,5 µM	31	10	307	3
13223	236_11	7,5 µM	52	32	198	29
13223	236_12	7,5 µM	31	7	261	18
13223	236_13	7,5 µM	34	3	279	32
13223	236_14	7,5 µM	38	0	285	75
13223	236_15	7,5 µM	40	17	307	53
13223	236_16	7,5 µM	41	6	321	30
13224	237_2	7,5 µM	49	18	251	38
13224	237_3	7,5 µM	53	14	236	33
13224	237_4	7,5 µM	39	0	283	26
13224	237_5	7,5 µM	43	2	243	2
13224	237_6	7,5 µM	39	10	265	48
13224	237_7	7,5 µM	50	3	302	19
13224	237_8	7,5 µM	46	7	327	43
13224	237_9	7,5 µM	38	9	287	12
13224	237_10	7,5 µM	35	6	248	35
13224	237_11	7,5 µM	41	1	259	24
13224	237_12	7,5 µM	33	6	303	35
13224	237_13	7,5 µM	26	4	265	53
13224	237_14	7,5 µM	30	8	321	15
13224	237_15	7,5 µM	33	11	315	24
13224	237_16	7,5 µM	36	11	292	19
13225	239_2	7,5 µM	35	16	291	30
13225	239_3	7,5 µM	40	15	311	42
13225	239_4	7,5 µM	81	6	144	16
13225	239_5	7,5 µM	90	16	127	11
13225	239_6	7,5 µM	49	29	282	3
13225	239_7	7,5 µM	35	4	296	23
13225	239_8	7,5 µM	40	1	292	48

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
13225	239_9	7,5 µM	36	1	318	44
13225	239_10	7,5 µM	49	NA	304	NA
13225	239_11	7,5 µM	45	NA	258	NA
13225	239_12	7,5 µM	43	1	285	1
13225	239_13	7,5 µM	31	1	308	31
13225	239_14	7,5 µM	41	8	253	6
13225	239_15	7,5 µM	28	3	291	16
13225	239_16	7,5 µM	29	3	314	14
13226	590_1	7,5 µM	34	1	283	18
13226	590_2	7,5 µM	49	7	213	17
13226	590_3	7,5 µM	40	1	274	51
13226	590_4	7,5 µM	36	1	300	2
13226	590_5	7,5 µM	37	3	280	36
13226	590_6	7,5 µM	38	2	204	17
13226	590_7	7,5 µM	38	5	245	16
13226	590_8	7,5 µM	30	6	219	34
13226	590_9	7,5 µM	33	1	269	2
13226	590_10	7,5 µM	33	2	258	49
13226	590_11	7,5 µM	48	17	297	31
13226	590_12	7,5 µM	33	4	317	65
13226	590_13	7,5 µM	35	7	337	43
13226	590_14	7,5 µM	25	1	306	22
13226	590_15	7,5 µM	30	5	299	2
15113	591_1	7,5 µM	43	3	313	14
15113	591_2	7,5 µM	52	2	295	24
15114	592_1	7,5 µM	53	2	232	17
15114	592_2	7,5 µM	39	1	309	23
15114	592_3	7,5 µM	46	1	278	12
15114	592_4	7,5 µM	36	1	328	13
15114	592_5	7,5 µM	49	9	295	40
15114	592_6	7,5 µM	46	3	297	10
15114	592_7	7,5 µM	75	21	160	23
15114	592_8	7,5 µM	41	10	325	23
15114	592_9	7,5 µM	55	15	265	3
15115	241_2	7,5 µM	66	18	168	2
15115	241_3	7,5 µM	51	15	265	11
15115	241_4	7,5 µM	49	4	239	7
15115	241_5	7,5 µM	52	11	314	20
15115	241_6	7,5 µM	41	13	307	7
15115	241_7	7,5 µM	38	6	344	33

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
15115	241_8	7,5 µM	39	10	329	9
15115	241_9	7,5 µM	50	11	321	32
15115	241_10	7,5 µM	48	9	316	1
15563	593_1	7,5 µM	38	10	282	14
15563	593_2	7,5 µM	31	5	279	16
15563	593_3	7,5 µM	34	7	281	16
15563	593_4	7,5 µM	32	16	318	2
15563	594_1	7,5 µM	40	2	320	21
15563	594_2	7,5 µM	54	7	237	14
15563	594_3	7,5 µM	35	6	300	45
15563	594_4	7,5 µM	37	7	254	6
15564	596_1	7,5 µM	47	7	225	35
15564	596_2	7,5 µM	49	2	184	14
15564	596_3	7,5 µM	34	8	271	18
15564	596_4	7,5 µM	45	8	277	29
15564	595_1	7,5 µM	42	4	254	6
15564	595_2	7,5 µM	36	9	277	35
15564	595_3	7,5 µM	40	8	295	31
15564	595_4	7,5 µM	45	5	173	20
15566	597_1	7,5 µM	48	6	296	22
15566	597_2	7,5 µM	44	12	293	8
15566	597_3	7,5 µM	41	6	318	23
15566	597_4	7,5 µM	60	9	340	72
15567	38_3	7,5 µM	41	3	306	14
15567	38_4	7,5 µM	45	1	303	48
15567	38_5	7,5 µM	39	15	292	28
15567	38_6	7,5 µM	46	12	261	40
15567	598_1	7,5 µM	42	2	257	31
15567	598_2	7,5 µM	41	12	272	46
15567	598_3	7,5 µM	54	9	281	29
15567	598_4	7,5 µM	45	8	307	6
15568	599_1	7,5 µM	47	3	326	68
15568	599_2	7,5 µM	60	14	307	30
15568	599_3	7,5 µM	50	8	274	24
15568	599_4	7,5 µM	45	6	250	12
15568	600_1	7,5 µM	37	6	251	1
15568	600_2	7,5 µM	45	11	267	15
15568	600_3	7,5 µM	44	5	278	1
15568	600_4	7,5 µM	41	10	265	5
15569	601_1	7,5 µM	42	12	271	18

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
15569	601_2	7,5 µM	38	6	269	24
15569	601_3	7,5 µM	39	4	260	34
15569	601_4	7,5 µM	56	8	146	1
15570	244_2	7,5 µM	46	1	338	6
15570	244_3	7,5 µM	47	0	275	47
15570	244_4	7,5 µM	47	8	281	67
15570	244_5	7,5 µM	41	8	258	52
15570	39_2	7,5 µM	53	4	339	25
15570	39_3	7,5 µM	65	5	200	17
15570	39_4	7,5 µM	47	7	321	6
15570	39_5	7,5 µM	46	3	289	20
15571	602_1	7,5 µM	34	5	278	29
15571	602_2	7,5 µM	39	8	254	37
15571	602_3	7,5 µM	41	10	266	23
15571	602_4	7,5 µM	42	8	256	40
15571	40_2	7,5 µM	58	0	325	4
15571	40_3	7,5 µM	58	2	326	35
15571	40_4	7,5 µM	54	1	306	3
15571	40_5	7,5 µM	44	2	322	4
15571	40_6	7,5 µM	43	4	293	17
15571	40_7	7,5 µM	53	7	343	20
15571	40_8	7,5 µM	52	1	337	17
15572	604_1	7,5 µM	58	1	289	3
15572	604_2	7,5 µM	63	12	230	5
15572	604_3	7,5 µM	57	3	306	23
15572	604_4	7,5 µM	46	6	324	4
15572	603_1	7,5 µM	60	7	339	31
15572	603_2	7,5 µM	70	0	279	19
15572	603_3	7,5 µM	59	9	290	48
15572	603_4	7,5 µM	85	11	123	24
15573	605_1	7,5 µM	56	5	288	3
15573	605_2	7,5 µM	58	4	286	6
15573	605_3	7,5 µM	59	3	261	9
15573	605_4	7,5 µM	69	24	328	17
15573	606_1	7,5 µM	50	4	282	19
15573	606_2	7,5 µM	112	NA	133	NA
15573	606_3	7,5 µM	55	22	254	43
15573	606_4	7,5 µM	107	59	116	2
15574	607_1	7,5 µM	56	2	337	31
15574	607_2	7,5 µM	59	1	254	10

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
15574	607_3	7,5 µM	53	0	295	26
15574	607_4	7,5 µM	48	3	268	15
25248	608_1	7,5 µM	86	7	189	5
25248	608_2	7,5 µM	102	13	136	3
25248	608_3	7,5 µM	54	17	280	12
25248	608_4	7,5 µM	71	8	219	31
25248	608_5	7,5 µM	59	20	179	16
25248	608_6	7,5 µM	71	2	198	0
25248	608_7	7,5 µM	47	3	230	21
25248	608_8	7,5 µM	55	12	287	13
25248	608_9	7,5 µM	66	19	297	18
25249	609_1	7,5 µM	58	19	264	7
25249	609_2	7,5 µM	88	6	156	5
25249	609_3	7,5 µM	76	19	140	13
25249	609_4	7,5 µM	50	15	185	6
25249	609_5	7,5 µM	95	29	139	1
25249	609_6	7,5 µM	86	15	126	7
25249	609_7	7,5 µM	72	9	174	1
25249	609_8	7,5 µM	64	3	189	18
25249	609_9	7,5 µM	77	12	223	35
25250	610_1	7,5 µM	55	17	233	7
25250	610_2	7,5 µM	52	15	233	9
25250	610_3	7,5 µM	77	5	151	11
25250	610_4	7,5 µM	48	0	242	21
25250	610_5	7,5 µM	59	8	234	0
25250	610_6	7,5 µM	59	12	208	23
25250	610_7	7,5 µM	69	7	216	5
25250	610_8	7,5 µM	70	16	211	2
25250	610_9	7,5 µM	77	22	157	19
25251	611_1	7,5 µM	43	4	306	10
25251	611_2	7,5 µM	43	1	300	36
25251	611_3	7,5 µM	43	17	306	6
25251	611_4	7,5 µM	40	1	320	37
25251	611_5	7,5 µM	48	9	273	7
25251	611_6	7,5 µM	51	2	302	26
25251	611_7	7,5 µM	40	8	326	8
25251	611_8	7,5 µM	55	10	330	17
25251	611_9	7,5 µM	40	3	297	11
25252	612_1	7,5 µM	58	9	219	5
25252	612_2	7,5 µM	54	9	282	4

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
25252	612_3	7,5 µM	56	13	265	35
25252	612_4	7,5 µM	81	16	239	51
25252	612_5	7,5 µM	57	2	234	25
25252	612_6	7,5 µM	76	18	221	8
25252	612_7	7,5 µM	45	7	285	11
25252	612_8	7,5 µM	50	8	231	4
25252	612_9	7,5 µM	51	3	305	17
29636	271_1	7,5 µM	35	4	345	29
29636	271_1	7,5 µM	32	6	383	31
29636	271_1	7,5 µM	42	7	292	13
29636	271_1	7,5 µM	40	1	309	41
29636	271_1	7,5 µM	41	10	339	17
29636	271_1	7,5 µM	35	8	306	40
29636	271_1	7,5 µM	33	1	320	12
29636	271_1	7,5 µM	43	1	347	7
29636	271_1	7,5 µM	36	2	339	19
29636	271_1	7,5 µM	36	1	315	5
29636	271_1	7,5 µM	41	1	326	16
29636	271_1	7,5 µM	38	2	344	1
29636	271_1	7,5 µM	34	6	341	8
29636	271_1	7,5 µM	42	9	320	1
29636	271_1	7,5 µM	31	8	344	37
29636	271_1	7,5 µM	44	2	335	11
29636	271_1	7,5 µM	32	0	316	17
29636	271_1	7,5 µM	43	11	323	2
29636	271_1	7,5 µM	35	7	340	2
29636	271_1	7,5 µM	43	1	340	8
29636	271_1	7,5 µM	33	4	296	27
29636	271_1	7,5 µM	38	5	334	4
29636	271_1	7,5 µM	36	4	341	22
29636	271_1	7,5 µM	48	4	334	3
29636	271_1	7,5 µM	36	8	303	13
29636	271_1	7,5 µM	36	0	343	7
29636	271_1	7,5 µM	39	1	326	1
29636	271_1	7,5 µM	38	2	346	14
29636	271_1	7,5 µM	32	0	332	11
29636	271_1	7,5 µM	39	4	330	23
29636	271_1	7,5 µM	39	7	346	33
29636	271_1	7,5 µM	40	1	329	14
29636	271_1	7,5 µM	34	6	316	38

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
29636	271_1	7,5 µM	33	4	317	14
29636	271_1	7,5 µM	41	6	328	11
29636	271_1	7,5 µM	45	2	345	3
29636	271_1	7,5 µM	37	1	330	3
29636	271_1	7,5 µM	45	7	322	18
29636	271_1	7,5 µM	36	3	334	13
29636	271_1	7,5 µM	33	8	333	3
29636	271_1	7,5 µM	35	10	321	43
29636	271_1	7,5 µM	41	3	323	18
29636	271_1	7,5 µM	39	8	354	39
29636	271_1	7,5 µM	35	2	327	23
30599	613_1	7,5 µM	73	29	172	22
30599	613_2	7,5 µM	87	40	114	9
30599	613_3	7,5 µM	59	23	168	23
30599	613_4	7,5 µM	43	15	281	31
30599	613_5	7,5 µM	51	3	271	28
30600	614_1	7,5 µM	56	11	179	22
30600	614_2	7,5 µM	96	40	100	7
30600	614_3	7,5 µM	41	7	246	27
30600	614_4	7,5 µM	47	19	283	14
30600	614_5	7,5 µM	52	21	209	16
30600	615_1	7,5 µM	61	19	197	12
30600	615_2	7,5 µM	45	11	287	25
30600	615_3	7,5 µM	102	NA	115	NA
30600	615_4	7,5 µM	72	NA	170	NA
30600	615_5	7,5 µM	95	NA	138	NA
30601	285_2	7,5 µM	83	NA	165	NA
30601	285_3	7,5 µM	124	NA	111	NA
30601	285_4	7,5 µM	69	NA	183	NA
30601	285_5	7,5 µM	47	23	211	7
30601	285_6	7,5 µM	46	12	183	6
30601	617_1	7,5 µM	67	26	190	19
30601	617_2	7,5 µM	74	35	137	6
30601	617_3	7,5 µM	51	16	211	4
30601	617_4	7,5 µM	65	22	142	11
30601	617_5	7,5 µM	43	8	298	26
30601	616_1	7,5 µM	50	22	181	12
30601	616_2	7,5 µM	37	13	276	33
30601	616_3	7,5 µM	38	16	264	9
30601	616_4	7,5 µM	43	NA	304	NA

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
30601	616_5	7,5 µM	50	NA	229	NA
30602	619_1	7,5 µM	90	43	131	22
30602	619_2	7,5 µM	78	40	138	2
30602	619_3	7,5 µM	66	22	123	8
30602	619_4	7,5 µM	100	43	96	5
30602	619_5	7,5 µM	75	17	157	5
30602	618_1	7,5 µM	46	16	226	12
30602	618_2	7,5 µM	68	NA	151	NA
30602	618_3	7,5 µM	52	4	207	18
30602	618_4	7,5 µM	57	12	223	2
30602	618_5	7,5 µM	54	2	211	3
30603	620_1	7,5 µM	106	23	110	16
30603	620_2	7,5 µM	48	10	243	18
30603	620_3	7,5 µM	53	1	174	32
30603	620_4	7,5 µM	81	0	138	15
30603	620_5	7,5 µM	56	5	218	9
30604	621_1	7,5 µM	39	4	304	10
30604	621_2	7,5 µM	35	7	311	3
30604	621_3	7,5 µM	67	18	142	8
30604	621_4	7,5 µM	34	6	273	21
30604	621_5	7,5 µM	36	5	266	18
30605	622_1	7,5 µM	42	1	242	28
30605	622_2	7,5 µM	31	10	300	8
30605	622_3	7,5 µM	35	3	319	11
30605	622_4	7,5 µM	37	4	281	5
30605	622_5	7,5 µM	39	5	306	11
30606	623_1	7,5 µM	47	3	287	1
30606	623_2	7,5 µM	74	23	166	7
30606	623_3	7,5 µM	82	1	149	8
30606	623_4	7,5 µM	66	9	135	8
30606	623_5	7,5 µM	78	7	128	12
30608	624_1	7,5 µM	84	13	185	25
30608	624_2	7,5 µM	35	2	245	9
30608	624_3	7,5 µM	31	3	267	9
30608	624_4	7,5 µM	39	16	257	13
30608	624_5	7,5 µM	34	3	283	4
30666	625_1	7,5 µM	45	5	286	39
30666	625_2	7,5 µM	39	3	280	13
30666	625_3	7,5 µM	40	10	258	9
30666	625_4	7,5 µM	41	14	234	39

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
30666	625_5	7,5 µM	42	5	293	26
30666	625_6	7,5 µM	44	0	284	25
30666	625_7	7,5 µM	46	3	271	4
30666	625_8	7,5 µM	47	5	256	17
30666	625_9	7,5 µM	40	7	302	2
30667	626_1	7,5 µM	38	1	279	10
30667	626_2	7,5 µM	39	21	329	22
30667	626_3	7,5 µM	59	12	265	65
30667	626_4	7,5 µM	39	5	318	25
30667	626_5	7,5 µM	36	2	302	33
30667	626_6	7,5 µM	36	6	273	34
30667	626_7	7,5 µM	30	0	299	29
30667	626_8	7,5 µM	35	4	277	43
30667	626_9	7,5 µM	32	3	275	22
30668	627_1	7,5 µM	71	3	131	11
30668	627_2	7,5 µM	49	4	226	30
30668	627_3	7,5 µM	64	5	147	8
30668	627_4	7,5 µM	52	6	176	9
30668	627_5	7,5 µM	78	14	108	3
30668	627_6	7,5 µM	40	1	183	23
30668	627_7	7,5 µM	85	8	116	2
30668	627_8	7,5 µM	45	1	128	7
30668	627_9	7,5 µM	42	5	215	36
30669	628_1	7,5 µM	90	11	120	15
30669	628_2	7,5 µM	73	12	124	4
30669	628_3	7,5 µM	88	2	115	4
30669	628_4	7,5 µM	54	4	190	18
30669	628_5	7,5 µM	64	1	138	3
30669	628_6	7,5 µM	62	4	138	11
30669	628_7	7,5 µM	55	1	138	13
30669	628_8	7,5 µM	62	1	140	5
30669	628_9	7,5 µM	79	10	134	22
30711	629_1	7,5 µM	42	1	252	47
30711	629_2	7,5 µM	40	2	295	30
30711	629_3	7,5 µM	46	1	302	78
30711	629_4	7,5 µM	41	3	260	16
30711	629_5	7,5 µM	41	1	284	3
30711	629_6	7,5 µM	43	0	262	1
30711	629_7	7,5 µM	43	3	278	65
30711	629_8	7,5 µM	53	5	234	24

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
30711	629_9	7,5 µM	37	4	289	1
30711	629_10	7,5 µM	47	6	292	6
30711	629_11	7,5 µM	50	5	224	20
30712	630_1	7,5 µM	44	2	282	22
30712	630_2	7,5 µM	45	6	297	23
30712	630_3	7,5 µM	46	2	272	10
30713	631_1	7,5 µM	45	2	294	10
30713	631_2	7,5 µM	42	0	285	14
30713	631_3	7,5 µM	38	3	319	21
30713	631_4	7,5 µM	43	3	282	4
30713	631_5	7,5 µM	54	2	173	17
30713	631_6	7,5 µM	37	0	315	10
30713	631_7	7,5 µM	40	4	317	2
30713	631_8	7,5 µM	44	1	275	5
30713	631_9	7,5 µM	47	2	233	8
30713	631_10	7,5 µM	108	18	101	3
30714	632_1	7,5 µM	48	4	210	4
30714	632_2	7,5 µM	53	5	256	5
30714	632_3	7,5 µM	60	5	224	19
30714	632_4	7,5 µM	89	12	117	11
30714	632_5	7,5 µM	39	6	312	6
30714	632_6	7,5 µM	40	2	278	31
30714	632_7	7,5 µM	86	1	160	21
30714	632_8	7,5 µM	57	17	278	40
30714	632_9	7,5 µM	51	7	236	13
30715	304_2	7,5 µM	53	5	206	18
30715	304_3	7,5 µM	70	11	142	24
30715	304_4	7,5 µM	88	1	120	10
30715	304_5	7,5 µM	82	15	123	7
30715	304_6	7,5 µM	43	4	264	12
30715	304_7	7,5 µM	41	5	266	49
30715	304_8	7,5 µM	43	1	291	12
30715	304_9	7,5 µM	36	3	285	18
30715	304_10	7,5 µM	42	1	280	40
33376	633_1	7,5 µM	53	1	234	50
33376	633_2	7,5 µM	45	5	301	7
33376	633_3	7,5 µM	53	7	263	17
33376	633_4	7,5 µM	53	4	229	22
33376	633_5	7,5 µM	43	3	264	36
33376	633_6	7,5 µM	53	5	247	12

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
33376	633_7	7,5 µM	49	6	289	6
33376	633_8	7,5 µM	64	11	238	24
33376	633_9	7,5 µM	63	2	249	28
33377	634_1	7,5 µM	57	9	250	14
33377	634_2	7,5 µM	53	10	265	3
33377	634_3	7,5 µM	48	2	275	10
33377	634_4	7,5 µM	39	6	287	12
33377	634_5	7,5 µM	49	1	255	22
33377	634_6	7,5 µM	51	2	291	15
33377	634_7	7,5 µM	47	5	297	16
33377	634_8	7,5 µM	42	9	311	14
33377	634_9	7,5 µM	47	5	271	23
33378	635_1	7,5 µM	56	11	257	3
33378	635_2	7,5 µM	56	5	213	23
33378	635_3	7,5 µM	61	8	215	8
33378	635_4	7,5 µM	58	15	232	16
33378	635_5	7,5 µM	48	3	316	20
33378	635_6	7,5 µM	59	5	262	30
33378	635_7	7,5 µM	55	7	287	15
33378	635_8	7,5 µM	42	1	284	3
33378	635_9	7,5 µM	40	0	277	23
33379	636_1	7,5 µM	50	2	239	7
33379	636_2	7,5 µM	74	16	204	10
33379	636_3	7,5 µM	55	4	201	3
33379	636_4	7,5 µM	54	2	238	7
33379	636_5	7,5 µM	52	5	207	43
33379	636_6	7,5 µM	47	3	249	6
33379	636_7	7,5 µM	48	5	241	1
33379	636_8	7,5 µM	37	7	304	12
33379	636_9	7,5 µM	62	9	245	5
33380	637_1	7,5 µM	39	1	219	25
33380	637_2	7,5 µM	59	1	197	11
33380	637_3	7,5 µM	56	1	250	19
33380	637_4	7,5 µM	53	7	244	36
33380	637_5	7,5 µM	73	13	297	34
33380	637_6	7,5 µM	65	1	124	17
33380	637_7	7,5 µM	74	5	133	5
33380	637_8	7,5 µM	53	2	207	7
33380	637_9	7,5 µM	54	15	226	26
39806	638_1	7,5 µM	37	7	283	31

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
39806	638_2	7,5 µM	49	11	291	30
39806	638_3	7,5 µM	41	1	270	20
39806	638_4	7,5 µM	42	13	267	9
39806	638_5	7,5 µM	50	1	184	5
39806	638_6	7,5 µM	38	1	276	15
39806	638_7	7,5 µM	56	1	292	4
39806	638_8	7,5 µM	41	4	267	11
39806	638_9	7,5 µM	41	4	218	33
39807	639_1	7,5 µM	48	15	293	30
39807	639_2	7,5 µM	38	3	269	2
39807	639_3	7,5 µM	72	5	167	3
39807	639_4	7,5 µM	69	38	242	36
39807	639_5	7,5 µM	47	6	303	36
39807	639_6	7,5 µM	53	6	179	5
39807	639_7	7,5 µM	51	3	189	8
39807	639_8	7,5 µM	42	3	185	19
39807	639_9	7,5 µM	45	3	202	15
39808	640_1	7,5 µM	39	5	265	7
39808	640_2	7,5 µM	37	4	272	56
39808	640_3	7,5 µM	38	3	260	17
39808	640_4	7,5 µM	33	4	255	2
39808	640_5	7,5 µM	38	3	253	3
39808	640_6	7,5 µM	40	8	216	10
39808	640_7	7,5 µM	39	8	310	7
39808	640_8	7,5 µM	41	6	282	21
39808	640_9	7,5 µM	40	5	269	12
44439	641_1	7,5 µM	35	6	336	32
44439	641_2	7,5 µM	67	20	161	6
44439	641_3	7,5 µM	34	9	317	30
44439	641_4	7,5 µM	62	18	193	9
44439	641_5	7,5 µM	34	4	280	3
44439	641_6	7,5 µM	43	1	315	45
44439	641_7	7,5 µM	45	17	307	53
44439	641_8	7,5 µM	41	0	294	41
44439	641_9	7,5 µM	37	2	334	43
44440	361_2	7,5 µM	36	1	303	15
44440	361_3	7,5 µM	32	3	315	12
44440	361_4	7,5 µM	41	1	299	7
44440	361_5	7,5 µM	40	5	295	6
44440	361_6	7,5 µM	40	2	296	30

ES 2 991 800 T3

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc µM	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
44440	361_7	7,5 µM	39	1	300	55
44440	361_8	7,5 µM	45	6	285	45
44440	361_9	7,5 µM	44	6	321	26
44440	361_10	7,5 µM	46	7	290	18
44441	362_2	7,5 µM	50	4	277	4
44441	362_3	7,5 µM	40	6	296	8
44441	362_4	7,5 µM	37	5	340	18
44441	362_5	7,5 µM	45	2	266	21
44441	362_6	7,5 µM	39	7	263	0
44441	362_7	7,5 µM	41	12	262	36
44441	362_8	7,5 µM	35	13	313	6
44441	362_9	7,5 µM	36	8	300	20
44441	362_10	7,5 µM	48	10	293	1
46391	642_1	7,5 µM	51	25	278	6
46391	642_2	7,5 µM	46	2	303	4
46391	642_3	7,5 µM	48	3	297	11
46391	642_4	7,5 µM	45	11	320	37
46391	642_5	7,5 µM	71	32	303	40
46391	642_6	7,5 µM	47	15	298	16
46391	642_7	7,5 µM	38	6	277	5
46391	642_8	7,5 µM	38	3	280	20
46391	642_9	7,5 µM	51	20	285	16
46391	642_10	7,5 µM	32	7	293	20
46391	642_11	7,5 µM	42	2	291	2
46391	642_12	7,5 µM	40	3	317	19
46391	642_13	7,5 µM	39	11	295	5
46391	642_14	7,5 µM	52	20	295	16
46391	642_15	7,5 µM	39	8	316	38
46391	642_16	7,5 µM	35	2	294	30
46391	642_17	7,5 µM	51	5	292	8
46391	643_1	7,5 µM	39	4	276	16
46392	644_1	7,5 µM	39	0	321	7
46392	644_2	7,5 µM	46	4	308	4
46392	644_3	7,5 µM	44	1	317	3
46392	644_4	7,5 µM	38	6	315	11
46392	645_1	7,5 µM	46	5	342	42
46392	645_2	7,5 µM	37	5	292	25
46392	645_3	7,5 µM	46	16	317	30
46392	645_4	7,5 µM	47	8	381	102
46392	645_5	7,5 µM	42	2	269	4

Inicio SEQ ID NO 1	CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
46393	646_1	7,5 μ M	49	4	295	2
46393	646_2	7,5 μ M	49	9	304	38
46393	646_3	7,5 μ M	44	6	298	50
46393	646_4	7,5 μ M	43	1	296	41
46393	646_5	7,5 μ M	35	1	260	3
46393	646_6	7,5 μ M	40	2	281	67
46393	646_7	7,5 μ M	38	1	278	44
46393	646_8	7,5 μ M	42	6	262	49
46393	646_9	7,5 μ M	38	3	289	24
46393	646_10	7,5 μ M	38	1	317	4
46393	646_11	7,5 μ M	42	1	320	34
46393	646_12	7,5 μ M	36	5	323	8
46393	646_13	7,5 μ M	41	3	262	27
46393	646_14	7,5 μ M	46	13	315	18
46393	646_15	7,5 μ M	42	4	340	27
46393	646_16	7,5 μ M	45	8	360	14
46393	646_17	7,5 μ M	44	1	303	3
46393	646_18	7,5 μ M	50	2	304	28
46393	646_19	7,5 μ M	54	10	217	25
51241	425_2	7,5 μ M	49	12	296	3
51241	425_3	7,5 μ M	48	6	297	10
51241	425_4	7,5 μ M	52	5	275	25
51241	425_5	7,5 μ M	40	6	284	29
51241	425_6	7,5 μ M	39	5	301	22
51241	425_7	7,5 μ M	39	4	263	13
51241	425_8	7,5 μ M	32	5	188	13
51241	425_9	7,5 μ M	42	5	286	2
51241	425_10	7,5 μ M	34	3	165	17

Ejemplo 6 -Actividad de oligonucleótidos que abarcan exón-exón

5 Los oligonucleótidos diseñados para ser complementarios a través de las uniones exón-exón de SNHG14-023 (ENST00000554726) se evaluaron para determinar su capacidad para reducir el transcrito SNHG14 en la región cadena abajo de SNORD109B (también denominado supresor UBE3A o UBE3A-SUP en la tabla de datos). Además, se analizó la capacidad para inducir la reexpresión de ARNm de UBE3A. Los oligonucleótidos abarcan principalmente el exón2 y el exón3 (es decir, son complementarios a una región en el exón2 y una región en el exón 3).

10 Los oligonucleótidos se cribaron de acuerdo con el protocolo para el cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas descrito en la sección Ejemplo 5.

15 Los resultados se muestran en la tabla 9.

Tabla 9: Actividad de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas derivadas de pacientes.

CMP ID NO	Conc μ M	% de control de UBE3A-SUP	sd	% de control de UBE3A	sd
674_1	7,5 μ M	47	2	214	12
675_1	7,5 μ M	44	6	265	10
676_1	7,5 μ M	44	3	284	16
677_1	7,5 μ M	55	19	351	18
678_1	7,5 μ M	41	11	257	1
656_1	7,5 μ M	46	3	140	19
657_1	7,5 μ M	35	7	218	27
658_1	7,5 μ M	38	12	253	43
659_1	7,5 μ M	39	7	274	6
660_1	7,5 μ M	38	8	275	29
661_1	7,5 μ M	43	13	246	21
662_1	7,5 μ M	27	10	290	5
663_1	7,5 μ M	28	0	287	23
664_1	7,5 μ M	27	2	288	14
665_1	7,5 μ M	37	9	321	47
666_1	7,5 μ M	54	1	259	10
667_1	7,5 μ M	47	8	236	2
647_1	7,5 μ M	19	3	300	25
648_1	7,5 μ M	22	7	320	3
649_1	7,5 μ M	34	8	326	2
650_1	7,5 μ M	44	4	292	7
651_1	7,5 μ M	36	5	254	9
652_1	7,5 μ M	21	2	314	18
653_1	7,5 μ M	24	5	299	41
654_1	7,5 μ M	31	2	344	41
655_1	7,5 μ M	60	9	301	3
668_1	7,5 μ M	21	3	297	11
669_1	7,5 μ M	24	5	296	27
670_1	7,5 μ M	30	3	274	55
671_1	7,5 μ M	27	6	263	35
672_1	7,5 μ M	27	6	280	50
673_1	7,5 μ M	33	2	290	19

Ejemplo 7 - Prueba de eficacia y potencia *in vitro* de oligonucleótidos seleccionados

5 Con base en los cribados en los ejemplos 2 a 5 anteriores, se seleccionaron 52 oligonucleótidos para las pruebas de potencia y eficacia.

10 Los oligonucleótidos se cribaron en células derivadas de pacientes con AS humana como se describe en la sección de Materiales y Método "Cribado de oligonucleótidos en cultivos de células neuronales humanas - sistema de 96 pocillos" con las siguientes modificaciones:

Para cebadores y sondas UBE3a-Sense disponibles comercialmente de ThermoFisher:

Se utilizó Hs00166580_m1 amplificando una secuencia de 94 pb en la posición 838 de la refseq ID NM_000462.3.

Cada placa incluye controles de PBS (en su lugar, en un oligonucleótido no dirigido) y los oligonucleótidos de control positivo CMP ID NO: 186_1 y 39_1 identificados en cribados anteriores. No se incluyeron los oligonucleótidos de control adicionales descritos en la sección de materiales y método. Las concentraciones de prueba de oligonucleótidos fueron de 31.6 μ M a 1 nM usando una dilución semilogarítmica de 10 puntos. Todos los oligonucleótidos se probaron en 5 experimentos independientes en 5 semanas diferentes. En el proceso de control de calidad de datos, se eliminaron algunas placas del análisis si estos eran valores atípicos obvios, por ejemplo, no se detectó ningún producto de PCR. Después de esta filtración, hay un mínimo de tres experimentos independientes detrás de cada valor informado.

La EC50 (reexpresión de ARNm de UBE3A) y la IC50 (reducción del transcrito SNHG14 en la región cadena abajo de SNORD109B, también denominado supresor UBE3A o UBE3A-SUP en la tabla de datos) se determinaron después del ajuste de la curva utilizando un modelo de dosis-respuesta sigmoidal de 4 parámetros. El ajuste se ejecutó utilizando el motor de ajuste disponible dentro del software Biobook de IDBS (XLfit). A partir del ajuste de curva se determinó la regulación ascendente máxima obtenible de UBE3A (UBE3A Max Up) y la atenuación máxima obtenible de UBE3A-SUP (UBE3A-SUP max Kd). Ambos se muestran como % de control (células tratadas con PBS). Los resultados se muestran en la tabla 10, los valores se informan como medias geométricas de cada réplica biológica.

Tabla 10: Valores de EC50 e IC50 de oligonucleótidos y máxima regulación a la alta de UBE3A y atenuación del supresor de UBE3A.

CMP ID NO	EC50 UBE3A	↑ Sd	IC50 SUP	↓ UBE3A- Sd	UBE3A Max Kd	Sd	Kd máximo de UBE3A-SUP	Sd
586_9	0,02	0,02	0,01	0,00	329,4	25,5	33,5	3,8
585_1	0,03	0,01	0,03	0,02	301,6	18,3	31,0	5,3
572_7	0,03	0,00	0,01	0,03	294,1	30,4	31,3	3,5
591_1	0,03	0,02	0,01	0,00	387,3	46,0	41,4	2,8
585_8	0,04	0,02	0,02	0,01	312,3	23,1	35,2	3,3
626_7	0,04	0,02	0,02	0,00	362,5	44,6	38,7	3,3
621_2	0,04	0,03	0,02	0,01	264,5	19,6	24,7	3,9
624_3	0,04	0,03	0,04	0,03	288,1	19,2	29,7	5,2
169_52	0,04	0,04	0,02	0,01	303,4	23,1	27,3	1,8
624_5	0,04	0,07	0,01	0,01	249,2	16,3	16,4	1,4
586_5	0,04	0,01	0,01	0,00	364,4	43,9	30,4	3,3
626_8	0,04	0,03	0,01	0,01	338,7	24,0	39,1	2,6
169_50	0,05	0,02	0,02	0,02	280,3	23,0	28,3	2,4
572_6	0,05	0,01	0,01	0,02	298,5	22,4	36,3	4,0
639_5	0,05	0,03	0,01	0,00	327,7	22,0	38,2	3,6
592_2	0,05	0,03	0,02	0,05	364,9	27,1	36,4	3,6
586_8	0,05	0,03	0,02	0,01	366,6	35,1	38,0	3,9
625_6	0,06	0,03	0,01	0,00	335,5	34,7	32,5	1,9
644_3	0,06	0,04	0,01	0,02	298,5	22,0	25,3	1,6
586_4	0,06	0,03	0,01	0,01	354,3	31,5	33,0	2,3
642_12	0,06	0,05	0,02	0,01	289,2	14,8	24,7	3,0
572_5	0,07	0,09	0,02	0,00	312,7	25,9	31,5	3,0
592_4	0,07	0,06	0,03	0,01	341,1	31,9	35,7	1,8
622_3	0,07	0,04	0,02	0,01	300,9	21,0	27,6	3,6
622_5	0,07	0,01	0,02	0,01	306,2	13,5	24,4	4,0
616_4	0,07	0,04	0,03	0,02	293,8	17,9	29,1	5,0

ES 2 991 800 T3

CMP ID NO	EC50 UBE3A	↑ Sd	IC50 SUP ↓	UBE3A- Sd	UBE3A Kd	Max	Sd	Kd máximo UBE3A-SUP	de	Sd
304_6	0,08	0,08	0,02	0,00	318,1		39,2	43,8		3,9
638_8	0,08	0,01	0,01	0,01	354,8		30,6	42,4		4,1
622_4	0,08	0,07	0,02	0,01	330,3		24,8	29,5		2,4
642_13	0,08	0,07	0,04	0,03	268,4		21,0	26,8		2,5
573_8	0,08	0,01	0,04	0,02	320,1		34,4	34,3		3,4
241_9	0,09	0,04	0,04	0,03	352,6		26,4	34,1		2,3
304_10	0,09	0,07	0,03	0,01	289,5		19,9	28,3		2,8
636_8	0,10	0,08	0,03	0,04	330,8		34,1	53,9		13,4
598_4	0,11	0,06	0,03	0,04	295,0		15,1	41,3		2,2
586_6	0,11	0,10	0,02	0,02	316,2		21,2	23,8		3,5
621_1	0,11	0,21	0,02	0,01	311,9		19,2	27,5		5,2
331_1	0,12	0,02	0,03	0,02	293,6		49,0	25,1		5,4
626_9	0,13	0,12	0,02	0,03	302,2		32,6	34,4		2,2
169_56	0,14	0,18	0,02	0,01	356,5		22,3	26,8		2,2
631_6	0,14	0,30	0,04	0,00	292,9		25,1	33,5		4,9
186_1	0,16	0,02	0,04	0,05	371,7		70,1	32,5		5,5
611_7	0,16	0,15	0,02	0,01	369,2		29,3	37,2		3,9
165_1	0,17	0,02	0,07	0,12	266,3		NA	26,7		NA
646_16	0,18	0,15	0,03	0,02	306,0		9,0	30,6		2,9
640_4	0,20	0,10	0,02	0,01	328,4		31,0	40,4		7,0
631_1	0,22	0,07	0,07	0,02	324,6		1,6	47,5		8,1
590_13	0,23	0,59	0,02	0,02	353,4		22,3	31,8		2,2
172_1	0,24	0,10	0,11	0,14	254,2		NA	34,2		NA
35_2	0,26	0,02	0,06	0,09	257,9		NA	22,3		NA
425_5	0,26	0,14	0,08	0,08	317,3		33,9	32,9		2,4
359_1	0,27	0,03	0,03	0,08	260,5		NA	31,3		NA
209_1	0,28	0,08	0,03	0,03	339,9		30,6	48,2		11,6
123_1	0,28	0,13	0,26	0,08	235,9		NA	51,8		NA
361_1	0,29	0,10	0,06	0,02	331,9		17,2	30,7		6,3
602_1	0,31	0,33	0,15	0,20	340,3		21,7	42,2		5,0
NA	0,44	0,12	0,15	0,18	251,3		NA	24,6		NA
287_1	0,45	0,09	0,04	0,02	318,1		45,2	28,8		9,3
303_1	0,46	0,05	0,09	0,15	259,9		NA	30,9		NA
379_1	0,47	0,02	0,08	0,16	247,2		NA	22,5		NA
405_1	0,48	0,42	0,04	0,01	323,0		56,2	32,5		11,9
39_1	0,51	0,20	0,06	0,06	341,2		30,3	40,4		4,7
206_1	0,52	0,07	0,14	0,31	262,9		NA	30,5		NA
155_1	0,53	0,10	NA	0,53	260,8		NA	26,7		NA
362_1	0,57	0,25	0,09	0,02	328,1		57,3	27,4		8,6
178_1	0,58	0,35	0,11	0,04	334,3		50,8	26,6		8,0

ES 2 991 800 T3

CMP ID NO	EC50 UBE3A	↑ Sd	IC50 SUP ↓	UBE3A- Sd	UBE3A Kd	Max	Sd	Kd máximo UBE3A-SUP	de	Sd
48_1	0,59	0,02	0,07	0,56	262,7		NA	27,2		NA
200_1	0,62	0,51	0,15	0,06	331,0		54,3	33,1		6,2
361_5	0,67	0,18	0,07	0,00	307,1		22,9	32,1		4,5
597_4	0,67	0,51	0,10	0,06	325,3		17,3	35,3		2,7
85_1	0,68	0,06	0,28	0,41	255,5		NA	35,1		NA
278_1	0,69	0,67	0,08	0,09	313,8		33,4	27,2		4,6
271_1	0,69	0,00	0,03	0,65	247,3		NA	24,0		NA
403_1	0,77	0,57	0,11	0,09	296,4		55,0	28,8		7,0
204_1	0,78	0,59	0,05	0,05	316,1		35,5	36,3		7,9
116_1	0,91	0,05	0,09	0,43	240,6		NA	31,6		NA
124_1	0,92	0,29	0,55	0,94	190,0		NA	43,9		NA
237_8	0,93	0,66	0,05	0,03	376,2		32,8	33,6		3,7
378_1	0,95	0,64	0,13	0,09	317,7		30,1	48,5		6,1
126_2	0,95	0,05	0,12	0,70	219,7		NA	45,0		NA
373_1	1,03	0,63	0,13	0,08	321,7		38,6	27,5		4,8
641_5	1,16	1,36	0,07	0,06	335,1		28,9	26,6		5,1
207_1	1,18	0,58	0,18	0,06	318,5		42,9	44,0		7,2
19_1	1,50	0,19	0,24	1,07	261,7		NA	28,4		NA
175_1	1,51	0,42	0,17	0,11	333,5		23,8	29,2		5,2
304_1	1,55	0,09	0,08	0,11	297,8		26,2	32,5		5,7
399_1	1,86	2,50	0,44	0,26	340,1		52,2	39,6		4,3
38_1	2,12	0,10	0,34	0,43	257,3		NA	45,1		NA
222_1	2,29	0,75	0,28	0,12	298,2		34,9	26,8		5,6
187_1	2,30	1,39	1,00	0,91	315,3		38,4	28,6		6,2
272_1	2,32	1,39	0,24	0,16	330,4		41,2	37,1		6,1
18_1	2,42	0,21	0,24	2,00	271,0		NA	29,3		NA
118_1	2,78	0,30	0,31	0,07	205,4		NA	40,4		NA
35_1	2,93	4,94	3,61	1,52	258,4		NA	48,2		NA
233_1	3,14	1,68	0,35	0,16	330,3		20,1	29,3		5,2
220_1	3,47	0,99	1,02	0,48	315,5		27,4	29,6		7,6
33_1	3,97	0,41	1,07	NA	265,7		NA	32,2		NA
109_1	4,06	1,45	1,33	0,67	231,7		44,7	39,6		3,9
40_1	4,17	0,05	0,12	3,74	263,6		NA	38,3		NA
115_1	4,98	0,15	0,25	NA	184,2		NA	47,0		NA
161_1	6,55	3,20	1,25	1,24	294,0		24,8	32,1		7,4
105_4	6,61	1,62	1,38	4,20	NA		NA	50,6		NA
19_2	6,66	1,17	3,17	1,52	201,7		NA	57,7		NA
104_1	7,75	6,77	1,67	1,05	267,9		25,5	42,5		4,1
18_2	20,00	1,67	3,50	NA	245,9		NA	46,4		NA
108_1	20,00	0,61	1,27	NA	219,6		NA	51,2		NA

ES 2 991 800 T3

CMP ID NO	EC50 UBE3A	↑ Sd	IC50 SUP	↓ UBE3A-	Sd	UBE3A Kd	Max	Sd	Kd máximo UBE3A-SUP	de	Sd
129_2	20,00	0,08	1,10		NA	165,8		NA	56,5		NA
141_1	20,00	0,03	0,15		NA	159,0		NA	64,1		NA
142_1	20,00	1,04	1,12		NA	133,1		NA	57,6		NA
145_1	20,00	1,30	1,81		NA	139,0		NA	56,9		NA

REIVINDICACIONES

1. Un oligonucleótido antisentido para uso en el tratamiento o prevención del síndrome de Angelman en un sujeto, en donde el oligonucleótido antisentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con 100% de complementariedad con la posición 25278410 a 25419462 en el cromosoma humano 15 (SEQ ID NO:1), en donde el oligonucleótido antisentido es capaz de inducir la expresión de UBE3A paterno humano.
2. Un conjugado para uso en el tratamiento o prevención del síndrome de Angelman en un sujeto, el conjugado que comprende un oligonucleótido antisentido y al menos una porción conjugada unida covalentemente al oligonucleótido, en donde el oligonucleótido antisentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con 100% de complementariedad con la posición 25278410 a 25419462 en el cromosoma humano 15 (SEQ ID NO:1), en donde el oligonucleótido antisentido es capaz de inducir la expresión de UBE3A paterno humano.
3. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento o prevención del síndrome de Angelman en un sujeto, la composición farmacéutica que comprende
 - (a) un oligonucleótido antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con 100% de complementariedad con la posición 25278410 a 25419462 en el cromosoma humano 15 (SEQ ID NO:1), en donde el oligonucleótido antisentido es capaz de inducir la expresión de UBE3A paterno humano; o
 - (b) un conjugado que comprende el oligonucleótido antisentido de (a) y al menos una porción conjugada unida covalentemente al oligonucleótido;
 y un diluyente, disolvente, portador, sal y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
4. Un método *in vitro* para inducir la expresión de UBE3A en una célula diana donde se suprime la expresión de UBE3A paterna, el método que comprende administrar en una cantidad eficaz a la célula
 - (a) un oligonucleótido antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos contigua de 10 a 30 nucleótidos de longitud con 100% de complementariedad con la posición 25278410 a 25419462 en el cromosoma humano 15 (SEQ ID NO:1), en donde el oligonucleótido antisentido es capaz de inducir la expresión de UBE3A paterno humano; o
 - (b) un conjugado que comprende el oligonucleótido antisentido de (a) y al menos una porción conjugada unida covalentemente al oligonucleótido; o
 - (c) una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido antisentido de (a) o el conjugado de (b), y un diluyente, disolvente, portador, sal y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
5. El oligonucleótido para uso de la reivindicación 1, el conjugado para uso de la reivindicación 2, la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 3 o el método de la reivindicación 4, en donde la secuencia de nucleótidos contigua es complementaria a una región del ácido nucleico diana de la SEQ ID NO: 1.
6. El oligonucleótido para uso de la reivindicación 1 o la reivindicación 5, el conjugado para uso de la reivindicación 2 o la reivindicación 5, la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 3 o la reivindicación 5, o el método de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en donde la secuencia de nucleótidos contigua es 100% complementaria a una región del ácido nucleico diana de la posición 1 a 55318 de la SEQ ID NO: 1.
7. El oligonucleótido para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 y 6, el conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2, 5 y 6, la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 3, 5 y 6, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde la secuencia de nucleótidos contigua es complementaria a una subsecuencia del ácido nucleico diana, en donde la subsecuencia se selecciona del grupo que consiste en las regiones indicadas en la tabla 1 o 2.
8. El oligonucleótido para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 7, el conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5 a 7, la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5 a 7, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en donde el oligonucleótido comprende o consiste en 17 a 22 nucleótidos de longitud o 15 a 20 nucleótidos de longitud.
9. El oligonucleótido para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 8, el conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5 a 8, la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5 a 8, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en donde el oligonucleótido consiste en 20 nucleótidos de longitud.
10. El oligonucleótido para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 9, el conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5 a 9, la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5 a 9, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en donde el oligonucleótido comprende uno o más nucleósidos modificados.

11. El oligonucleótido para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 10, el conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5 a 10, la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5 a 10, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, en donde se usa 5-metil citosina en lugar de citosina en el oligonucleótido.
12. El oligonucleótido para uso, el conjugado para uso, la composición farmacéutica para uso o el método de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde el uno o más nucleósidos modificados es un nucleósido modificado con azúcar 2'.
13. El oligonucleótido para su uso, el conjugado para su uso, la composición farmacéutica para su uso o el método de la reivindicación 12, en donde el uno o más nucleósidos modificados con azúcar en 2' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 2'-O-alkil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2' -alcoxi-RN, 2'-O-metoxietil-ARN, 2' -amino-ARN, 2'-fluoro-ARN, ácido arabino nucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA y nucleósidos de LNA.
14. El oligonucleótido para uso, el conjugado para uso, la composición farmacéutica para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde el uno o más nucleósidos modificados es un nucleósido de 2'-O-metoxietil-ARN.
15. El oligonucleótido para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 14, el conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5 a 14, la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5 a 14, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14, en donde el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleosídico modificado.
16. El oligonucleótido para uso, el conjugado para uso, la composición farmacéutica para uso o el método de la reivindicación 15, en donde el enlace internucleosídico modificado es un enlace internucleosídico de fosforotioato.
17. El oligonucleótido para uso, el conjugado para uso, la composición farmacéutica para uso o el método de la reivindicación 16, en donde al menos 60% de los enlaces internucleosídicos en el oligonucleótido son enlaces internucleosídicos de fosforotioato.
18. El oligonucleótido para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 17, el conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5 a 17, la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5 a 17, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 17, en donde el oligonucleótido es capaz de reclutar RNasa H.
19. El oligonucleótido para uso, el conjugado para uso, la composición farmacéutica para uso o el método de la reivindicación 18, en donde el oligonucleótido es un gápmo.
20. El oligonucleótido para uso, el conjugado para uso, la composición farmacéutica para uso o el método de la reivindicación 18 o la reivindicación 19, en donde el oligonucleótido es un gápmo de fórmula 5'-F-G-F'-3', en donde la región F y F' comprenden independientemente de 1 a 7 nucleósidos modificados y G es una región entre 6 y 16 nucleósidos que son capaces de reclutar RNasaH.
21. El oligonucleótido para su uso, el conjugado para su uso, la composición farmacéutica para su uso o el método de la reivindicación 20, en donde los nucleósidos modificados son nucleósidos modificados con azúcar en 2'seleccionados independientemente del grupo que consiste en 2'-O-alkil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2' -alcoxi-RN, 2'-O-metoxietil-ARN, 2' -amino-ARN, 2'-fluoro-ARN, ácido arabino nucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA y nucleósidos de LNA.
22. El oligonucleótido para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 21, el conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5 a 21, la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5 a 21, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 21, en donde el oligonucleótido es un gápmo de la fórmula F-G-F' en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en 2, 3, 4 o 5 unidades de nucleósido modificadas y la región G consiste en 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósido.
23. El oligonucleótido para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 20, el conjugado para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5 a 22, la composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5 a 22, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 22, en donde el oligonucleótido es un gápmo de la fórmula F-G-F' en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en 2, 3, 4 o 5 unidades de azúcar 2'-O-metoxietil-ribosa (2'-MOE), y la región G consiste en 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de ADN.
24. El oligonucleótido para uso, el conjugado para uso, la composición farmacéutica para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en donde cada una de las regiones F y F'consiste independientemente en 5 unidades de nucleósido de azúcar 2'-O-metoxietil-ribosa (2'-MOE) y la región G consiste en 10 unidades de nucleósido de ADN.

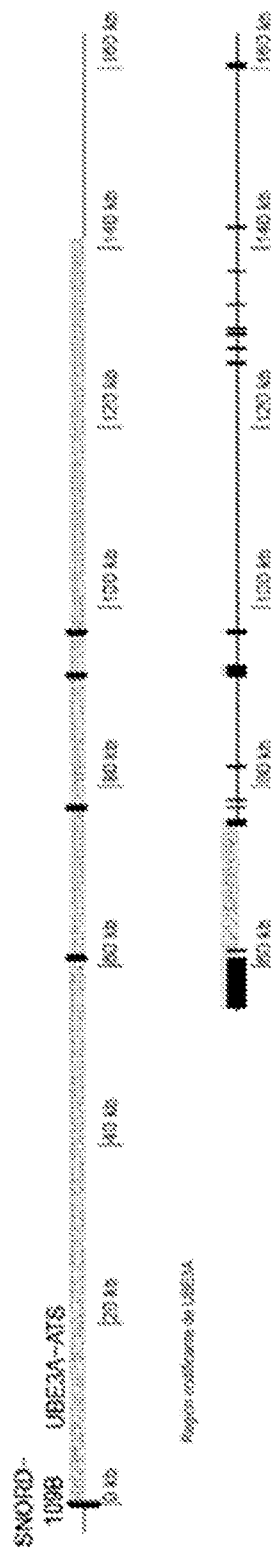
25. Un oligonucleótido antisentido capaz de inducir la expresión de UBE3A paterno humano para uso en el tratamiento o prevención del síndrome de Angelman en un sujeto, en donde el oligonucleótido antisentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua que es 100% complementaria a una región del ácido nucleico diana de la posición 1 a 55318 de la SEQ ID NO: 1, en donde el oligonucleótido es de 15 a 20 nucleótidos de longitud o de 17 a 22 nucleótidos de longitud, en donde el oligonucleótido comprende uno o más nucleósidos modificados, en donde el uno o más nucleósidos modificados es un nucleósido modificado con azúcar 2', en donde el uno o más nucleósidos modificados con azúcar 2' se selecciona independientemente del grupo que consiste en 2'-O-alkil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcoxi-RN, 2'-O-metoxietil-ARN, 2'-amino-ADN, 2'-fluoro-ADN, ácido arabino nucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA y nucleósidos de LNA, en donde el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleosídico modificado, en donde el enlace internucleosídico modificado es un enlace fosforotioato, en donde el oligonucleótido es un gapmero de la fórmula F-G-F' en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en 2, 3, 4 o 5 unidades de nucleósido modificadas y la región G consiste en 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósido.
26. Un conjugado para uso en el tratamiento o prevención del síndrome de Angelman en un sujeto, el conjugado que comprende un oligonucleótido antisentido y al menos una porción conjugada unida covalentemente al oligonucleótido, en donde el oligonucleótido antisentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua que es 100% complementaria a una región del ácido nucleico diana de la posición 1 a 55318 de la SEQ ID NO: 1, en donde el oligonucleótido es de 15 a 20 nucleótidos de longitud o de 17 a 22 nucleótidos de longitud, en donde el oligonucleótido comprende uno o más nucleósidos modificados, en donde el uno o más nucleósidos modificados es un nucleósido modificado con azúcar 2', en donde el uno o más nucleósidos modificados con azúcar 2' se selecciona independientemente del grupo que consiste en 2'-O-alkil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcoxi-RN, 2'-O-metoxietil-ARN, 2'-amino-ADN, 2'-fluoro-ADN, ácido arabino nucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA y nucleósidos de LNA, en donde el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleosídico modificado, en donde el enlace internucleosídico modificado es un enlace fosforotioato, en donde el oligonucleótido es un gapmero de la fórmula F-G-F' en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en 2, 3, 4 o 5 unidades de nucleósido modificadas y la región G consiste en 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósido.
27. Una composición farmacéutica en el tratamiento o prevención del síndrome de Angelman en un sujeto, la composición farmacéutica que comprende
(i) un oligonucleótido antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que es 100% complementaria a una región del ácido nucleico diana de la posición 1 a 55318 de la SEQ ID NO: 1, en donde el oligonucleótido es de 15 a 20 nucleótidos de longitud o de 17 a 22 nucleótidos de longitud, en donde el oligonucleótido comprende uno o más nucleósidos modificados, en donde el uno o más nucleósidos modificados es un nucleósido modificado con azúcar 2', en donde el uno o más nucleósidos modificados con azúcar 2' se selecciona independientemente del grupo que consiste en 2'-O-alkil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcoxi-RN, 2'-O-metoxietil-ARN, 2'-amino-ADN, 2'-fluoro-ADN, ácido arabino nucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA y nucleósidos de LNA, en donde el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleosídico modificado, en donde el enlace internucleosídico modificado es un enlace fosforotioato, en donde el oligonucleótido es un gapmero de la fórmula F-G-F' en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en 2, 3, 4 o 5 unidades de nucleósido modificadas y la región G consiste en 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósido; o
(ii) un conjugado que comprende el oligonucleótido antisentido de (i) y al menos una porción conjugada unida covalentemente al oligonucleótido;
y un diluyente, disolvente, portador, sal y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
28. Un método *in vitro* para inducir la expresión de UBE3A en una célula diana donde se suprime la expresión de UBE3A paterna, el método que comprende administrar en una cantidad eficaz a la célula
(i) un oligonucleótido antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos contigua que es 100% complementaria a una región del ácido nucleico diana de la posición 1 a 55318 de la SEQ ID NO: 1, en donde el oligonucleótido es de 15 a 20 nucleótidos de longitud o de 17 a 22 nucleótidos de longitud, en donde el oligonucleótido comprende uno o más nucleósidos modificados, en donde el uno o más nucleósidos modificados es un nucleósido modificado con azúcar 2', en donde el uno o más nucleósidos modificados con azúcar 2' se selecciona independientemente del grupo que consiste en 2'-O-alkil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcoxi-RN, 2'-O-metoxietil-ARN, 2'-amino-ADN, 2'-fluoro-ADN, ácido arabino nucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA y nucleósidos de LNA, en donde el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleosídico modificado, en donde el enlace internucleosídico modificado es un enlace fosforotioato, en donde el oligonucleótido es un gapmero de la fórmula F-G-F' en donde cada una de las regiones F y F' consiste independientemente en 2, 3, 4 o 5 unidades de nucleósido modificadas y la región G consiste en 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 unidades de nucleósido; o
(ii) un conjugado que comprende el oligonucleótido antisentido de (i) y al menos una porción conjugada unida covalentemente al oligonucleótido; o
(iii) una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido antisentido de (i) o el conjugado de (ii), y un diluyente, disolvente, portador, sal y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
29. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 24 y 28, en donde la expresión de UBE3A aumenta en al menos 40% en comparación con un control.

30. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 24, 28 y 29, en donde el nivel del transcrito SNHG14 cadena abajo de SNORD109B se reduce en al menos 30% en comparación con un control.

5 31. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 24 y 28 a 30, en donde la célula objetivo es una célula neuronal.

32. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 24 y 28 a 31, en donde la expresión de SNORD115 no se ve afectada significativamente en comparación con un control.

DIBUJOS



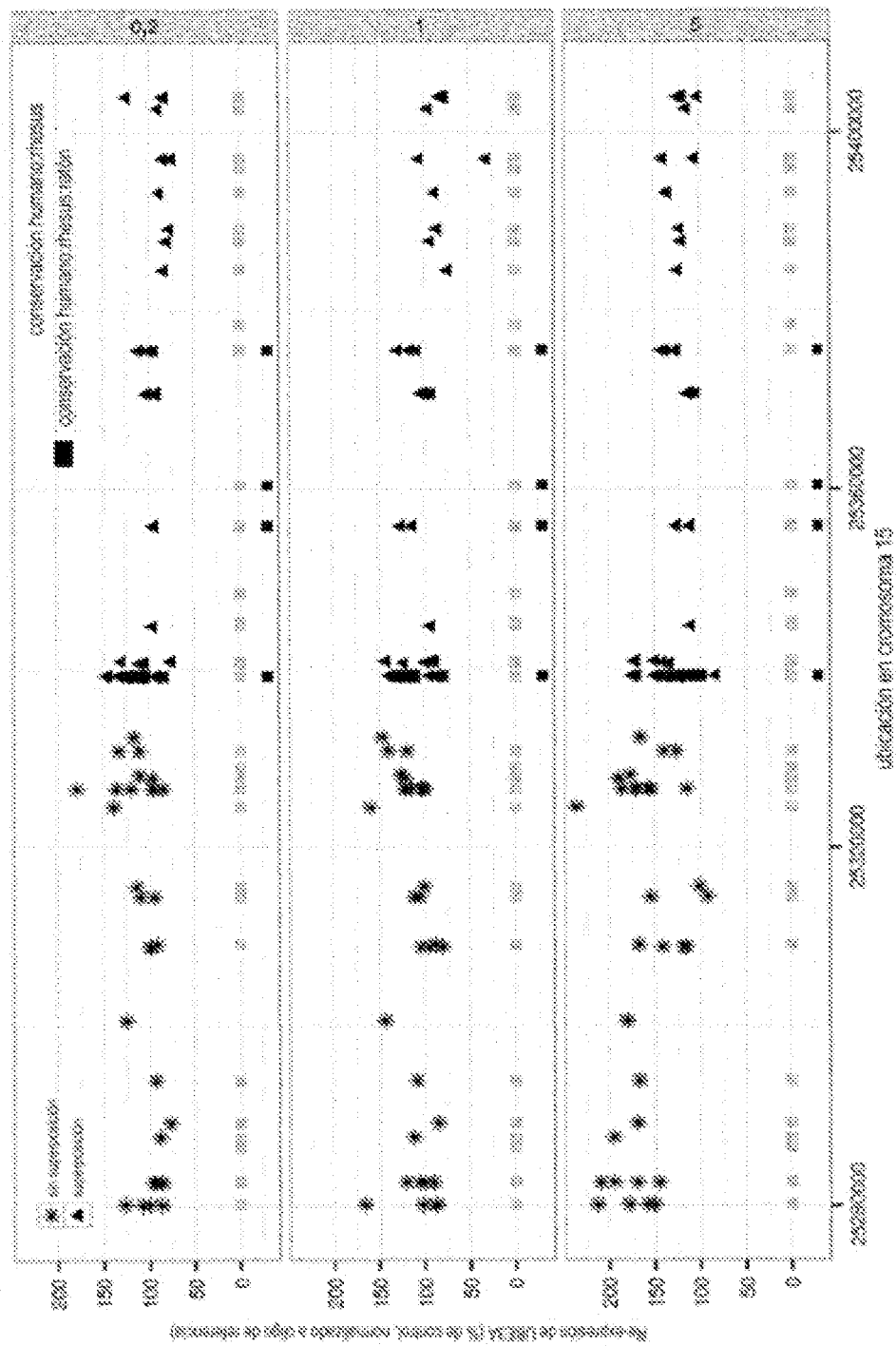


Fig. 2