

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 542**

51 Int. Cl.:
C12Q 1/68

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02709941 .5**
96 Fecha de presentación: **25.01.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1364065**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.11.2003**

54 Título: **Polinucleótidos para su utilización como etiquetas y complementos de etiqueta, fabricación y utilización de los mismos**

30 Prioridad:
25.01.2001 US 263710 P
10.07.2001 US 303799 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.06.2012

73 Titular/es:
Luminex Molecular Diagnostics, Inc.
439 University Avenue, Suite 900
Toronto, ON M5G 1Y8 , CA

72 Inventor/es:
KOBLER, Daniel y
FIELDHOUSE, Daniel

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

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).

ES 2 382 542 T3

DESCRIPCIÓN

Polinucleótidos para su utilización como etiquetas y complementos de etiqueta, fabricación y utilización de los mismos.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a familias de etiquetas de oligonucleótido para su utilización, por ejemplo, en la clasificación de moléculas. Los miembros de una familia dada de etiquetas pueden distinguirse entre sí mediante hibridación específica con sus complementos de etiqueta.

Antecedentes de la invención

La hibridación específica de oligonucleótidos y sus análogos es un procedimiento fundamental que se emplea en una amplia variedad de aplicaciones de investigación, médicas e industriales, incluyendo la identificación de polinucleótidos relacionados con enfermedades en ensayos de diagnóstico, examen para seleccionar clones de polinucleótidos diana novedosos, identificación de polinucleótidos específicos en transferencias de mezclas de polinucleótidos, bloqueo terapéutico de genes expresados de manera inapropiada y secuenciación de ADN. La hibridación específica de secuencia es crítica en el desarrollo de ensayos de ácidos nucleicos multiplexados de alto rendimiento. A medida que los formatos para estos ensayos se expanden para abarcar cantidades mayores de información de secuencia adquirida mediante proyectos tales como el proyecto del genoma humano, el desafío de la hibridación específica de secuencia con alta fidelidad se vuelve cada vez más difícil de lograr.

En gran parte, el éxito de la hibridación utilizando oligonucleótidos depende de minimizar el número de falsos positivos y falsos negativos. Tales problemas han hecho que sea muy difícil la utilización simultánea de múltiples sondas de hibridación en un único experimento, es decir el multiplexado, particularmente en el análisis de múltiples secuencias génicas en un microalineamiento génico. Por ejemplo, en determinados ensayos de unión, se unen varias moléculas de ácido nucleico a un chip con el deseo de que una secuencia "diana" dada se una selectivamente a su complemento unido al chip. Se han desarrollado enfoques que implican la utilización de etiquetas de oligonucleótido unidas a un soporte sólido que pueden utilizarse para hibridarse específicamente a los complementos de etiqueta que se acoplan a secuencias sonda. Chetverin *et al.* (documento WO 93/17126) utilizan alineamientos de oligonucleótidos binarios, seccionados, para clasificar y analizar ácidos nucleicos. Estos alineamientos presentan una secuencia de nucleótidos constante unida a una secuencia de nucleótidos variable adyacente, ambas unidas a un soporte sólido mediante un resto de unión covalente. Estos alineamientos binarios presentan ventajas en comparación con alineamientos habituales porque pueden utilizarse para clasificar cadenas según sus secuencias terminales de manera que cada cadena se une a una ubicación fija en un alineamiento. El diseño de las secuencias terminales en este enfoque comprende la utilización de secuencias constantes y variables. Las patentes estadounidenses US nº 6.103.463 y nº 6.322.971 concedidas a Chetverin *et al.* el 15 de agosto de 2000 y el 27 de noviembre de 2001, respectivamente.

Este concepto de utilizar etiquetas moleculares para clasificar una mezcla de moléculas es análogo a etiquetas moleculares desarrolladas para genética bacteriana y de levaduras (Hensel *et al.*, Science; 269, 400-403: 1995 y Schoemaker *et al.*, Nature Genetics; 14, 450-456: 1996). En este caso, se utiliza un procedimiento denominado mutagénesis "etiquetada con firma" en el que cada mutante se etiqueta con una secuencia de ADN diferente para recuperar genes mutantes de una mezcla compleja de aproximadamente 10.000 colonias bacterianas. En el enfoque de etiquetado de Barany *et al.* (documento WO 9731256), conocido como el "chip postal", una familia de moléculas de ácido nucleico, las "direcciones de código postal", cada una diferente de las otras, se exponen en una rejilla. Se unen moléculas diana a secuencias de oligonucleótido complementarias a las "direcciones de código postal", denominadas "códigos postales", que se utilizan para hibridarse específicamente a las locaciones de dirección en la rejilla. Aunque la selección de estas familias de secuencias de polinucleótido utilizadas como direcciones es crítica para un correcto rendimiento del ensayo, no se ha descrito el rendimiento.

Trabajar en un entorno de hibridación altamente paralela que requiere hibridación específica impone muchos criterios de selección rigurosa para el diseño de familias de oligonucleótidos que van a utilizarse. El éxito de estos enfoques depende de la hibridación específica de una sonda y su complemento. Surgen problemas ya que la familia de moléculas de ácido nucleico se hibrida de manera cruzada o se hibrida incorrectamente con las secuencias diana. Aunque es común obtener una hibridación incorrecta que da como resultado falsos positivos o una incapacidad de formar híbridos que da como resultado falsos negativos, la frecuencia de tales resultados debe minimizarse. Para lograr este objetivo deben considerarse determinadas propiedades termodinámicas de formación de híbridos de ácido nucleico. La temperatura a la que los oligonucleótidos forman dúplex con sus secuencias complementarias conocida como la T_m (la temperatura a la que el 50% del dúplex de ácido nucleico está disociado) varía según varias propiedades dependientes de la secuencia incluyendo las energías de formación de puentes de hidrógeno de los pares convencionales A-T y G-C (reflejada en GC o composición de bases), energía libre de apilamiento y, en menor medida, las interacciones entre vecinos más próximos. Estas energías varían ampliamente entre oligonucleótidos que se utilizan normalmente en ensayos de hibridación. Por ejemplo, la hibridación de dos secuencias de sonda compuestas por 24 nucleótidos, una con un contenido en GC del 40% y la otra con un

contenido de GC del 60%, con su diana complementaria en condiciones convencionales puede presentar teóricamente una diferencia de 10°C en la temperatura de fusión (Mueller *et al.*, Current Protocols in Mol. Biol.; 15, 5:1993). Se producen problemas en la hibridación cuando se permite que se formen los híbridos en condiciones de hibridación que incluyen una única temperatura de hibridación que no es óptima para una hibridación correcta de todas las secuencias de oligonucleótido de un conjunto. Puede producirse hibridación de apareamiento erróneo de sondas no complementarias formando dúplex con una estabilidad de apareamiento erróneo medible (Santalucia *et al.*, Biochemistry; 38: 3468-77, 1999). Puede producirse apareamiento erróneo de dúplex en un conjunto particular de oligonucleótidos en condiciones de hibridación en las que el apareamiento erróneo da como resultado una disminución de la estabilidad del dúplex que da como resultado una T_f superior al dúplex correcto menos estable de ese conjunto particular. Por ejemplo, si se lleva a cabo la hibridación en condiciones que favorecen la secuencia de dúplex de apareamiento perfecto rica en AT, existe la posibilidad de hibridación de una secuencia de dúplex rica en GC que contiene una base con apareamiento erróneo que presenta una temperatura de fusión que todavía es superior al dúplex rico en AT formado correctamente. Por tanto, el diseño de familias de secuencias de oligonucleótido que pueden utilizarse en reacciones de hibridación multiplexadas debe incluir la consideración de las propiedades termodinámicas de los oligonucleótidos y la formación de dúplex que reducirán o eliminarán el comportamiento de hibridación cruzada dentro del conjunto de oligonucleótidos diseñados.

Se ha intentado el desarrollo de tales familias de etiquetas a lo largo de los años con diversos grados de éxito. Hay varios enfoques diferentes para seleccionar secuencias para su utilización en ensayos de hibridación multiplexados. La selección de secuencias que pueden utilizarse como códigos postales o etiquetas en un alineamiento direccionable se ha descrito en la bibliografía de patentes en un enfoque adoptado por Brenner y colaboradores. La patente US nº 5.654.413 describe una población de etiquetas de oligonucleótido (y complementos de etiqueta correspondientes) en la que cada etiqueta de oligonucleótido incluye una pluralidad de subunidades, consistiendo cada subunidad en un oligonucleótido que presenta una longitud de desde tres hasta seis nucleótidos y seleccionándose cada subunidad de un conjunto que presenta hibridación cruzada mínima, en el que una subunidad del conjunto presentará al menos dos apareamientos erróneos con cualquier otra secuencia del conjunto. La tabla II de la memoria descriptiva de la patente de Brenner describe grupos a modo de ejemplo de subunidades de 4 meros que presentan hibridación cruzada mínima según los criterios mencionados anteriormente. En el enfoque adoptado por Brenner, la construcción de oligonucleótidos que no presentan hibridación cruzada se basa en la utilización de subunidades que forman un dúplex que presenta al menos dos apareamientos erróneos con el complemento de cualquier otra subunidad del mismo conjunto. No se define específicamente la ordenación de subunidades en la construcción de etiquetas de oligonucleótido.

Los parámetros utilizados en el diseño de etiquetas basándose en subunidades se comentan en Barany *et al.* (documento WO 9731256). Por ejemplo, en el diseño de secuencias de polinucleótido que presentan por ejemplo 24 nucleótidos de longitud (24 meros) derivadas de un conjunto de cuatro posibles tetrámeros en los que cada "dirección" de 24 meros se diferencia de su vecino de 24 meros más próximo en 3 tetrámeros. Comentan además que, si cada tetrámero se diferencia de los otros en al menos dos nucleótidos, entonces cada 24 meros se diferenciarán de los siguientes en al menos seis nucleótidos. Esto se determina sin tener consideración de las inserciones o deleciones cuando se forma la alineación entre dos secuencias cualesquiera del conjunto. De esta manera se genera una secuencia de "código postal" única. El código postal se une a un marcador de una manera dependiente de diana, dando como resultado un "código postal" único que entonces se permite que se hibride con su dirección en el chip. Para minimizar la hibridación cruzada de un "código postal" a otras "direcciones", la reacción de hibridación se lleva a cabo a temperaturas de 75-80°C. Debido a las condiciones de alta temperatura para la hibridación, 24 meros que presentan homología parcial se hibridan en menor medida que secuencias con una complementariedad perfecta y representan "zonas muertas". Este enfoque de implementar condiciones de hibridación rigurosas por ejemplo, que suponen hibridación a alta temperatura, también se pone en práctica por Brenner *et al.*

El actual estado de la tecnología para diseñar etiquetas que no presentan hibridación cruzada basándose en subunidades no proporciona directrices suficientes para construir una familia de números relativamente grandes de secuencias con un valor práctico en ensayos que requieren un comportamiento que no presenta hibridación cruzada riguroso.

Se ha descrito un procedimiento de secuenciación de de múltiplex en la patente US nº 4.942.124, que se concedió a Church el 17 de julio de 1990. El procedimiento requiere al menos dos vectores que se diferencian entre sí en una secuencia de etiqueta. Se menciona que una secuencia de etiqueta en un vector no se hibridará en condiciones de hibridación rigurosa con una secuencia de etiqueta (es decir, las sondas complementarias no se hibridan de manera cruzada) en otro vector. Se proporcionan condiciones de hibridación rigurosa a modo de ejemplo como 42°C en tampón de fosfato de sodio 500-1000 mM. En la figura 3 de la memoria descriptiva se proporciona un conjunto de 42 secuencias de etiquetas de 20 meros, todas las cuales carecen de residuos de G. No se proporcionan detalles sobre cómo se obtuvieron las secuencias, aunque Church menciona que inicialmente se eligieron 92 basándose en que presentaban suficiente diversidad de secuencia para garantizar su singularidad.

Por tanto aunque es posible para un experto en la materia diseñar un pequeño número de etiquetas que no presentan hibridación cruzada, es difícil diseñar un gran número de tales etiquetas. Una solicitud en trámite junto con

la presente del propietario de esta solicitud de patente describe un conjunto de este tipo de 210 etiquetas que no presentan hibridación cruzada que presentan un valor práctico. Se describe un procedimiento en la solicitud de patente internacional nº PCT/CA 01/00141 publicada como documento WO 01/59151 el 16 de agosto de 2001. Sin embargo, se proporcionan pocas directrices para proporcionar un conjunto mayor, de por ejemplo 1000 aproximadamente, etiquetas que no presentan hibridación cruzada. Dado que disponer de conjuntos de aproximadamente 1000 etiquetas que no presentan hibridación cruzada, o más, presentaría un valor práctico considerable, sería útil desarrollar un conjunto de este tipo.

Por tanto, aunque es deseable con tales alineamientos disponer, al mismo tiempo, de un gran número de moléculas de dirección, las moléculas de dirección deben ser cada una altamente selectiva para su propia secuencia de complemento. Aunque un alineamiento de este tipo proporciona la ventaja de que la familia de moléculas que constituye la rejilla se diseña completamente, y no se basa en secuencias tal como se producen en la naturaleza, proporcionar una familia de moléculas, que sea suficientemente grande y en la que cada miembro individual sea suficientemente selectivo para su complemento con respecto a todas las demás moléculas de código postal (es decir, en la que haya una hibridación cruzada, o interferencia ("cross-talk"), suficientemente baja) continúa eluyendo a los investigadores.

Sumario de invención

Se obtuvo una familia de 1168 secuencias utilizando un algoritmo informático para presentar propiedades de hibridación deseables para su utilización en ensayos de detección de ácido nucleico. El conjunto de secuencias de 1168 oligonucleótidos se caracterizó parcialmente en ensayos de hibridación, demostrando la capacidad de los miembros de la familia para hibridarse correctamente con sus secuencias complementarias con una hibridación cruzada mínima. Estas son las secuencias que presentan SEC ID nº: 1 a 1168 de la tabla I.

Las familias variantes de secuencias (consideradas etiquetas o complementos de etiqueta) de una familia de secuencias tomada de la tabla I también son parte de la invención. Para fines de evaluación, una familia o conjunto de oligonucleótidos se describirán con frecuencia como una familia de complementos de etiqueta, pero se entenderá que un conjunto de este tipo puede ser fácilmente una familia de etiquetas.

Una familia de complementos se obtiene a partir de un conjunto de oligonucleótidos basado en una familia de oligonucleótidos tales como los de la tabla I. Para simplificar la evaluación, se describirá proporcionar una familia de complementos basados en los oligonucleótidos de la tabla I.

En primer lugar, los grupos de secuencias basadas en los oligonucleótidos de la tabla I pueden representarse tal como se muestra en la tabla IA.

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico																							Identificador de secuencia	
1	1	1	2	2	3	2	3	1	1	1	3	1	2	2	3	2	2	2	3	2	3	2	1	1
3	2	2	1	3	1	3	2	2	1	1	2	2	3	2	1	2	2	2	3	1	2	3	1	2
1	2	3	2	2	1	1	1	3	2	1	1	3	2	3	2	2	3	1	1	1	2	3	2	3
2	3	1	2	3	2	2	1	3	1	1	3	2	1	2	1	2	2	3	2	3	1	1	2	4
2	2	2	3	2	3	2	1	3	1	1	2	1	2	3	2	3	2	2	3	2	2	1	1	5
1	2	1	1	3	2	3	2	1	1	3	2	3	1	1	1	2	1	1	3	1	1	3	1	6
1	1	3	1	3	2	1	2	2	2	3	2	2	3	2	3	1	3	2	2	1	1	1	2	7
3	2	3	2	2	2	1	2	3	2	2	1	2	1	2	3	2	3	1	1	3	2	2	2	8
1	1	1	3	1	3	1	1	2	1	3	1	1	2	1	2	3	2	3	2	1	1	3	2	9
2	1	2	3	1	1	1	3	1	3	2	3	1	3	1	2	1	1	2	3	2	2	2	1	10
1	2	3	1	3	1	1	1	2	1	2	3	2	2	1	3	1	1	2	3	2	3	1	2	11
2	2	1	3	2	2	3	2	2	3	1	2	3	2	2	2	1	3	2	1	3	2	2	2	12
3	2	1	1	1	3	1	3	2	1	2	1	1	3	2	2	2	3	1	2	3	1	2	1	13
1	1	1	3	2	1	1	3	1	1	2	3	1	2	3	2	1	1	2	1	1	3	2	3	14
3	2	1	3	1	1	1	2	1	3	2	2	2	1	2	2	3	1	2	3	1	2	2	3	15
2	3	2	1	1	3	2	3	1	1	1	2	1	3	2	3	1	3	2	2	1	2	2	2	16

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
1 1 1 2 1 3 1 2 3 1 2 1 2 1 1 3 2 3 1 3 1 1 2 3	17
1 2 1 1 3 2 2 1 2 1 1 3 2 3 2 2 1 2 3 2 3 1 3 2	18
2 1 2 1 3 1 2 1 1 1 3 1 3 1 2 3 1 2 2 2 3 2 2 3	19
1 3 1 3 2 2 3 1 3 1 1 2 3 2 1 2 1 3 2 1 2 2 1 2	20
1 1 3 2 1 3 2 2 2 3 2 1 1 3 1 1 2 3 1 2 2 3 2 1	21
2 2 1 2 3 1 1 1 2 2 3 1 3 2 3 1 1 3 1 2 2 3 1 2	22
3 2 1 2 1 2 3 2 1 1 1 2 2 3 2 2 1 2 3 2 2 3 1 3	23
3 1 1 2 2 3 2 1 2 1 1 1 3 2 1 2 2 1 3 1 2 3 2 3	24
2 1 3 1 2 3 1 3 1 2 2 1 1 3 2 3 2 2 1 2 2 2 3 1	25
3 2 2 1 1 3 2 2 2 3 2 2 2 1 2 3 2 1 2 1 3 1 1 3	26
3 1 3 2 1 2 2 1 3 2 1 1 1 3 2 3 1 2 1 2 3 1 2 1	27
3 2 3 1 1 2 3 1 2 2 2 1 3 2 1 1 1 2 3 1 2 2 3 1	28
3 1 2 2 3 1 1 3 2 2 1 2 1 3 1 1 1 2 3 1 2 2 1 3	29
1 3 2 3 1 2 1 1 1 2 3 2 2 1 3 2 2 3 1 1 2 2 3 2	30
2 1 2 1 2 1 3 2 1 1 1 2 3 2 2 2 3 2 3 2 3 2 2 3	31
2 2 1 1 3 2 3 2 2 1 3 2 2 1 2 2 2 3 2 2 3 2 1 3	32
3 2 1 3 2 1 1 2 1 2 3 1 1 3 2 3 1 3 1 1 2 1 2 1	33
2 1 3 2 3 2 1 2 1 3 1 1 2 3 2 1 3 1 2 2 2 1 3 2	34
2 2 3 2 1 3 1 2 2 1 3 1 2 3 2 3 2 2 2 3 2 1 1 1	35
2 1 3 2 1 2 1 3 1 3 2 1 3 1 3 1 2 3 1 2 1 2 2 2	36
1 2 2 3 2 3 1 1 1 3 1 1 1 3 1 3 1 1 3 1 1 1 2 2	37
2 3 2 3 1 3 1 1 2 2 1 1 3 1 2 2 1 1 3 1 1 2 3 2	38
1 2 1 2 2 1 3 2 2 1 1 3 1 1 1 3 1 1 3 1 3 2 2 3	39
2 2 3 2 1 3 2 2 3 1 3 1 1 1 2 1 2 3 2 1 3 2 2 2	40
2 1 3 1 3 2 2 3 2 2 1 1 1 3 1 3 2 3 2 1 1 1 2 1	41
3 2 2 1 2 3 1 2 3 2 3 2 1 2 1 1 3 2 1 1 2 1 2 3	42
2 2 2 3 2 2 1 3 1 1 2 3 1 3 1 1 3 1 2 2 2 1 2 3	43
1 3 2 1 2 1 3 2 2 2 1 1 1 3 1 1 3 2 1 3 2 1 3 1	44
3 2 3 1 3 1 2 1 2 1 3 1 2 2 2 1 3 1 1 1 3 2 1 1	45
2 2 3 2 2 2 1 2 1 3 2 3 1 1 3 2 3 1 1 2 1 3 2 1	46
1 1 3 2 1 1 3 2 1 3 2 1 1 2 1 3 2 3 2 3 2 2 1 1	47
1 2 2 2 3 2 3 1 3 2 2 1 2 3 1 1 1 3 1 2 1 1 3 1	48
3 1 1 1 3 2 1 3 1 3 1 1 2 1 1 1 3 1 2 1 1 3 1 1	49
1 2 2 2 1 1 3 1 2 2 3 2 2 1 1 3 1 3 2 1 3 1 1 3	50
3 2 2 2 1 1 1 3 1 2 2 3 2 1 1 3 1 1 2 3 2 3 2 1	51
2 2 2 3 2 3 1 1 3 1 2 3 1 1 3 2 1 2 2 2 3 2 1 2	52
2 3 2 3 2 2 2 1 3 1 1 2 2 2 1 3 2 1 2 3 2 3 2 1	53
3 1 2 1 1 2 3 1 2 2 1 2 1 3 1 1 1 3 2 3 2 2 2 3	54
3 2 2 1 2 2 2 3 2 1 1 3 2 2 1 1 3 1 2 1 3 2 1 3	55
1 3 2 2 2 1 2 2 3 1 1 1 3 1 3 2 2 2 3 1 1 2 1 3	56
2 2 2 3 2 2 2 1 2 2 3 2 3 2 1 3 2 2 2 1 1 1 3	57
1 2 2 3 2 3 1 3 1 1 3 1 2 1 2 3 1 1 1 3 2 2 1 2	58
2 3 1 3 1 1 2 3 2 1 1 1 3 1 1 2 3 2 2 2 1 2 2 3	59
1 2 3 2 3 1 1 1 3 2 2 1 2 3 1 2 3 2 2 1 1 2 2 3	60
3 2 2 2 1 3 2 1 2 2 1 3 2 2 3 2 2 1 1 3 1 2 2 3	61
3 1 2 2 3 1 2 1 2 2 2 3 1 1 2 3 2 2 2 3 2 2 2 3	62
2 3 1 1 2 2 3 1 1 1 3 2 3 2 1 1 2 3 2 2 3 2 1 2	63
3 1 2 2 3 2 1 2 2 3 2 2 3 1 3 1 1 2 1 3 1 1 2 1	64
1 1 1 2 2 2 3 1 3 1 2 2 2 3 2 3 1 2 1 3 1 3 2 1	65
3 2 1 1 2 2 1 3 1 2 2 2 3 2 2 2 3 2 2 3 2 2 3 2	66
3 2 2 2 3 2 1 2 2 3 2 2 1 3 2 3 1 1 2 1 2 1 3 2	67
1 2 3 2 1 3 2 1 3 2 1 3 1 2 3 2 2 2 1 2 3 1 1 2	68
2 3 2 2 2 1 1 1 3 1 2 3 1 2 2 3 1 1 3 1 1 1 2 3	69
2 3 2 3 1 2 1 1 2 3 1 2 3 2 2 1 2 2 2 3 2 3 2 1	70
1 2 1 3 2 2 3 2 3 1 3 1 1 2 2 2 3 2 1 1 2 2 1 3	71
1 2 1 3 1 2 3 2 1 1 3 1 3 1 1 1 2 2 3 2 3 1 1 1	72

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
1 3 1 2 2 1 1 3 1 3 1 1 3 2 2 1 1 2 1 3 1 3 2 1	73
3 1 1 3 2 1 1 1 2 2 3 2 3 1 1 2 3 1 1 1 3 1 1 1	74
1 1 2 3 2 1 1 3 1 1 1 3 1 1 3 1 2 2 3 2 2 3 2 1	75
2 2 2 3 1 2 2 2 1 2 3 2 3 2 2 1 2 3 2 2 3 1 3 2	76
3 2 1 2 2 3 1 3 1 1 1 2 2 2 3 1 1 3 1 1 2 3 1 1	77
3 1 1 2 2 3 2 1 2 3 1 1 1 2 3 1 1 2 2 3 2 1 1 3	78
2 1 2 2 3 2 1 3 1 1 3 2 1 1 1 3 2 2 1 3 1 1 3 2	79
2 2 2 1 2 3 2 1 1 2 3 1 2 1 1 3 2 3 2 1 3 2 2 3	80
1 2 1 2 1 3 2 2 3 1 1 1 2 2 3 2 3 1 2 1 3 2 3 2	81
1 2 1 1 3 1 1 1 2 2 1 3 1 3 1 3 2 2 3 2 1 1 1 3	82
3 1 1 2 2 3 2 3 1 1 1 2 3 2 3 1 2 2 3 1 2 1 2 1	83
1 1 1 2 1 1 3 2 1 3 2 2 2 1 1 2 3 1 3 1 3 1 1 3	84
3 1 2 2 1 1 1 3 1 1 3 2 1 1 3 2 3 1 1 2 3 2 2 2	85
2 1 2 3 2 3 2 3 2 2 3 2 2 2 1 3 2 3 2 2 1 2 2 1	86
3 1 3 2 2 1 2 1 2 3 2 1 3 2 2 1 3 1 3 2 2 1 2 1	87
3 1 1 1 3 1 1 1 3 1 1 3 2 3 2 2 1 1 3 2 2 1 1 1	88
2 1 3 2 1 2 2 1 3 2 1 1 3 2 1 2 3 2 3 1 2 2 3 2	89
2 2 3 2 3 2 3 1 2 2 3 1 1 2 1 2 2 3 2 3 1 1 1 2	90
1 2 3 2 3 1 1 1 3 1 3 2 2 1 1 3 2 3 1 2 2 1 1 1	91
3 1 2 2 3 1 1 2 3 1 2 2 3 1 3 1 2 1 2 3 2 1 1 1	92
1 1 3 1 2 3 1 2 1 3 2 2 1 1 3 2 3 2 1 1 3 2 2 1	93
2 1 3 2 2 3 2 2 1 2 2 3 1 3 1 1 2 2 2 1 3 1 1 3	94
2 2 2 1 2 1 3 2 3 1 1 2 2 1 2 3 1 3 2 3 1 1 1 3	95
3 1 2 1 3 1 2 2 2 1 3 1 1 2 3 1 1 2 2 1 1 3 2 3	96
2 2 2 3 1 1 3 1 1 3 1 3 1 2 2 2 3 1 1 1 2 2 3 1	97
1 2 3 1 1 2 1 1 3 1 3 2 2 3 1 2 1 1 1 2 3 2 3 1	98
2 3 2 2 2 1 2 3 2 1 3 2 3 2 1 3 1 2 2 3 1 1 2 2	99
2 2 2 1 1 3 2 3 1 3 2 2 1 2 1 3 1 1 3 2 1 3 2 1	100
3 1 2 2 2 1 2 3 2 3 2 2 2 3 1 1 3 2 2 1 1 3 1 2	101
2 1 3 2 2 1 3 1 3 1 1 1 3 2 3 1 2 1 1 1 3 2 2 1	102
3 2 1 1 2 3 1 2 1 1 2 3 1 1 3 2 3 2 1 2 1 2 1 3	103
1 1 2 3 1 1 3 2 3 2 2 1 3 2 1 2 1 3 1 2 1 3 2 1	104
2 1 1 1 2 2 3 1 3 2 2 2 3 2 2 2 3 1 2 2 3 2 1 3	105
2 1 1 2 3 1 1 3 1 1 2 1 1 3 2 1 2 3 1 3 2 3 2 2	106
1 1 1 2 3 2 1 1 2 1 3 2 3 2 2 3 2 2 1 3 2 2 1 3	107
1 3 1 3 2 2 1 3 2 3 1 1 1 2 3 2 2 3 2 2 1 1 1 2	108
3 1 1 1 2 1 3 1 1 1 2 3 2 1 2 2 3 2 2 2 3 2 3 1	109
1 3 2 2 1 2 1 1 3 2 2 2 3 2 3 1 3 1 1 2 2 1 1 3	110
3 1 3 2 2 2 1 2 1 3 2 2 1 3 1 1 2 1 2 3 2 2 3 2	111
1 3 1 3 2 2 1 2 2 1 3 1 1 3 1 1 3 1 2 2 2 1 1 3	112
3 1 3 2 2 1 1 2 3 1 1 1 2 1 1 3 2 1 2 2 2 3 2 3	113
1 2 3 1 2 3 1 1 2 1 3 2 2 3 1 1 3 2 1 2 1 2 1 3	114
1 2 1 3 1 2 1 2 3 1 3 1 2 3 1 1 1 3 2 2 1 3 2 1	115
2 1 2 3 2 1 1 1 3 1 1 1 3 2 3 1 1 1 3 1 1 3 1 1	116
2 3 1 1 2 3 2 1 3 1 1 1 2 3 1 1 2 3 2 2 3 1 1 1	117
1 1 2 2 3 1 1 2 1 3 2 3 2 3 1 3 2 2 2 1 1 2	118
1 3 1 2 1 2 2 3 2 2 2 3 1 2 2 1 1 2 3 1 1 3 1 3	119
1 1 1 3 2 2 3 2 1 1 1 3 2 2 3 1 1 3 1 2 1 1 1 3	120
3 2 2 1 1 3 1 3 1 2 2 1 2 3 1 3 1 2 3 2 1 2 2 1	121
1 3 1 1 3 1 2 1 2 1 1 3 1 1 3 1 2 2 3 1 1 2 2 3	122
3 2 1 3 1 1 1 2 2 2 3 1 1 2 2 3 1 2 3 2 3 1 1 1	123
1 1 3 1 3 2 1 3 1 2 2 3 1 2 1 1 3 2 1 2 1 2 3 1	124
2 3 1 2 1 2 1 3 2 1 3 2 3 1 1 3 1 1 1 2 1 1 3 2	125
1 3 1 2 1 1 2 3 1 2 3 1 3 1 1 1 2 3 1 1 3 1 2 1	126
1 2 3 2 3 1 1 1 3 2 1 2 2 2 3 2 3 1 2 1 2 1 3 2	127
1 1 2 1 1 3 1 3 1 1 2 2 3 1 2 1 2 3 1 1 3 1 2 3	128

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
2 1 1 3 2 3 2 1 2 2 2 1 3 2 1 3 1 1 2 3 1 1 3 2	129
2 1 2 3 2 2 1 3 1 2 2 2 3 2 2 3 1 3 1 2 2 3 1 2	130
1 3 2 2 2 3 2 1 2 3 1 1 3 1 3 1 2 1 3 2 1 2 2 2	131
3 1 3 1 1 1 2 3 2 2 1 2 3 2 1 2 2 2 1 3 2 1 3 2	132
2 1 2 3 2 3 1 3 1 1 2 3 2 3 2 2 2 3 1 2 2 2 1 1	133
3 2 1 2 3 2 2 2 3 2 2 2 1 2 1 3 1 1 2 3 2 1 2 3	134
3 1 3 2 1 2 1 2 1 2 1 3 1 1 3 1 1 1 3 1 1 2 2 2 3	135
1 2 3 1 3 2 3 1 1 3 2 1 1 1 2 3 2 1 3 2 2 1 2 2	136
2 2 1 1 3 1 1 3 2 3 1 3 2 2 1 2 2 3 2 3 1 2 1 2	137
1 2 3 1 1 1 2 3 1 3 1 1 2 1 2 2 3 2 2 3 2 2 2 3	138
3 1 2 2 1 1 2 3 1 2 2 1 2 3 2 3 1 1 2 2 3 1 2 3	139
3 1 1 1 2 3 2 2 1 1 1 3 1 2 1 2 3 1 1 1 3 2 1 3	140
2 1 2 2 3 2 2 3 1 2 2 2 3 1 2 1 2 2 1 3 2 3 2 3	141
2 2 2 1 2 3 2 2 2 3 2 3 2 1 2 3 2 1 1 3 2 1 3 2	142
1 1 2 2 3 1 1 1 3 1 1 2 2 3 2 3 2 3 1 1 2 2 3 1	143
2 3 1 3 2 2 2 3 1 1 2 2 2 3 2 2 2 3 1 3 2 1 1 2	144
3 1 2 3 2 1 2 1 1 2 3 1 2 3 2 3 2 3 2 1 1 1 2 2	145
1 2 3 2 3 1 3 1 3 1 1 3 1 1 2 2 2 3 2 2 2 1 2 2	146
3 2 3 1 2 1 1 1 3 2 1 2 2 3 2 2 3 1 2 1 3 1 1 1	147
3 1 1 3 2 1 3 1 1 2 1 3 1 1 1 3 2 2 1 1 2 1 3 1	148
2 2 3 2 3 2 1 3 2 2 1 1 3 1 3 2 2 3 2 2 2 1 1 2	149
2 1 3 2 1 3 2 1 1 3 2 2 3 2 2 1 3 1 1 2 1 3 2 2	150
1 1 2 2 2 3 1 1 3 2 1 2 1 1 2 3 1 1 2 3 2 3 2 3	151
2 1 3 1 1 1 2 2 3 2 1 3 2 1 2 2 2 3 1 3 1 3 1 1	152
2 3 2 1 2 1 2 3 2 2 1 1 2 3 1 3 1 2 3 2 2 3 2 1	153
2 1 2 2 2 3 1 2 1 1 3 1 3 1 1 2 3 1 1 3 1 1 3 2	154
2 2 3 1 1 2 1 3 2 3 2 1 1 2 3 1 1 2 1 2 3 1 2 3	155
3 2 1 3 2 2 2 3 2 3 1 1 2 1 3 1 1 2 2 1 3 2 2 2	156
1 1 1 3 1 2 3 1 2 2 3 2 1 1 2 2 2 3 2 3 2 3 1 1	157
3 1 1 3 1 2 2 3 2 2 3 1 3 2 2 1 1 2 1 3 1 2 1 1	158
1 3 1 2 2 1 2 3 2 1 3 2 3 1 2 3 2 1 1 1 2 3 2 2	159
3 1 1 2 2 2 1 3 1 2 3 2 1 3 1 2 1 2 3 1 1 2 3 2	160
3 1 2 1 3 1 1 3 2 3 2 1 2 2 1 1 3 2 1 1 3 2 2 1	161
2 1 2 3 1 1 2 2 1 2 3 1 3 1 1 3 1 1 2 1 3 1 3 2	162
2 2 2 3 2 2 1 2 3 1 1 3 2 3 1 2 2 2 3 2 2 2 3 2	163
3 2 1 1 1 3 1 2 2 3 2 3 2 2 1 2 1 2 3 1 1 1 2 3	164
2 2 3 2 3 1 2 1 3 2 1 3 2 2 1 3 1 2 1 2 2 2 3 2	165
3 1 1 2 2 1 1 3 1 2 1 1 1 3 1 1 3 1 3 1 1 3 2 1	166
3 1 2 2 3 2 1 3 1 1 2 3 1 1 2 2 2 3 2 1 3 2 1 2	167
1 1 1 2 1 1 3 1 3 1 3 1 3 1 1 2 3 1 2 2 2 1 3 2	168
1 1 2 2 1 2 3 2 3 1 1 2 1 3 1 2 2 3 2 2 3 1 1 3	169
2 2 1 1 3 1 2 2 2 1 2 3 2 3 1 2 1 3 2 1 3 1 3 2	170
2 2 1 1 1 3 1 2 1 3 2 3 2 2 2 3 2 2 3 2 3 2 2 1	171
2 1 2 2 3 1 2 2 2 1 2 3 1 1 3 1 3 2 1 2 1 3 2 3	172
1 1 1 2 2 2 3 1 2 3 1 3 2 1 3 2 2 2 1 1 3 1 3 1	173
1 2 1 1 1 3 2 2 3 2 2 3 1 2 3 2 2 2 3 1 1 2 3	174
3 1 2 2 3 2 3 1 2 3 1 1 2 1 1 2 3 2 2 1 2 2 3 1	175
3 1 2 3 1 1 3 1 1 1 2 1 2 3 1 2 1 2 3 1 1 2 1 3	176
2 2 1 1 1 3 2 2 1 2 2 3 1 1 3 2 3 1 1 3 2 2 3 1	177
2 2 3 2 1 1 3 1 1 1 2 1 3 1 3 1 2 2 2 3 2 3 2 2	178
3 1 3 1 2 2 3 1 3 2 2 2 1 1 3 2 1 2 2 1 3 1 2 2	179
1 3 2 3 1 2 1 1 2 1 3 1 1 2 3 1 2 1 1 1 2 3 2 3	180
3 1 2 1 1 2 1 3 2 3 1 1 2 2 2 3 1 3 2 2 3 2 1 2	181
1 3 1 2 1 2 2 2 3 2 1 3 2 1 3 1 1 1 3 2 1 2 3 2	182
3 2 2 1 2 3 1 1 2 3 2 2 3 1 1 2 2 2 3 1 1 2 3 2	183
1 2 3 1 1 1 3 1 2 2 2 1 3 2 2 3 2 3 1 3 1 2 1 2	184

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
1 1 1 2 1 3 1 3 1 1 3 2 2 1 2 3 1 2 3 2 3 1 2 1	185
2 2 1 3 2 3 1 3 1 1 1 2 3 2 2 2 1 1 2 3 2 3 1 2	186
2 3 1 1 3 1 1 2 1 2 3 2 3 1 1 1 2 2 1 3 2 2 2 3	187
3 2 2 2 3 1 2 1 3 2 2 2 1 1 2 3 1 3 2 1 2 2 3 1	188
3 2 2 3 2 1 1 3 2 1 1 2 3 1 2 1 1 1 3 2 1 2 3 1	189
2 1 1 3 1 3 2 1 3 2 1 1 2 2 3 2 2 3 2 2 2 1 3 1	190
2 2 2 3 1 3 1 3 1 3 2 1 2 3 2 1 2 3 1 2 2 1 2 2	191
1 2 2 3 1 2 2 3 2 3 1 1 2 2 1 3 1 2 1 3 1 1 3 1	192
3 1 2 2 1 3 2 1 2 2 2 1 3 2 1 3 2 1 1 2 1 3 1 3	193
2 1 2 3 2 1 2 2 1 3 1 3 1 2 1 2 2 3 1 1 1 3 2 3	194
2 1 2 3 2 3 1 1 1 3 2 1 1 2 3 1 2 1 1 1 2 3 1 3	195
3 2 1 1 2 2 1 3 2 1 1 2 3 1 2 2 2 3 1 1 2 3 1 3	196
3 2 2 2 1 2 2 3 2 1 1 1 3 1 2 3 2 1 1 3 2 3 1 1	197
2 1 3 2 1 3 1 1 2 2 3 2 2 3 2 2 1 1 1 3 1 1 2 3	198
2 1 2 2 3 2 2 1 3 2 2 1 2 3 2 1 3 2 3 2 3 2 1 1	199
3 1 3 2 3 1 1 1 3 2 2 1 2 1 2 3 1 1 1 3 2 1 2 1	200
1 2 1 2 1 3 1 1 3 2 2 3 1 2 3 1 3 2 2 2 1 2 3 1	201
2 2 2 1 3 1 1 3 2 1 1 3 1 1 2 1 1 3 2 3 1 3 2 1	202
2 3 2 3 2 1 2 1 1 3 1 2 1 2 2 2 3 2 1 1 3 1 1 3	203
2 1 3 1 1 3 1 3 2 2 3 2 1 2 2 3 2 2 1 2 1 1 3 2	204
3 2 3 2 2 1 2 2 1 3 2 2 2 1 1 3 2 2 1 3 1 3 2 1	205
1 1 2 1 2 1 3 2 3 1 2 3 2 3 1 1 1 2 2 3 1 1 2 3	206
2 2 1 3 1 3 1 1 2 1 3 1 3 2 3 1 2 2 1 2 1 3 2 2	207
3 1 1 3 2 3 1 3 2 2 1 1 2 3 1 2 2 2 3 2 1 1 1 2	208
1 1 2 3 2 1 1 1 3 2 1 1 1 3 1 1 1 3 2 3 1 2 3 1	209
3 2 2 1 3 2 2 1 2 3 1 2 3 1 1 2 1 2 2 3 2 3 2 1	210
1 1 1 2 3 1 3 2 2 1 3 1 3 2 1 3 1 1 2 2 1 2 3 2	211
3 1 2 1 2 1 3 1 1 3 1 2 2 1 3 2 2 1 3 2 3 1 2 1	212
1 2 1 3 2 2 2 3 2 2 3 1 3 1 2 2 2 1 2 3 1 3 2 1	213
2 1 3 1 1 2 1 3 2 2 1 3 2 1 3 2 1 1 3 1 3 2 1 2	214
3 1 1 2 2 2 3 2 1 2 2 3 2 3 1 1 3 2 2 2 1 3 2 1	215
3 2 1 3 2 1 1 3 1 1 3 1 3 1 1 2 2 1 3 1 2 2 1 1	216
1 1 2 3 2 3 2 2 1 2 3 2 1 2 3 2 1 1 1 2 1 3 2 3	217
3 1 1 2 2 1 3 2 2 1 3 1 3 2 1 1 1 2 2 3 2 2 2 3	218
3 1 1 1 2 2 3 1 1 3 1 2 1 3 2 1 1 3 1 1 1 2 3 1	219
3 2 3 2 1 2 2 1 2 3 2 3 1 2 2 2 1 2 3 1 2 1 3 1	220
2 1 2 2 1 2 3 1 3 1 1 1 3 2 2 3 1 1 2 1 3 2 1 3	221
2 1 2 3 2 1 2 2 3 2 1 2 2 3 1 3 2 1 3 1 2 3 1 1	222
3 2 3 1 2 2 3 1 1 2 1 3 2 1 3 1 2 2 3 2 2 2 1 1	223
1 3 2 1 1 3 2 2 3 2 2 2 3 1 2 2 3 1 1 1 2 2 2 3	224
3 1 1 3 2 2 2 3 1 2 2 2 1 1 3 2 2 2 1 1 3 1 1 3	225
3 1 3 1 1 3 1 2 1 1 1 2 3 1 2 1 2 2 3 2 2 1 2 3	226
1 2 3 1 2 3 1 3 2 2 3 2 2 1 1 2 1 3 2 2 1 3 2 2	227
2 1 2 3 1 2 1 2 2 2 3 1 1 3 1 3 2 3 2 2 1 1 3 1	228
3 1 3 1 2 3 1 2 2 1 1 1 3 2 3 1 2 2 2 1 2 3 1 1	229
1 2 1 3 2 2 1 1 3 1 3 2 3 1 2 3 1 3 1 1 2 1 1 1	230
2 2 2 1 2 2 3 2 2 1 3 1 2 1 1 1 3 1 3 2 2 3 1 3	231
1 3 1 1 2 1 2 2 3 1 2 1 3 2 2 3 1 1 3 2 2 3 1 1	232
2 1 3 2 3 2 1 1 1 3 2 3 2 1 3 1 2 2 3 2 1 1 1 2	233
1 3 2 1 3 2 3 1 2 1 2 3 1 2 2 3 1 1 2 1 2 2 3	234
2 3 2 1 2 2 3 1 1 2 2 1 3 1 1 2 1 3 2 3 1 3 1 1	235
2 3 1 2 1 2 3 1 3 1 2 1 3 1 1 3 2 2 2 1 1 2 3 2	236
3 1 1 3 1 1 3 2 1 1 3 2 1 2 1 1 1 3 2 1 1 1 2 3	237
2 2 2 1 1 3 2 3 2 3 1 2 1 1 3 1 1 1 3 1 2 1 3 1	238
2 1 2 2 3 2 2 3 1 1 2 3 2 3 2 2 2 1 1 1 3 1 3 1	239
3 1 1 2 1 1 2 3 1 2 3 1 3 1 2 3 1 2 2 1 2 2 3 1	240

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
2 1 3 1 3 1 1 1 3 1 3 1 3 1 1 2 2 3 2 1 2 2 1 1	241
1 2 3 2 1 2 1 1 2 3 1 3 1 2 1 2 3 2 2 2 3 2 3 1	242
1 1 2 1 3 1 2 1 1 3 1 2 2 3 1 2 2 3 2 3 2 2 2 3	243
2 2 2 3 1 2 3 1 2 1 1 2 1 3 1 1 3 1 3 1 1 2 3 1	244
1 3 1 2 3 1 1 2 1 1 3 2 2 3 2 3 1 1 2 3 2 2 2 1	245
1 3 1 2 3 1 1 1 3 1 1 1 3 2 3 2 1 3 1 1 2 1 2 2	246
2 3 2 2 1 1 1 2 3 2 1 2 3 2 1 3 2 1 1 2 2 3 1 3	247
2 1 3 2 1 3 2 3 2 3 1 1 3 2 2 1 2 2 2 3 2 2 1 2	248
1 3 2 3 1 1 2 3 2 2 2 3 2 1 1 1 3 1 3 2 2 2 1 1	249
3 1 2 1 1 1 2 3 1 3 1 1 2 2 3 1 3 2 1 1 2 2 3 2	250
2 3 1 2 3 1 3 1 1 1 2 2 3 2 2 2 1 1 3 2 3 2 2 2	251
1 1 1 2 1 1 3 2 1 3 2 3 2 3 1 3 2 1 1 2 1 3 2 1	252
2 1 2 3 1 1 1 2 1 2 3 2 3 1 2 1 3 2 1 1 3 1 3 1	253
1 2 2 3 2 1 1 3 1 3 2 3 1 2 2 1 2 1 3 1 2 3 1 2	254
1 3 1 3 2 1 1 3 1 1 2 3 1 1 1 3 1 3 1 2 1 1 2 1	255
2 1 1 3 2 1 1 3 2 1 3 1 2 3 2 2 1 1 1 3 1 3 1 2	256
1 1 1 2 1 3 1 1 1 3 1 1 2 2 3 2 1 3 1 3 2 1 3 2	257
1 2 1 3 1 2 2 2 1 1 3 2 3 1 1 3 1 3 1 3 2 2 1 2	258
3 1 1 2 3 2 2 2 3 2 1 1 1 2 3 2 1 2 1 3 1 2 1 3	259
1 1 1 2 1 3 1 1 2 3 1 3 2 1 3 2 3 1 1 1 2 1 2 3	260
2 2 3 1 1 2 2 1 2 3 2 1 3 1 3 1 1 1 3 2 1 1 1 3	261
2 1 3 2 1 1 1 2 2 3 1 3 1 3 2 1 3 2 2 3 1 1 2 2	262
2 3 2 1 1 1 3 2 3 2 2 2 1 2 1 3 2 3 2 3 2 1 1 2	263
1 2 1 2 3 1 2 2 2 3 1 3 1 2 3 1 3 1 1 2 3 2 1 1	264
1 1 2 1 2 2 3 1 2 1 2 3 2 3 2 2 3 2 3 1 1 3 2 1	265
1 3 2 3 1 3 1 2 2 1 2 3 1 3 2 1 2 2 3 1 2 2 2 1	266
2 2 3 2 1 2 2 2 1 3 1 2 1 3 2 3 1 3 1 2 2 1 2 3	267
1 2 1 3 1 1 1 2 3 1 1 1 3 1 2 1 3 1 2 1 3 1 1 3	268
3 1 2 2 3 2 1 2 1 2 3 2 1 1 1 3 2 1 3 2 2 2 1 3	269
2 1 2 3 1 1 2 3 2 2 1 2 2 3 2 3 2 3 2 2 3 1 2 2	270
3 1 2 1 2 2 1 3 2 1 3 1 3 2 1 1 3 2 1 2 1 2 2 3	271
2 1 2 3 1 2 3 1 1 2 2 3 2 3 2 2 1 2 3 1 2 1 2	272
2 1 2 3 1 1 2 3 1 1 3 2 1 1 1 3 1 3 1 2 3 2 1 1	273
3 1 3 2 3 1 1 2 2 2 3 2 2 3 2 1 1 2 2 2 3 2 2 2	274
1 3 1 1 1 2 2 3 2 1 3 1 3 2 2 1 1 2 2 3 2 3 2 1	275
3 2 3 2 2 1 1 2 3 1 1 1 3 2 2 3 2 3 1 1 2 1 1 2	276
2 3 2 3 1 2 2 2 3 2 2 1 1 3 1 1 3 1 2 2 1 1 2 3	277
1 3 2 1 3 2 1 2 2 3 2 1 1 1 3 2 1 2 1 1 1 3 1 3	278
2 3 1 2 2 3 2 2 3 2 1 2 1 3 2 2 1 2 2 3 2 3 2 1	279
3 1 2 2 3 2 1 3 2 2 2 1 1 2 3 2 2 1 1 3 1 1 2 3	280
1 2 3 1 1 1 2 1 1 3 1 1 1 2 2 3 1 3 2 1 3 1 3 1	281
2 1 2 3 1 2 3 1 2 1 2 2 2 3 2 2 3 2 1 2 3 2 3 2	282
2 2 2 1 3 1 3 2 2 2 3 1 2 2 1 3 2 1 2 3 2 2 2 3	283
1 1 2 1 1 3 1 3 1 2 2 3 2 3 1 2 3 1 3 1 1 1 2 1	284
1 1 2 3 1 1 2 1 3 1 1 2 1 3 1 1 2 3 2 1 3 1	285
3 2 1 3 2 1 3 2 1 1 2 2 3 1 1 2 3 2 2 2 3 1 1	286
1 3 2 3 1 3 2 1 1 2 2 3 1 2 2 3 1 2 2 3 2 2 1 1	287
3 1 1 2 1 1 2 3 2 2 2 1 3 2 3 2 3 2 2 2 3 1 1 1	288
1 2 1 2 3 1 1 1 3 2 1 3 1 3 1 1 1 3 2 3 2 2 1 2	289
2 3 1 3 2 2 1 2 2 3 2 1 2 2 2 1 3 2 2 2 3 1 1 3	290
2 1 3 2 2 3 1 3 2 2 2 1 1 1 3 2 2 3 1 1 1 3 1 1	291
2 1 1 1 3 1 3 2 3 1 2 3 2 1 1 1 2 1 3 1 1 3 2 2	292
2 3 2 1 3 2 3 2 2 2 1 3 1 3 2 1 1 3 2 2 1 2 2 1	293
1 3 1 3 1 2 2 1 1 2 3 2 3 2 2 3 1 1 1 3 1 2 2 1	294
3 2 1 1 2 1 1 3 2 2 3 2 3 1 1 1 3 1 1 3 1 2 2 1	295
3 1 3 1 2 3 2 2 1 2 1 3 1 2 1 1 2 3 1 1 1 3 1 1	296

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
2 2 2 1 3 2 2 3 1 2 2 3 2 2 3 1 1 2 1 3 1 3 2 1	297
1 2 2 1 2 2 3 1 1 1 3 2 1 3 1 2 3 2 2 1 3 1 2 3	298
2 2 2 1 2 3 2 3 2 3 1 2 2 3 1 3 2 3 2 2 2 1 1 2	299
2 1 2 2 2 1 3 2 2 1 3 1 2 1 3 1 2 1 3 1 3 1 3 2	300
1 2 3 2 3 2 2 2 1 2 3 2 3 1 1 1 3 1 2 2 2 3 2 1	301
1 2 1 3 2 1 1 2 2 1 3 1 1 3 1 3 1 1 3 1 1 2 3 2	302
2 1 2 3 1 3 2 3 1 2 2 1 3 1 1 2 2 3 2 1 2 2 2 3	303
2 2 1 1 2 3 2 1 2 2 3 2 2 2 1 1 1 3 1 3 2 3 2 3	304
1 2 1 3 1 3 1 1 2 2 1 1 3 1 1 2 2 3 2 2 2 3 1 3	305
3 2 2 1 2 1 1 3 2 1 3 1 1 1 2 3 2 1 2 1 3 1 1 3	306
1 3 2 1 1 2 2 1 3 2 2 2 3 1 1 1 2 3 2 3 2 1 3 2	307
3 1 1 1 3 1 2 2 1 2 3 1 2 2 3 2 1 1 1 3 2 3 1 2	308
3 2 1 1 3 1 2 2 1 3 1 1 3 2 2 1 1 2 3 1 1 3 1 1	309
3 1 3 1 1 2 3 2 2 3 1 1 2 1 1 3 1 1 3 2 1 1 2 2	310
2 2 1 1 3 1 3 2 3 2 2 2 3 1 1 2 1 3 2 3 2 2 2 1	311
1 2 1 1 1 3 1 1 1 3 1 3 2 1 2 3 1 3 1 2 2 1 2 3	312
1 3 2 2 1 2 2 3 1 2 2 3 1 1 3 1 2 3 1 3 1 1 1 2	313
3 2 2 2 3 2 3 2 2 2 3 2 1 2 1 1 3 2 2 3 2 2 1 1	314
2 2 3 2 1 2 3 2 3 1 3 2 2 2 1 3 1 2 2 1 1 2 3 1	315
2 1 3 2 2 1 1 1 3 2 1 2 1 3 2 2 3 2 2 2 3 1 3 2	316
1 1 1 2 2 2 3 2 3 2 2 3 1 3 1 2 2 2 3 2 1 2 1 3	317
2 1 2 2 1 3 2 3 2 2 1 2 3 1 2 1 1 1 3 1 3 1 1 3	318
2 1 2 1 1 3 1 1 3 2 1 1 2 2 2 3 1 3 1 1 3 1 3 2	319
2 1 1 3 2 2 3 1 3 1 2 3 2 2 2 3 2 2 2 3 1 2 1 1	320
3 2 3 2 1 3 1 2 2 2 1 2 3 1 1 2 2 3 1 3 2 1 1 2	321
2 1 2 1 3 1 3 1 1 3 2 3 2 2 2 1 3 2 2 3 2 1 2 1	322
1 2 1 1 1 3 1 1 1 3 1 1 2 1 3 2 2 3 2 2 3 2 1	323
1 3 1 2 2 3 1 1 1 2 1 3 1 2 2 1 3 1 1 1 3 2 2 3	324
3 2 2 3 2 2 1 2 1 1 3 1 1 1 2 1 3 2 2 2 3 2 2 3	325
1 3 1 1 1 2 1 3 1 3 2 1 1 3 1 3 2 3 2 2 2 1 1 1	326
1 3 1 3 1 2 1 3 2 1 3 2 1 1 1 2 1 3 2 2 1 2 2 3	327
1 1 1 2 3 1 2 2 3 2 3 2 1 1 3 2 2 1 2 3 2 1 2 3	328
1 1 3 1 1 3 2 1 1 3 1 3 1 3 1 1 1 2 2 2 3 1 1 2	329
3 2 3 2 3 2 1 2 2 2 1 3 2 2 3 1 2 1 1 2 2 3 1 2	330
1 2 2 3 2 2 3 2 2 3 2 2 3 1 3 1 1 1 2 3 2 1 2 2	331
1 3 1 2 1 1 3 2 2 1 1 1 3 2 1 1 1 3 1 3 1 1 2 3	332
2 1 3 2 2 3 1 1 3 2 2 1 3 2 2 2 1 1 3 2 3 2 2 1	333
1 3 2 1 1 3 1 1 2 3 2 1 1 2 1 2 3 1 2 3 1 2 1 3	334
1 2 3 1 3 1 2 2 3 1 1 1 3 1 2 2 2 1 2 3 1 1 2 3	335
2 3 1 2 2 3 1 1 2 2 1 3 1 3 1 3 1 1 2 3 2 1 2 1	336
1 3 2 2 1 3 2 1 1 3 1 3 1 1 2 1 2 1 3 2 3 1 1 2	337
1 2 2 1 1 3 1 2 2 3 2 1 2 1 3 2 2 1 3 2 3 1 2 3	338
3 1 3 1 2 1 1 1 3 1 1 2 2 3 1 1 1 2 1 3 1 1 3 1	339
1 3 1 3 2 1 1 1 2 3 2 2 1 1 3 1 1 1 3 1 1 3 2 2	340
1 1 1 3 2 2 2 3 2 2 1 2 3 2 3 2 3 1 1 3 1 1 2 2	341
1 2 2 3 2 3 2 2 2 1 1 3 1 1 1 2 1 2 3 1 2 3 1 3	342
2 1 2 2 3 1 1 1 2 3 1 3 1 2 3 2 1 2 3 2 1 3 2 2	343
1 2 2 2 3 2 3 2 3 1 2 3 2 2 2 3 1 1 1 2 1 2 3 1	344
2 1 1 3 1 2 1 1 2 1 3 2 3 1 3 1 3 1 1 1 2 2 3 1	345
1 2 2 2 1 2 3 1 2 2 1 3 2 3 2 1 1 3 2 3 2 2 3 2	346
3 1 2 2 1 1 3 1 1 2 1 1 1 3 2 3 2 3 1 1 3 1 1 2	347
3 2 1 1 2 2 3 1 2 3 1 1 3 1 3 2 2 1 3 2 2 2 1 2	348
2 3 2 3 2 2 1 2 3 2 2 1 2 1 1 3 1 1 3 2 3 1 2 1	349
1 3 1 3 1 1 1 2 2 3 1 1 2 2 2 1 3 1 1 1 2 3 2 3	350
2 2 1 2 2 3 1 1 2 3 2 3 1 3 1 1 1 3 2 1 2 2 2 3	351
2 3 2 2 1 1 2 3 1 3 1 1 3 1 2 1 1 2 3 1 2 1 3 2	352

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
3 1 1 1 3 2 1 2 2 2 3 2 2 3 1 2 2 1 2 2 3 2 2 3	353
2 1 3 2 2 2 1 2 3 2 1 3 2 2 1 1 2 2 3 2 2 3 1 3	354
3 2 2 3 1 1 1 3 1 2 1 3 2 2 2 3 1 2 1 2 3 2 1 2	355
2 2 1 3 1 1 3 1 2 1 3 1 2 2 1 2 2 3 1 3 1 1 1 3	356
1 1 2 1 1 2 3 2 2 3 2 3 1 1 1 2 1 3 1 2 3 2 3 1	357
1 3 2 1 1 3 1 1 1 3 2 2 2 1 3 2 2 2 1 3 2 2 1 3	358
2 1 3 2 2 2 1 1 2 3 1 3 1 2 3 2 2 2 3 1 2 1 2 3	359
2 2 1 1 1 3 1 2 3 2 2 1 1 1 3 1 1 2 3 1 3 2 3 1	360
1 1 1 3 2 3 2 3 2 1 2 1 2 3 2 2 1 3 1 1 1 3 2 1	361
1 2 2 1 1 3 2 2 1 2 3 2 3 2 2 2 1 2 3 2 3 2 2 3	362
2 2 2 3 1 1 3 1 1 3 2 3 2 2 2 3 2 1 2 2 1 2 3 2	363
2 3 2 2 1 1 3 1 1 3 2 2 2 1 3 2 2 1 1 1 3 2 2 3	364
2 2 2 1 1 3 2 1 2 1 1 3 1 2 2 3 2 3 2 3 1 3 1 2	365
1 3 1 2 1 2 2 2 3 1 2 1 3 1 2 1 3 1 1 3 1 1 1 3	366
1 2 2 2 1 3 1 3 2 2 3 2 1 1 3 1 1 3 1 2 1 2 2 3	367
3 1 3 1 1 1 2 2 3 2 1 1 2 2 3 2 2 1 3 1 3 2 1 2	368
3 1 1 3 2 1 2 1 2 3 2 2 1 1 3 1 2 3 2 1 1 2 1 3	369
1 1 2 1 2 2 3 1 1 3 1 2 3 2 1 3 2 3 1 3 2 2 1 2	370
3 1 3 2 2 2 1 3 1 1 1 2 3 1 2 1 1 1 3 1 1 2 2 3	371
2 1 1 3 1 1 1 2 3 1 3 2 2 1 2 1 2 3 2 2 3 1 3 1	372
2 2 3 1 2 1 2 1 1 3 1 1 3 2 2 3 2 3 1 2 1 1 3 2	373
1 1 3 2 3 2 2 2 1 1 2 3 2 1 1 3 1 3 1 1 2 3 1 1	374
3 2 2 3 2 3 1 3 1 1 2 2 1 3 1 1 1 2 1 3 2 1 2 1	375
2 2 2 1 3 2 2 2 3 1 2 3 2 3 2 2 2 1 2 3 1 3 1 2	376
3 2 1 1 2 2 3 1 1 1 3 2 1 2 3 1 3 2 1 3 2 1 1 2	377
2 1 3 2 2 3 1 1 2 1 1 3 1 2 2 3 1 3 1 3 1 1 1 2	378
2 2 1 1 3 2 3 1 1 3 2 3 2 2 3 2 2 2 1 2 2 3 1 1	379
1 2 2 3 1 2 2 2 3 2 2 3 1 1 1 2 1 1 3 2 3 2 2 3	380
2 3 1 1 2 2 3 2 2 3 1 2 1 1 3 2 2 1 2 3 1 1 3 1	381
3 2 2 2 3 2 2 1 2 2 3 1 3 2 1 1 3 2 2 3 1 1 2 2	382
2 3 1 2 2 2 1 3 2 1 2 3 2 1 2 2 1 3 1 3 2 2 3 1	383
2 1 1 1 2 1 3 1 3 1 2 3 1 3 1 1 2 1 1 3 1 1 1 3	384
1 3 1 1 2 3 2 2 1 2 1 2 3 2 1 3 1 3 1 1 1 2 2 3	385
1 2 2 2 1 2 3 2 1 3 2 2 3 1 3 1 3 2 3 1 2 1 1 1	386
3 2 1 1 1 3 1 2 1 3 2 2 2 3 1 3 2 1 1 2 2 2 3 1	387
3 1 1 1 2 1 3 2 1 2 1 1 2 3 2 2 1 1 3 2 3 1 3 1	388
1 2 2 3 2 1 2 1 2 2 3 2 3 2 2 3 1 1 3 1 1 1 3 2	389
3 1 3 2 2 1 1 3 2 3 2 1 1 1 2 3 1 1 1 2 3 2 1 1	390
1 2 1 3 1 2 2 3 2 3 2 3 1 1 1 3 1 1 1 3 1 1 2 2	391
2 2 1 1 2 1 3 1 1 3 2 2 2 3 2 1 3 2 1 2 3 1 2 3	392
2 2 3 2 1 2 3 2 3 1 3 1 1 2 1 1 1 3 2 2 2 1 3 2	393
3 2 3 1 2 2 1 3 1 2 1 2 3 1 2 3 1 2 1 2 3 1 1 2	394
2 3 1 1 3 1 1 3 1 1 2 2 2 1 3 1 2 2 2 3 2 1 1 3	395
2 3 2 1 2 3 1 2 2 1 2 2 3 1 2 2 1 3 2 3 2 3 2 2	396
2 3 2 3 1 1 1 3 1 3 1 1 2 3 1 2 1 3 1 2 1 2 2 2	397
1 1 2 2 3 1 1 1 2 3 1 3 2 3 2 3 2 2 2 1 1 3 1 1	398
1 2 2 1 2 1 3 1 3 2 2 1 3 2 2 2 1 3 1 1 2 3 1 3	399
1 1 1 3 1 2 1 3 1 1 1 2 2 3 1 3 2 3 2 1 2 3 1 2	400
3 2 1 3 2 2 2 3 2 2 1 1 2 3 2 2 3 2 1 2 1 1 2 3	401
1 3 1 3 1 2 1 2 2 1 3 1 1 2 3 2 1 1 3 1 1 2 1 3	402
1 3 1 1 3 2 2 2 3 1 1 1 2 1 2 3 1 2 1 3 1 1 2 3	403
2 1 3 1 1 2 3 2 1 1 1 3 2 2 2 1 3 2 1 2 1 3 1 3	404
1 3 2 1 3 1 2 3 2 1 2 3 2 2 1 1 2 3 2 3 1 1 2 1	405
2 3 1 1 1 3 2 3 1 1 1 2 1 2 3 1 1 1 2 3 2 2 3 2	406
1 2 1 3 2 1 2 1 2 2 3 1 3 2 2 2 3 2 1 2 3 1 1 3	407
3 1 1 3 1 1 1 2 3 2 2 2 3 2 1 3 1 1 2 1 1 3 2 1	408

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
1 1 2 3 1 3 2 1 2 2 3 1 1 3 1 1 1 2 3 2 1 2 1 3	409
3 2 3 1 2 1 3 1 1 2 2 2 3 2 3 2 2 2 1 1 2 3 1 1	410
2 3 2 1 3 2 1 2 3 1 1 3 1 1 2 1 1 2 3 1 1 1 2 3	411
1 2 1 3 1 1 3 2 2 1 1 2 3 1 2 1 1 2 2 3 2 3 2 3	412
3 2 3 1 2 2 3 2 1 1 3 2 1 1 3 2 1 1 1 3 1 2 1 1	413
2 1 2 3 2 1 3 2 2 2 3 2 3 2 2 1 2 2 2 3 1 1 3 1	414
2 3 1 3 2 1 1 3 2 2 2 3 2 1 2 3 2 2 2 1 1 3 2 1	415
2 1 1 1 2 3 2 1 2 3 1 3 2 3 2 3 2 1 1 1 3 1 1 1	416
3 2 1 1 3 1 3 2 1 2 2 3 1 1 1 2 2 1 3 2 1 1 3 1	417
3 2 2 3 1 3 2 3 2 1 1 1 3 1 2 2 1 2 2 3 1 2 1 1	418
1 3 2 1 2 3 1 3 2 2 1 2 2 1 3 1 2 1 1 1 3 2 3 1	419
1 2 2 2 3 2 2 1 2 1 3 1 3 2 2 3 2 3 2 2 3 2 1 2	420
2 1 1 2 2 1 3 2 1 3 2 3 2 3 2 2 3 1 1 1 2 2 2 3	421
2 3 2 1 2 2 3 1 3 1 2 2 3 2 2 1 2 2 3 2 1 2 2 3	422
3 2 2 1 2 2 1 3 1 1 3 1 3 1 2 1 1 2 2 3 1 3 2 2	423
2 2 3 1 3 2 2 3 2 3 1 2 2 1 1 3 2 1 3 2 1 2 1 2	424
3 1 2 1 3 2 1 2 1 1 2 3 1 2 2 3 1 1 3 2 1 1 2 3	425
3 2 3 1 1 1 3 1 2 1 2 2 2 3 1 3 1 3 1 2 1 1 1 2	426
1 3 2 2 1 2 3 1 2 2 2 3 1 1 3 1 1 1 2 2 3 2 2 3	427
3 2 1 1 3 2 1 2 2 2 3 1 1 2 2 2 3 1 2 3 1 3 2 2	428
2 1 1 2 1 3 2 3 2 2 1 2 1 1 3 2 3 1 1 1 3 1 3 2	429
1 1 1 2 3 1 1 2 2 3 1 2 3 2 3 2 1 2 1 2 3 1 1 3	430
1 3 1 1 1 3 2 3 1 3 2 2 3 2 2 1 1 3 2 1 2 2 2 1	431
2 2 2 1 2 3 2 3 2 3 1 1 2 2 3 2 3 2 1 2 1 2 1 3	432
3 2 1 1 2 1 2 3 1 2 1 3 1 1 1 2 3 2 1 1 1 3 1 3	433
3 1 3 1 1 2 2 3 2 2 2 1 1 1 3 1 2 1 3 2 2 3 2 1	434
3 1 1 2 2 2 3 2 2 1 1 3 1 1 2 3 1 3 2 2 2 3 1 2	435
1 2 1 3 2 3 1 2 3 1 2 2 1 1 1 3 1 3 1 1 2 2 2 3	436
1 2 1 3 1 2 3 2 2 2 1 3 2 2 3 1 3 1 2 2 1 2 2 3	437
1 1 3 1 3 2 3 2 1 1 1 2 1 3 1 1 1 3 2 3 1 2 1 2	438
2 3 2 3 2 1 2 2 3 1 2 2 3 2 2 3 1 3 1 2 1 1 1 2	439
2 1 3 2 1 2 1 3 2 3 1 3 1 1 1 3 1 3 2 2 1 1 1 2	440
1 1 1 3 1 2 1 1 3 1 1 1 3 1 3 1 2 3 1 2 3 2 2 2	441
3 1 1 3 2 2 1 2 2 3 1 1 1 2 1 3 1 3 1 1 3 2 1 2	442
1 2 3 2 1 2 3 2 1 2 1 3 1 1 1 3 1 3 2 1 1 1 2 3	443
3 1 2 3 2 2 2 3 2 1 1 1 3 1 2 2 3 1 1 1 2 2 3 1	444
1 1 2 2 2 1 3 1 3 1 3 2 1 2 2 2 3 2 3 2 2 3 2 1	445
1 1 2 2 2 3 2 2 2 3 1 1 1 3 1 1 1 3 2 1 1 3 2 3	446
1 1 1 3 1 3 2 1 3 2 3 2 2 1 2 2 3 2 2 1 3 1 2 1	447
3 2 1 2 3 2 2 3 2 1 2 1 2 3 2 2 3 2 2 3 1 2 1 2	448
3 2 1 3 1 1 2 2 2 3 2 2 3 1 3 2 1 2 2 2 3 2 1 1	449
1 2 3 1 1 2 2 2 1 3 2 2 1 3 2 3 2 1 1 3 1 1 1 3	450
1 2 3 1 2 1 1 3 1 1 1 2 3 2 2 3 1 2 3 1 1 3 2 1	451
2 2 3 1 2 3 1 2 3 1 1 3 1 2 1 1 2 3 2 1 3 1 2 1	452
1 3 1 2 3 1 2 1 2 3 1 2 1 2 1 3 1 2 2 1 3 1 2 3	453
2 2 3 1 1 1 3 2 2 1 3 1 1 1 3 1 2 1 3 1 2 3 2 2	454
3 2 2 2 1 1 2 3 2 2 1 3 2 2 1 3 1 1 1 3 2 1 1 3	455
3 1 3 1 2 2 2 1 1 3 2 2 2 3 1 1 3 2 3 1 1 1 2 1	456
2 2 2 3 2 2 1 3 2 1 3 2 2 3 2 2 1 2 1 1 3 1 3 1	457
2 1 2 3 1 3 1 1 2 1 3 2 2 2 3 2 2 1 3 2 3 1 1 2	458
2 2 3 1 1 1 3 2 2 2 1 1 1 3 1 1 3 1 3 1 2 1 1 3	459
1 1 3 2 3 1 3 2 2 3 1 1 1 2 3 1 1 1 2 1 2 3 2 2	460
3 2 2 1 3 1 1 1 2 3 1 1 1 2 3 1 3 2 1 3 2 2 1 2	461
2 1 1 3 2 1 2 2 3 2 1 2 2 2 3 2 3 2 3 2 3 2 1 2	462
2 3 2 1 2 2 1 3 2 1 1 1 3 1 1 3 1 3 1 3 1 1 2 1	463
3 1 3 1 1 3 1 3 1 1 1 2 1 1 3 2 2 3 1 1 1 2 1 1	464

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
3 2 1 1 1 3 2 1 3 1 1 1 2 1 3 1 1 2 2 3 1 3 2 2	465
3 2 3 2 3 2 2 1 2 2 2 3 2 2 2 3 2 1 1 1 3 2 1 2	466
2 2 2 3 1 2 3 2 1 2 3 1 1 2 1 2 1 3 2 1 2 3 1 3	467
1 1 3 1 2 2 3 2 3 2 3 1 1 2 1 3 2 2 3 1 1 1 2 2	468
2 1 2 1 1 1 3 2 2 2 3 1 1 3 1 2 3 1 3 2 3 1 2 1	469
1 3 1 2 1 1 1 3 1 3 1 2 2 2 1 1 3 1 2 3 2 1 2 3	470
3 1 1 3 1 1 2 2 1 1 3 2 2 3 1 3 1 1 2 2 1 1 3 1	471
2 1 3 1 3 1 1 1 2 2 2 3 1 2 1 1 1 3 1 1 1 3 1 3	472
1 1 1 3 2 2 2 1 2 3 1 1 3 2 2 1 2 2 3 1 3 2 1 3	473
1 1 1 2 1 3 2 3 2 1 1 3 2 1 1 1 3 1 3 1 2 3 1 2	474
2 1 2 3 1 2 3 1 2 2 2 1 3 2 2 1 2 1 1 3 1 3 2 3	475
2 1 3 1 2 1 1 1 2 3 2 2 1 2 3 1 2 3 1 3 2 1 1 3	476
1 3 1 2 2 3 1 2 2 3 2 3 1 2 3 1 2 2 2 3 2 1 2 1	477
2 2 1 1 3 1 1 3 1 1 2 2 3 2 1 2 1 2 3 1 3 1 3 2	478
3 2 1 3 1 1 2 3 2 2 2 1 3 1 3 2 2 3 1 1 2 1 2 1	479
3 1 3 1 1 1 2 1 3 2 1 1 3 1 1 3 2 1 1 1 2 1 3 1	480
1 2 2 3 1 1 3 2 2 3 2 2 1 2 3 2 3 1 1 3 1 2 2 2	481
2 1 1 1 2 3 2 2 3 2 3 2 1 3 1 3 2 1 1 2 2 1 3 1	482
1 1 1 2 1 1 3 1 3 2 2 2 3 1 3 1 1 3 2 2 3 2 2 2	483
1 3 2 2 3 2 1 1 2 1 1 3 1 1 3 2 3 1 2 2 2 1 1 3	484
3 2 2 1 3 1 1 2 3 2 1 2 1 2 1 3 1 3 2 2 1 3 1 2	485
2 2 3 1 2 1 2 2 3 1 1 1 3 1 3 1 1 1 3 2 2 1 2 3	486
2 2 1 1 1 3 1 3 1 3 1 1 1 2 3 2 2 2 3 1 2 2 1 3	487
2 3 2 3 1 1 2 2 2 3 1 3 2 1 2 2 1 3 2 1 1 3 1 1	488
2 1 1 2 2 2 3 1 1 2 3 2 3 1 1 1 3 2 2 3 2 2 1 3	489
1 2 3 2 3 2 2 2 3 1 1 1 3 1 2 3 1 2 3 1 2 2 2 1	490
1 1 3 2 2 1 2 3 2 2 3 1 2 1 2 2 3 1 3 2 3 1 1 1	491
2 1 3 1 2 1 1 1 3 1 1 3 1 2 1 3 1 3 1 2 2 2 1 3	492
3 1 2 3 1 1 2 3 2 1 3 1 2 1 2 1 2 3 2 1 1 2 3 1	493
3 1 1 3 1 1 2 1 3 2 2 2 1 2 3 2 1 1 1 2 3 1 2 3	494
3 2 1 3 2 1 2 1 2 1 3 2 2 1 1 1 3 1 2 3 1 3 2 2	495
3 2 2 1 2 2 3 2 3 2 1 2 3 1 2 2 1 2 3 1 2 2 3	496
1 3 1 3 1 2 2 1 3 1 1 1 2 2 3 1 3 1 3 1 1 2 2 1	497
3 2 1 2 3 1 2 1 3 1 3 2 2 2 1 2 1 3 2 3 1 2 1 1	498
3 2 2 1 3 1 1 1 3 1 1 2 3 1 1 1 2 2 3 1 1 3 2 1	499
1 1 3 1 1 2 3 1 3 1 1 2 1 2 1 3 1 3 1 2 3 1 1 2	500
1 1 1 3 1 3 1 1 2 1 3 2 3 2 2 2 1 1 3 1 1 3 1 2	501
3 1 2 3 2 3 2 2 1 2 2 3 1 2 1 3 1 1 1 2 2 1 3 1	502
2 1 3 1 3 2 2 1 2 1 3 1 3 1 2 1 2 2 3 2 1 2 3 1	503
3 1 3 1 3 2 2 3 1 1 2 1 1 3 2 2 1 1 1 3 1 2 1 2	504
1 3 1 2 1 2 3 1 1 1 2 1 3 1 2 2 3 2 2 1 3 1 3 1	505
3 1 3 2 3 1 1 2 1 3 1 1 1 3 1 2 1 2 3 2 2 1 1 2	506
1 1 1 3 1 3 1 2 1 2 2 3 1 1 3 1 3 1 1 2 1 1 1 3	507
3 2 2 1 2 1 3 1 1 2 1 1 3 2 2 3 2 1 1 1 3 2 3 2	508
2 3 1 2 1 3 2 1 2 3 1 2 1 1 2 3 2 3 2 2 2 1 2 3	509
2 2 2 3 2 2 3 2 2 1 1 3 2 1 2 3 2 3 1 2 2 2 1 3	510
2 1 1 1 3 2 3 2 2 3 2 3 2 2 1 1 1 3 1 2 2 1 1 3	511
2 3 2 3 2 2 2 3 1 2 2 3 1 2 2 1 1 2 3 2 2 1 2 3	512
1 2 2 1 1 2 3 1 1 2 3 1 3 2 3 2 2 3 2 1 1 2 3 2	513
2 1 3 1 2 3 2 2 2 3 2 3 1 3 2 2 2 3 1 2 1 2 2 1	514
3 1 1 2 3 1 1 2 1 3 2 1 1 2 1 3 1 2 3 1 2 2 2 3	515
1 1 2 1 3 2 3 2 3 2 2 3 2 2 1 2 1 2 3 1 2 2 1 3	516
2 1 3 1 2 2 1 3 1 1 3 1 2 3 2 2 3 2 3 2 1 2 2 1	517
1 1 2 3 2 3 2 3 2 3 2 2 1 1 1 2 3 1 1 2 2 2 3 2	518
3 1 1 2 2 1 1 3 2 1 2 1 2 3 1 3 2 3 2 1 3 1 1 1	519
2 2 1 2 2 3 2 3 2 3 2 1 1 3 2 1 3 2 3 2 1 1 1 2	520

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
3 2 1 3 2 1 1 1 3 1 3 1 1 2 2 3 2 2 2 1 3 2 1 2	521
1 1 3 2 2 2 3 2 1 1 3 1 1 3 2 1 3 2 2 3 1 1 2 1	522
1 3 2 2 1 2 1 3 2 1 2 1 3 2 1 3 2 1 2 1 3 1 3 1	523
3 1 1 1 3 1 1 1 2 3 2 3 2 1 2 1 3 2 2 2 1 1 2 3	524
2 2 3 2 3 1 3 2 1 1 2 3 1 1 2 3 1 2 3 2 1 2 2 1	525
3 2 1 3 1 3 2 2 3 2 1 1 2 1 3 1 3 1 1 2 1 1 1	526
1 2 2 1 1 2 3 2 1 3 1 2 2 3 2 1 1 3 1 3 1 2 1 3	527
2 2 1 3 2 3 2 3 2 2 2 3 2 1 3 1 2 1 3 1 1 2 2 1	528
1 3 1 3 1 3 2 2 2 3 2 3 2 1 2 1 2 3 2 1 2 1 1 1	529
2 2 1 1 3 2 2 2 1 3 2 3 1 3 1 2 2 2 3 2 2 1 1 3	530
1 2 3 1 1 3 2 2 2 1 2 2 3 1 1 2 1 3 2 1 3 2 3 1	531
1 2 1 2 2 2 3 2 3 2 2 3 2 1 2 3 2 2 2 3 2 3 1 1	532
1 1 1 3 2 3 2 2 2 1 2 1 3 1 1 3 1 2 2 2 3 1 2 3	533
1 1 3 1 3 1 2 1 2 3 1 2 2 2 3 2 2 1 3 2 2 3 2 1	534
1 1 3 1 1 3 1 1 1 2 3 1 3 2 3 1 2 1 1 2 3 2 1 1	535
2 1 3 2 3 2 2 2 3 1 2 1 2 3 2 2 1 1 3 1 1 3 2 2	536
3 2 1 3 1 1 1 3 2 3 1 2 1 3 1 2 2 1 3 2 1 1 2 1	537
3 1 2 1 1 1 2 3 2 2 1 1 3 2 2 1 3 2 1 2 3 1 2 3	538
1 3 1 2 2 1 3 1 1 3 1 1 2 2 3 2 2 2 1 3 1 1 2 3	539
1 2 1 2 2 2 3 1 3 1 1 3 2 3 2 3 1 1 1 2 3 1 1 2	540
2 3 1 3 2 1 1 1 2 1 3 2 2 2 1 2 3 1 3 2 1 3 2 1	541
2 2 1 3 1 3 1 3 2 1 3 1 2 1 1 1 3 1 2 2 2 3 1 2	542
1 2 2 3 2 2 2 1 1 3 2 2 3 2 2 3 1 2 1 1 3 1 2 3	543
3 2 2 3 2 1 1 1 3 2 2 1 1 1 3 2 3 2 3 1 1 2 2 2	544
1 2 1 3 1 2 2 3 2 3 2 3 2 2 2 3 2 2 1 2 1 3 2 1	545
3 2 1 1 3 2 2 1 2 2 3 1 3 1 1 2 3 1 2 1 1 2 1 3	546
2 1 3 1 2 2 1 3 2 2 3 1 2 1 1 3 2 3 2 3 2 1 1 2	547
1 1 1 2 3 2 1 1 1 2 3 1 1 3 1 3 2 3 2 2 2 3 2 2	548
3 1 2 1 3 1 1 3 1 1 1 2 3 2 1 2 1 2 1 3 2 3 1 2	549
2 1 2 1 3 1 3 2 3 2 1 2 3 2 2 1 2 3 1 2 1 1 1 3	550
2 1 2 3 1 1 3 2 3 1 2 1 1 3 1 2 3 1 1 3 1 1 2 2	551
2 3 2 2 3 1 3 1 1 2 1 3 2 1 1 3 1 3 1 1 2 2 2 1	552
2 1 3 1 2 1 1 2 3 2 3 1 1 3 2 1 1 2 1 1 3 2 3 1	553
3 2 1 2 2 1 2 3 1 2 3 1 2 1 3 2 1 3 2 1 1 3 2 1	554
1 3 1 2 1 2 3 1 2 2 2 1 3 2 1 2 2 3 1 1 2 3 2 3	555
1 1 2 2 1 1 3 2 2 2 3 2 1 3 1 3 2 3 1 2 2 2 3 1	556
1 1 3 1 1 1 2 1 3 1 2 3 2 1 3 2 1 1 3 1 2 3 2 2	557
2 2 3 1 3 1 1 3 2 2 3 2 2 3 2 1 1 2 1 1 3 1 1 2	558
1 3 2 3 2 3 1 1 1 2 1 3 2 3 1 1 1 3 2 2 2 1 1 1	559
2 2 2 1 2 3 2 1 3 2 1 3 1 2 2 2 1 2 3 2 3 1 1 3	560
1 2 2 1 1 2 3 1 3 1 1 1 2 2 1 3 2 3 2 3 2 2 1 3	561
1 2 3 2 2 1 1 2 1 3 2 3 1 2 1 3 2 1 1 1 3 2 3 1	562
2 1 2 3 2 2 3 1 2 1 1 1 2 3 1 2 2 1 2 3 1 3 2 3	563
2 2 1 2 2 1 3 1 3 2 2 3 2 3 2 3 2 3 1 2 1 2 1 2	564
2 3 2 2 3 2 2 1 2 3 1 2 2 3 1 3 2 2 1 3 1 1 2 1	565
1 1 2 2 2 3 1 3 2 2 1 1 3 1 1 3 1 1 3 2 3 2 1 1	566
1 1 1 3 1 2 1 1 1 3 2 2 1 1 3 2 3 2 2 2 3 2 1 3	567
2 3 2 2 3 1 3 1 2 3 1 2 1 2 2 3 2 1 2 1 1 3 2 2	568
2 1 1 1 2 1 3 2 3 1 1 2 3 1 3 2 2 1 2 1 3 1 3 2	569
1 2 1 3 1 2 3 2 2 1 2 3 1 2 1 3 2 2 1 3 2 2 1 3	570
3 2 2 1 1 3 2 3 1 1 3 1 2 1 2 3 2 1 2 2 3 2 2 1	571
2 1 1 3 1 1 1 3 2 1 1 1 3 2 2 2 3 2 1 3 1 2 3 2	572
1 1 3 1 3 1 1 1 3 2 2 3 1 2 2 3 1 1 2 1 1 1 3	573
1 2 1 2 2 1 3 1 2 3 2 3 1 3 2 2 1 2 1 2 3 2 3 2	574
1 3 2 2 2 3 1 3 2 2 2 1 3 2 1 2 2 3 2 3 1 1 2 1	575
1 2 3 2 2 1 1 1 2 3 1 3 1 3 1 2 2 3 2 3 2 1 2 1	576

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
2 1 1 1 2 3 2 2 3 2 3 1 2 2 1 2 2 3 2 3 1 3 1 2	577
2 1 1 3 1 1 2 2 3 1 1 3 2 1 1 3 1 3 2 2 1 2 2 3	578
1 3 1 3 1 2 1 3 1 1 2 2 1 1 3 2 2 2 3 2 2 3 1 2	579
3 1 1 3 1 1 2 3 2 2 1 1 3 1 1 1 2 1 2 3 2 1 1 3	580
2 1 2 2 2 3 2 3 1 2 2 1 1 3 1 1 3 2 2 3 1 3 1 1	581
1 3 2 2 1 3 1 1 2 2 2 3 2 3 2 1 3 2 1 3 1 1 2 2	582
1 1 3 2 2 2 1 2 2 3 2 2 3 1 2 3 2 2 3 2 1 2 2 3	583
3 1 1 2 3 1 3 2 2 2 1 1 3 1 3 2 2 2 1 2 1 3 2 1	584
1 3 2 3 1 1 3 1 2 2 3 2 1 2 3 2 1 3 2 1 2 1 1 1	585
1 3 2 2 3 1 1 1 2 3 1 3 2 1 2 2 1 1 3 2 1 1 2 3	586
1 2 3 2 3 2 2 1 2 2 2 3 1 3 1 2 3 1 3 2 1 1 2 2	587
1 1 1 2 1 3 2 3 2 2 3 2 2 3 1 1 3 2 2 3 2 2 1 2	588
3 2 1 3 1 3 1 1 1 3 1 2 1 2 1 2 3 2 1 3 2 2 2 1	589
3 1 3 1 3 2 1 2 2 2 3 1 2 3 1 1 2 3 1 2 2 1 2 1	590
3 1 3 2 1 2 1 1 3 2 2 2 1 3 2 3 2 1 2 1 2 2 3 1	591
1 2 1 1 2 3 2 3 1 2 2 1 2 2 3 1 2 2 3 1 3 1 3 1	592
2 2 1 3 2 2 3 2 2 1 2 3 2 3 1 3 1 3 2 1 1 2 1 1	593
1 1 1 2 3 1 3 2 1 2 1 2 2 3 1 1 2 2 3 2 3 1 2 3	594
1 1 2 2 1 3 1 1 3 2 1 1 3 2 1 3 1 3 2 2 2 1 1 3	595
2 3 2 1 1 3 2 2 2 1 1 1 3 2 1 1 3 1 1 1 2 3 2 3	596
3 1 1 1 2 3 1 2 1 1 3 2 2 3 1 2 1 2 1 1 3 1 1 3	597
1 1 2 3 1 3 2 1 3 2 2 2 3 2 1 2 2 2 3 1 3 2 2 2	598
1 3 2 3 1 1 2 3 2 1 1 3 1 2 2 1 2 3 2 1 2 2 2 3	599
3 2 1 1 2 2 3 1 1 2 2 3 1 1 1 3 1 2 1 1 3 2 3 2	600
2 1 2 3 2 2 2 1 1 3 2 1 3 2 3 1 1 1 2 1 3 1 3 2	601
3 2 1 2 2 3 1 1 1 2 2 3 1 1 2 2 1 3 1 1 3 2 1 3	602
1 1 2 1 2 3 2 1 1 2 3 2 1 3 2 2 3 1 1 1 3 2 3 1	603
2 3 1 1 2 1 2 2 3 1 3 1 1 2 2 1 2 3 1 3 1 3 2 2	604
2 1 3 2 3 2 1 1 1 2 3 1 2 3 1 1 3 1 1 1 3 2 1 2	605
3 2 1 2 3 2 3 2 1 1 1 3 1 1 1 2 2 2 3 1 2 3 2 1	606
1 1 2 2 3 2 2 2 3 1 1 1 3 2 2 2 3 2 2 3 1 3 1 1	607
1 1 2 2 3 2 2 2 3 1 3 2 1 3 2 1 2 2 1 3 2 1 3 2	608
2 1 1 2 2 3 1 3 2 2 2 3 1 1 2 1 1 3 1 3 1 3 2 2	609
2 3 2 2 3 1 2 2 3 2 1 1 3 2 3 2 2 2 1 2 2 3 2 2	610
3 1 1 1 2 2 2 3 2 3 1 3 2 1 2 3 2 1 2 2 2 3 1 1	611
2 1 1 3 1 1 2 3 1 1 2 3 2 3 1 1 3 2 3 1 1 2 1 2	612
2 1 1 2 3 2 3 1 1 3 2 2 2 3 2 3 1 1 1 3 1 2 1 2	613
2 2 3 2 1 2 1 2 3 1 1 1 3 2 1 1 3 1 1 3 1 1 3 2	614
2 1 3 1 3 1 3 1 1 3 1 1 3 1 1 1 2 1 1 3 1 1 2 1	615
1 2 2 2 3 1 1 1 2 3 2 2 1 1 2 3 1 3 1 3 1 3 1 2	616
2 2 3 2 3 2 3 2 1 2 1 2 1 3 2 1 2 2 1 3 1 1 2 3	617
1 2 2 3 2 2 1 3 2 1 2 2 3 1 2 3 2 3 1 1 3 2 2 1	618
2 3 2 2 2 3 2 1 2 2 2 3 1 1 2 3 1 1 1 2 3 1 1 3	619
2 3 2 2 1 3 1 2 2 3 2 3 2 2 1 1 1 2 3 2 1 3 2 2	620
2 1 2 1 3 1 3 2 1 2 2 3 2 1 2 1 3 1 3 1 3 1 1 1	621
1 1 1 2 1 3 2 1 1 3 1 1 2 3 2 1 3 2 2 3 2 2 3 1	622
2 3 1 3 2 3 2 3 1 2 2 2 1 2 3 1 2 2 1 1 3 2 2 1	623
1 3 1 1 2 2 2 3 2 2 3 2 1 3 2 3 2 2 1 2 3 1 2 2	624
3 1 2 2 3 1 1 3 1 1 1 3 1 1 1 2 1 3 2 2 2 3 1 1	625
3 1 2 1 1 2 1 3 1 3 1 1 2 1 3 2 1 3 1 3 2 2 1 1	626
3 1 2 2 3 1 1 1 2 2 2 3 2 1 3 2 2 1 2 1 3 2 3 1	627
3 1 2 2 2 1 1 3 1 1 3 1 2 3 1 1 2 1 1 2 3 2 1 3	628
2 2 2 3 1 3 1 3 1 1 1 3 2 1 3 1 1 2 1 1 3 1 2 1	629
3 1 2 2 1 1 3 1 3 2 1 1 1 2 3 1 3 2 1 2 1 1 3 1	630
2 2 2 3 1 2 1 3 1 1 2 2 3 1 1 1 2 2 2 3 1 3 1 3	631
2 3 1 1 3 1 1 3 1 3 2 3 2 2 1 2 1 1 3 1 2 2 2 1	632

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
3 2 3 1 1 1 2 3 1 2 2 2 1 3 1 3 2 1 1 2 1 1 3 2	633
1 1 1 2 1 1 3 1 1 2 1 3 1 3 1 3 1 1 1 3 2 2	634
3 2 2 3 2 1 1 1 3 2 1 1 2 1 3 1 3 1 1 1 2 2 1 3	635
1 3 2 3 1 2 2 2 1 3 1 2 2 1 2 3 2 3 1 2 3 1 2 2	636
1 3 1 3 2 1 2 1 3 2 2 2 1 3 1 2 2 2 1 2 3 2 1 3	637
1 2 3 1 2 2 1 3 1 2 1 3 2 3 1 1 1 2 2 3 2 2 1 3	638
1 2 3 1 1 1 2 3 2 1 2 2 1 3 2 2 2 1 3 1 3 2 2 3	639
1 2 1 2 2 3 1 3 2 3 1 3 1 3 2 2 1 2 2 3 2 2 1 1	640
1 3 1 2 3 2 3 2 1 2 2 3 1 1 2 2 1 1 3 1 1 3 2 2	641
2 1 1 2 3 2 3 2 2 3 1 2 1 3 1 1 2 1 3 1 3 1 2 1	642
1 1 1 2 2 1 3 2 2 3 1 1 1 3 2 1 2 3 1 3 1 1 1 3	643
2 2 2 1 3 1 3 2 2 3 1 1 3 1 1 1 2 3 2 2 1 1 2 3	644
3 1 2 2 3 2 2 3 1 2 2 1 2 2 3 1 2 3 1 1 2 2 2 3	645
2 3 2 2 3 2 2 3 2 2 3 1 1 2 2 3 1 1 3 1 1 2 2 1	646
1 2 2 1 1 3 2 1 1 3 1 1 2 2 3 1 3 1 3 2 2 2 3 1	647
3 2 1 2 3 2 2 3 2 1 1 2 3 2 1 2 2 1 1 3 1 1 1 3	648
2 1 3 2 2 3 2 3 1 2 2 2 1 2 3 2 1 1 2 3 1 2 2 3	649
2 3 1 2 1 1 2 3 1 1 1 3 2 2 2 1 2 1 3 1 3 1 3 1	650
3 2 1 1 3 1 2 2 3 2 2 2 3 2 1 2 3 1 2 1 1 3 1 2	651
2 2 3 1 1 2 2 1 1 3 1 3 2 1 1 3 1 2 3 2 2 2 1 3	652
1 1 3 2 3 2 2 2 3 2 2 2 1 3 1 3 2 1 1 1 3 1 2 1	653
1 3 1 3 1 3 1 2 1 1 1 3 2 1 2 1 3 1 1 3 2 2 1 1	654
1 2 2 1 2 3 1 1 2 1 3 2 2 1 3 1 1 1 3 1 3 1 3 2	655
2 2 3 2 2 3 1 2 1 2 2 1 3 1 3 1 1 2 3 2 3 2 2 2	656
2 2 2 1 2 2 3 1 3 1 3 2 2 2 3 2 2 1 2 2 2 3 2 3	657
1 3 2 3 2 2 1 1 3 1 1 3 2 2 3 1 2 2 1 2 2 3 1 2	658
3 1 3 1 1 1 2 3 1 2 2 3 1 1 2 3 2 2 3 1 2 1 1 2	659
3 1 2 1 1 3 2 1 2 2 1 3 2 1 2 3 1 3 2 3 2 1 1 2	660
2 2 2 3 1 2 2 2 1 1 3 1 3 2 3 2 2 3 1 1 2 3 2 1	661
1 1 3 2 2 1 3 2 1 1 1 2 1 3 1 3 2 1 3 1 1 1 3 1	662
3 2 1 1 1 3 2 1 2 3 1 1 2 1 2 3 2 3 1 1 1 2 3 2	663
2 1 1 2 1 1 3 2 3 2 3 2 2 3 2 3 1 1 2 3 2 1 1 2	664
1 1 1 3 1 2 2 2 1 3 1 3 2 1 3 1 1 1 3 1 3 1 1 2	665
2 2 1 3 2 2 2 3 1 3 2 2 3 1 1 1 2 1 3 2 1 1 1 3	666
2 1 1 2 1 3 2 1 2 3 1 3 2 1 1 3 1 2 2 3 1 1 1 3	667
3 1 1 3 1 2 2 1 3 1 2 2 3 1 2 3 2 2 1 3 2 2 1 1	668
2 1 1 1 3 1 3 1 3 1 1 3 2 2 1 3 2 1 1 2 1 3 1 1	669
2 1 1 3 2 1 2 3 1 3 1 1 1 2 3 1 2 3 2 3 2 2 1 2	670
3 1 3 2 2 2 3 2 2 2 3 2 2 1 3 2 2 1 2 2 3 1 2 1	671
1 1 3 2 1 1 1 3 1 1 1 2 3 2 2 1 1 3 1 3 2 1 3 2	672
1 2 3 1 3 1 1 2 2 3 2 2 3 2 2 3 1 1 1 2 3 2 1 1	673
2 2 1 3 1 2 2 1 3 1 3 2 1 3 2 1 3 1 1 3 1 1 2 1	674
2 1 3 2 3 1 2 3 1 1 3 1 1 3 2 2 1 3 1 1 1 2 2 1	675
2 1 1 2 3 2 1 3 2 1 1 2 3 2 3 1 2 3 1 2 1 1 3 2	676
2 2 3 1 3 1 1 1 3 1 1 2 1 1 3 2 1 3 2 3 2 1 1 1	677
2 1 1 2 3 1 3 2 3 1 3 1 2 2 1 2 1 3 1 2 2 3 2 2	678
3 2 1 2 1 1 3 1 1 1 2 3 2 3 2 3 2 2 2 3 1 2 2 1	679
3 2 3 1 1 2 3 2 3 2 2 1 1 2 3 1 1 3 1 2 1 2 1 2	680
3 1 1 1 3 2 2 1 2 2 1 3 2 1 3 2 2 1 1 1 3 1 2 3	681
2 1 3 1 1 2 2 3 2 3 2 2 2 3 1 2 1 1 3 2 3 1 2 1	682
2 3 1 2 2 2 1 3 1 2 2 3 1 3 1 3 2 2 1 1 1 2 3 1	683
1 2 2 1 2 2 3 1 3 2 2 3 1 1 2 3 2 2 3 1 2 1 3	684
1 2 1 3 2 1 3 2 2 1 2 3 2 2 2 3 1 2 2 2 1 3 2 3	685
1 2 1 3 1 1 3 1 1 3 1 1 2 1 1 3 2 2 1 3 1 3 1	686
3 1 2 3 2 2 3 1 1 1 3 2 1 1 2 3 1 1 2 2 2 3 2 1	687
3 1 3 1 2 2 3 1 2 1 3 2 1 3 1 1 1 2 3 1 2 1 1 1	688

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
2 3 1 3 1 3 1 1 2 1 1 1 3 2 1 2 3 1 1 2 2 2 3 1	689
2 1 2 1 1 1 3 1 2 3 1 2 3 2 3 1 1 2 2 1 3 2 1 3	690
2 2 1 2 3 2 1 1 3 1 1 2 3 2 2 2 3 1 3 1 3 1 1 1	691
1 3 2 1 1 1 2 3 1 2 3 1 1 2 3 1 2 1 2 3 1 2 3 1	692
3 1 1 1 2 2 2 3 2 3 2 2 1 1 1 3 2 2 3 1 1 2 3 1	693
3 1 2 3 1 1 2 3 1 2 2 3 2 3 2 2 2 1 1 3 2 1 2 1	694
3 1 1 1 2 1 1 3 2 3 1 3 1 3 2 2 1 1 2 3 1 1 1 2	695
2 3 2 2 3 1 1 1 2 1 3 2 2 1 2 2 1 3 2 2 2 3 2 3	696
2 2 2 3 1 3 1 3 2 1 2 1 2 2 3 1 2 1 2 3 1 3 1 1	697
1 2 2 3 2 3 2 3 2 1 1 1 3 2 1 1 3 1 2 2 2 1 1 3	698
2 1 2 1 3 2 2 2 3 1 1 3 2 3 2 3 1 2 3 2 1 2 2 2	699
3 2 3 1 1 3 2 2 1 2 1 3 2 3 2 1 2 1 1 1 3 1 1 2	700
3 2 1 2 3 2 2 3 1 1 2 1 3 2 1 1 1 2 1 3 1 2 2 3	701
2 2 1 3 1 1 1 3 2 3 2 3 1 2 2 2 3 2 3 2 1 2 2 2	702
2 2 2 1 3 2 1 1 2 1 2 3 2 1 1 3 1 3 1 2 3 2 3 1	703
1 3 2 1 2 3 2 1 2 1 3 1 2 3 1 2 3 2 2 2 3 2 2 2	704
1 2 2 2 1 1 3 2 1 1 1 3 2 3 2 1 3 1 3 1 2 1 1 3	705
1 2 2 2 3 2 3 2 2 3 1 1 2 2 3 2 1 1 1 3 2 3 1 1	706
1 2 3 2 2 1 2 2 1 3 1 2 2 3 2 3 1 2 3 1 1 2 3 1	707
2 1 3 2 1 3 2 1 3 1 1 2 1 2 3 1 1 1 2 2 1 3 1 3	708
2 2 2 1 1 2 3 1 3 1 1 3 1 3 2 2 1 3 1 3 2 1 2 1	709
1 1 1 3 2 2 2 1 3 2 1 3 1 3 2 3 2 1 2 3 2 1 1 1	710
1 2 1 2 1 2 3 1 2 1 3 2 1 3 1 3 2 1 3 1 2 2 1 3	711
2 3 1 3 1 1 3 2 2 1 1 2 2 3 2 1 2 1 3 1 2 2 3 1	712
2 1 2 1 3 1 3 1 2 3 2 2 1 2 1 2 3 1 1 3 2 2 3 2	713
1 1 1 2 2 2 3 2 2 1 1 3 2 2 3 2 2 3 2 2 3 2 2 3	714
2 2 3 2 2 3 1 1 3 1 2 3 1 1 1 3 2 1 3 1 1 2 2 1	715
1 1 3 1 3 1 2 1 1 3 2 1 3 2 3 2 2 2 1 2 3 2 2 2	716
1 1 2 1 1 3 1 1 3 1 1 3 2 3 1 1 1 3 1 2 2 3 1 2	717
2 1 1 3 2 2 1 1 1 3 2 2 3 1 2 3 1 2 2 3 1 2 1 3	718
1 2 1 2 1 1 3 1 2 1 1 3 1 3 2 3 2 1 1 3 2 3 1 2	719
3 2 2 1 1 1 2 3 2 2 3 2 2 3 2 2 2 1 1 3 2 3 1 2	720
3 1 3 2 2 1 1 3 2 2 1 2 2 1 3 2 2 1 1 3 1 1 3 2	721
2 1 2 2 1 3 1 3 2 2 2 3 1 3 1 1 2 1 1 3 2 1 3 2	722
2 1 1 2 3 2 2 3 2 2 1 2 3 2 3 2 2 1 3 1 2 3 2 2	723
3 1 1 1 3 2 2 3 1 2 1 3 1 1 2 3 2 1 1 2 3 2 2 2	724
2 3 1 2 1 3 1 2 3 1 1 2 2 3 1 2 2 3 1 2 2 1 3 2	725
1 2 3 1 2 1 3 1 3 2 1 1 1 3 1 1 2 1 1 3 2 2 3 2	726
1 3 2 1 1 3 2 3 2 2 1 3 1 2 1 3 2 1 2 2 3 1 1 2	727
1 2 3 2 1 3 1 2 2 1 1 1 3 2 1 3 2 3 2 1 2 3 2 2	728
2 2 1 2 2 3 1 2 1 1 2 3 1 3 1 3 1 3 2 2 1 1 1 3	729
1 2 2 2 3 2 2 1 2 3 1 2 1 1 1 2 3 2 3 2 1 3 2 3	730
2 2 3 1 1 3 1 1 1 2 1 1 3 1 3 2 1 1 2 1 1 3 1 3	731
2 3 2 3 2 1 1 2 1 1 3 2 1 3 2 1 1 3 1 2 2 1 3 1	732
1 2 3 1 1 1 3 2 2 1 3 1 3 2 2 2 1 2 3 1 2 1 1 3	733
1 2 2 1 3 2 2 1 1 3 1 3 1 3 2 2 2 3 2 1 3 1 2 2	734
2 3 2 1 3 2 1 2 2 3 2 1 2 3 1 2 2 1 1 1 3 2 3 2	735
1 3 2 2 3 1 2 1 1 1 3 1 1 3 1 1 3 1 3 2 1 2 1 2	736
3 2 1 1 2 3 1 3 1 2 1 1 1 3 1 3 1 3 1 2 1 1 2 2	737
2 3 2 3 2 2 3 1 1 3 1 2 1 1 1 3 2 2 2 1 2 3 1 2	738
1 1 3 1 1 3 1 3 2 1 3 2 2 1 3 1 1 2 2 3 1 2 2 1	739
3 1 1 2 3 1 1 3 1 2 3 1 1 3 2 2 2 3 2 2 1 1 2 1	740
1 1 1 2 2 3 2 2 3 1 3 1 2 1 1 3 1 2 1 3 2 3 1 2	741
2 3 1 2 2 3 2 2 2 1 1 2 3 1 2 3 2 3 2 3 1 2 2 1	742
1 2 3 1 1 3 2 1 2 2 3 2 2 3 1 3 2 3 1 2 2 2 1 1	743
3 2 3 2 1 1 1 2 3 2 2 2 3 1 3 1 2 3 2 1 2 1 2 2	744

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
1 1 2 2 3 1 2 3 1 3 2 2 2 1 1 1 3 1 3 2 2 3 1 2	745
2 2 2 3 2 3 2 1 1 2 1 2 3 1 2 2 3 1 3 1 3 2 2 2	746
3 2 1 3 2 1 3 1 2 3 1 2 2 1 1 3 1 1 3 1 2 1 1 1	747
2 2 2 1 1 2 3 2 3 1 1 1 2 2 2 3 2 2 3 2 3 1 3 2	748
3 2 1 1 1 3 1 1 2 2 1 3 1 2 1 1 1 3 1 3 2 3 1 2	749
1 1 2 1 3 2 2 1 1 3 2 2 2 1 1 3 1 3 2 2 3 2 3 2	750
3 2 3 2 3 1 2 3 2 2 2 1 2 1 3 1 2 2 2 3 2 2 1 2	751
3 2 1 2 1 3 2 3 2 3 1 2 2 1 3 1 2 2 2 3 2 1 1 1	752
3 2 2 3 2 1 1 3 1 1 1 3 1 2 1 2 3 2 1 1 3 1 1 1	753
1 2 1 2 2 1 3 1 2 2 3 2 1 1 1 3 1 3 1 3 2 3 1 1	754
3 1 3 2 3 1 2 1 2 2 3 1 1 1 2 2 1 3 1 2 2 3 2 1	755
2 1 1 3 1 1 3 2 2 1 1 1 3 1 1 3 1 3 1 3 2 2 2 1	756
3 1 2 3 2 2 1 3 1 2 1 1 1 3 2 2 2 1 1 3 2 1 3 2	757
3 2 3 1 2 2 3 2 1 2 3 1 3 1 1 1 2 3 2 2 1 1 1 2	758
2 3 1 2 2 1 2 2 3 2 1 1 3 1 1 1 3 1 2 2 3 1 3 1	759
1 1 3 1 1 2 2 3 2 3 2 1 1 3 2 2 2 1 2 3 1 3 2 1	760
2 2 3 2 1 2 2 2 1 3 1 1 3 1 2 2 2 3 2 1 3 1 2 3	761
2 1 2 1 2 3 2 2 2 3 2 3 2 1 1 3 1 1 3 1 1 1 2 3	762
3 1 2 1 1 2 3 2 3 2 3 1 1 2 2 2 3 2 3 1 1 2 1 1	763
2 2 1 3 1 1 1 2 3 2 3 1 3 1 2 2 2 1 1 3 1 3 2 2	764
1 3 2 3 2 1 3 1 1 2 2 2 3 2 1 2 2 2 1 3 2 2 3 2	765
2 1 3 2 2 1 1 3 1 2 1 3 1 3 2 1 1 1 2 3 1 2 1 3	766
3 1 1 3 2 3 1 2 1 2 2 3 2 1 1 1 2 2 3 1 2 1 1 3	767
3 2 1 1 2 2 3 2 3 2 2 1 3 1 2 2 2 1 1 3 1 1 3 2	768
2 3 1 2 1 2 2 2 3 2 3 1 1 2 2 3 1 2 1 3 2 1 2 3	769
1 1 3 2 1 1 1 3 1 3 1 2 1 2 1 3 2 2 1 1 3 2 2 3	770
1 2 2 1 3 2 2 1 1 3 2 2 1 2 2 2 3 2 3 1 3 2 3 1	771
1 3 1 2 3 1 1 3 2 1 3 2 2 2 1 2 3 1 1 2 2 1 3 1	772
2 3 1 3 2 2 1 3 2 2 1 1 3 2 3 1 2 1 3 2 2 1 1 1	773
2 2 1 2 2 3 2 1 3 1 2 2 2 1 3 1 3 1 1 3 1 2 3 1	774
2 1 2 2 2 3 2 3 2 2 2 3 2 2 3 1 2 2 1 3 1 2 1 3	775
3 2 1 2 1 1 2 3 2 3 2 3 2 3 1 1 1 3 2 2 1 2 1 1	776
2 1 2 1 2 3 2 2 3 1 3 2 1 2 1 1 1 3 1 3 1 3 1 1	777
2 2 1 3 2 2 1 3 2 2 2 1 1 1 3 1 2 2 3 2 3 1 3 2	778
2 2 2 1 3 1 1 2 1 1 3 2 3 1 2 3 2 3 1 2 3 1 1 1	779
1 3 1 3 2 1 1 2 3 2 3 2 1 1 1 2 1 3 2 2 1 3 1 2	780
2 3 2 3 1 2 1 1 1 3 1 3 1 1 1 2 2 1 3 2 2 3 2 2	781
3 1 1 2 2 2 1 3 2 3 1 1 2 3 2 2 2 3 1 3 1 2 2 1	782
2 3 2 3 1 2 3 2 3 2 1 1 3 2 1 2 1 2 3 1 1 1 2 2	783
2 2 3 2 3 1 1 2 3 1 2 2 1 1 2 3 1 1 2 1 3 1 1 3	784
1 1 2 3 2 2 3 2 2 2 2 1 3 1 2 2 3 1 3 1 1 1 3 2	785
1 3 1 2 2 3 2 3 2 2 1 3 2 1 2 2 1 3 2 1 2 1 1 3	786
2 2 3 1 2 3 2 1 2 2 1 3 1 1 1 3 2 2 2 1 2 3 2 3	787
2 1 2 3 1 2 2 3 2 3 2 3 2 2 1 3 1 3 1 1 2 2 2 1	788
2 1 3 2 3 2 1 3 1 2 1 2 2 2 3 1 2 1 3 2 2 1 2 3	789
1 3 2 2 2 1 1 2 3 2 3 2 2 2 1 3 2 2 3 2 2 1 2 3	790
2 3 2 3 2 1 1 1 3 2 1 3 1 1 1 3 2 1 1 1 3 1 2 2	791
3 2 2 1 2 3 1 2 1 2 1 3 2 3 1 3 2 2 3 2 2 1 2 2	792
2 2 2 3 1 2 2 3 1 1 2 3 2 2 1 1 2 1 3 2 3 2 3 2	793
1 3 1 3 2 1 2 2 1 3 2 1 3 2 2 1 2 2 3 2 1 1 3 2	794
2 1 1 3 2 1 3 1 1 1 3 1 1 3 1 1 3 1 2 1 2 2 2 3	795
1 3 1 1 1 3 1 3 1 1 2 2 1 2 3 2 1 1 2 3 1 1 1 3	796
2 2 1 3 1 2 2 2 3 2 2 1 3 2 3 2 3 1 2 2 2 1 1 3	797
3 1 2 3 1 2 2 1 1 3 1 2 1 2 1 3 1 3 1 2 1 3 2 2	798
1 2 1 2 2 2 3 1 3 2 3 1 2 2 1 1 3 1 3 2 1 1 2 3	799
2 3 2 1 2 2 3 2 3 1 3 2 2 1 1 3 2 1 2 1 1 3 2 2	800

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
1 1 2 2 2 1 3 2 1 3 1 1 1 3 2 3 2 2 3 2 3 2 2 2	801
3 2 2 1 3 1 1 3 1 2 2 1 1 3 2 2 3 1 1 2 1 1 2 3	802
2 1 1 1 3 2 1 2 3 2 3 1 3 1 2 3 1 2 2 2 1 2 3 2	803
2 3 1 1 1 2 3 1 2 2 1 1 1 3 1 2 3 1 1 3 1 2 3 1	804
2 2 1 2 2 1 3 1 2 3 2 2 3 1 3 2 3 2 2 2 3 2 2 2	805
2 1 3 2 3 2 2 2 1 1 1 3 1 3 2 1 3 2 1 2 1 2 3 1	806
1 3 2 2 1 2 1 1 3 2 1 1 1 2 3 1 2 3 2 2 3 1 2 3	807
2 2 1 1 3 1 3 1 3 1 1 1 2 1 1 3 2 3 2 1 2 2 3 2	808
3 1 2 1 2 2 3 1 1 1 2 3 2 3 2 1 1 1 2 3 1 2 3 1	809
1 2 3 1 2 3 1 1 2 2 1 1 3 1 1 1 3 1 1 1 3 1 3 1	810
3 1 1 2 1 3 2 2 2 3 1 2 2 2 3 2 3 2 2 2 3 2 2 1	811
1 3 2 2 3 2 2 2 1 3 1 2 2 2 3 1 2 2 2 3 2 1 1 3	812
3 2 1 2 3 1 3 1 2 2 2 3 1 2 1 2 1 1 3 1 2 2 1 3	813
2 2 2 1 2 1 3 2 3 1 3 2 1 2 1 3 2 3 1 2 3 1 2 2	814
2 1 2 1 2 3 2 3 1 1 3 1 2 1 2 1 1 3 2 3 2 2 2 3	815
1 2 2 3 1 2 1 3 1 2 3 1 2 1 3 2 1 1 2 2 3 1 3 2	816
2 3 1 2 1 3 1 2 3 2 3 1 1 3 1 1 2 2 2 3 1 2 2 2	817
3 1 1 3 1 2 1 2 2 3 1 1 1 3 1 1 2 2 2 3 1 2 3 2	818
3 1 2 3 2 2 2 1 3 2 3 2 1 3 1 2 1 2 1 3 1 2 2 2	819
3 1 1 2 1 2 2 3 1 3 2 2 1 2 1 1 3 2 1 3 2 1 3 2	820
1 3 2 3 1 3 2 1 1 3 2 1 1 2 1 3 1 1 1 3 1 2 2 2	821
3 2 1 3 1 1 2 1 1 3 2 1 1 2 2 2 3 2 3 1 3 1 2 1	822
3 1 3 2 2 1 2 2 2 3 1 3 1 2 2 2 1 3 1 2 3 2 2 2	823
3 1 1 1 2 3 1 2 3 1 2 2 3 1 1 2 2 2 1 3 1 3 1 2	824
1 1 1 2 1 3 2 3 2 3 1 3 1 1 2 1 3 2 2 1 1 3 2 1	825
1 2 3 2 3 2 2 1 1 3 2 2 3 2 1 3 1 1 3 1 1 2 1 1	826
1 2 1 1 2 3 1 3 2 2 1 1 2 1 3 2 3 2 1 1 3 1 1 3	827
1 2 1 1 3 1 3 1 2 3 2 2 2 1 1 3 2 2 1 3 1 1 1 3	828
2 3 2 2 1 3 2 3 2 2 1 3 1 1 2 1 2 1 2 3 1 1 1 3 1	829
2 2 2 1 3 1 1 3 1 2 2 3 2 2 1 3 1 2 1 1 3 2 2 3	830
3 2 3 2 1 1 2 3 2 1 2 1 1 3 1 2 1 3 2 2 1 1 3 2	831
2 1 2 2 1 3 1 3 1 3 1 1 1 2 2 3 2 1 3 1 3 1 2 2	832
2 1 3 2 3 1 3 1 2 1 1 1 3 2 1 1 1 3 2 2 2 1 2 3	833
2 2 3 2 3 1 1 1 3 2 2 1 1 3 2 1 1 3 2 2 1 3 2 2	834
1 1 1 3 2 3 2 1 1 3 2 2 3 1 1 3 1 1 2 1 2 2 3 1	835
3 1 1 2 1 3 1 3 2 3 2 2 1 2 2 2 3 1 1 1 2 1 3 1	836
2 1 2 1 1 3 1 3 1 3 1 3 1 2 1 1 3 2 1 1 2 1 1 3	837
2 3 1 3 2 3 1 1 1 2 2 3 1 2 1 3 1 3 2 1 1 1 2 2	838
3 1 2 3 1 1 2 1 1 3 2 2 2 1 1 3 2 3 1 3 1 1 1 2	839
3 2 3 2 3 1 2 1 2 3 2 2 2 1 2 2 3 1 2 2 1 1 3 2	840
2 1 1 1 3 2 3 1 3 2 3 2 1 1 1 2 3 1 2 1 1 2 3 1	841
3 2 1 3 1 3 2 2 2 3 1 2 2 2 3 1 1 1 3 1 1 2 1 2	842
3 1 1 2 1 2 2 3 2 2 1 2 3 2 2 2 3 2 2 1 2 3 1 3	843
3 2 3 2 1 1 2 1 1 3 1 2 3 2 1 2 2 3 2 2 3 2 2 2	844
2 1 1 1 2 2 3 1 2 2 3 2 3 1 3 2 2 3 1 1 3 1 1 2	845
2 3 1 3 1 2 1 3 2 2 1 2 1 3 2 2 1 1 3 2 2 2 1 3	846
1 3 2 2 2 3 2 2 1 1 3 1 2 2 1 2 3 2 1 3 1 1 1 3	847
3 1 1 2 3 2 3 2 1 3 1 1 2 1 1 3 1 3 1 2 2 1 1 1	848
3 2 1 2 2 1 2 3 1 1 1 3 1 1 3 2 2 3 2 2 3 2 2 2	849
3 2 3 2 2 1 2 1 3 1 1 3 2 2 1 1 1 2 3 2 2 1 1 3	850
2 2 1 1 3 1 3 2 1 3 2 3 1 1 2 1 2 3 1 2 1 3 2 1	851
1 1 2 3 2 2 1 2 1 1 3 1 2 3 1 3 1 3 2 2 2 1 3 2	852
1 2 1 2 1 1 3 1 2 2 2 3 1 2 3 2 1 3 2 3 2 1 3 2	853
2 1 2 3 2 2 2 3 2 2 3 2 2 3 2 2 1 1 3 2 2 2 3 1	854
3 1 2 1 3 2 2 2 1 3 2 1 2 1 3 1 1 3 1 2 1 1 1 3	855
3 2 2 3 1 1 2 1 2 1 3 1 3 1 2 1 3 2 1 1 1 2 1 3	856

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
1 3 1 3 1 1 3 1 2 2 2 1 3 2 1 1 3 1 1 2 3 1 2 1	857
2 3 1 1 2 3 1 3 1 1 1 3 1 2 1 2 2 3 1 3 2 1 2 2	858
2 3 1 1 3 1 2 2 1 2 1 3 2 1 3 2 2 3 2 1 2 1 3 1	859
3 1 2 2 1 3 2 1 3 2 1 2 2 3 1 1 3 1 2 2 1 2 3 2	860
2 3 1 1 1 2 3 2 3 2 1 2 2 2 3 2 1 2 3 2 2 2 1 3	861
1 2 2 1 1 1 3 2 2 3 1 2 1 2 3 1 1 1 3 1 1 3 2 3	862
1 1 2 3 2 1 3 1 3 1 2 2 3 2 1 3 2 3 1 1 2 1 2 2	863
2 2 1 2 2 2 3 2 2 3 1 3 2 3 2 1 1 1 2 3 2 3 1 2	864
1 2 3 2 1 1 2 2 3 2 3 1 1 2 1 1 2 3 2 1 2 3 2 3	865
3 1 2 2 2 3 2 1 2 1 3 1 3 1 2 2 1 3 2 1 1 3 2 1	866
1 1 2 1 2 2 3 2 2 3 2 2 2 1 3 1 3 1 1 1 3 1 1 3	867
1 2 3 1 2 3 1 2 3 2 1 2 2 2 3 2 1 1 1 3 1 3 2 1	868
1 1 2 3 2 1 2 2 2 3 2 3 2 3 1 2 2 3 2 3 2 1 1 1	869
1 3 2 3 2 2 1 2 3 1 1 3 1 1 2 1 3 2 1 1 3 1 1 2	870
3 2 2 1 2 3 2 1 3 1 3 1 2 3 1 1 1 3 1 1 1 2 2 1	871
3 2 2 2 3 2 1 2 2 1 3 1 2 1 1 1 2 3 1 3 2 2 3 2	872
2 3 1 2 2 2 1 2 3 1 3 1 2 2 1 1 3 1 3 1 1 1 3 1	873
2 2 2 3 2 3 2 3 2 2 1 2 2 3 2 1 1 2 2 3 1 3 1 2	874
3 1 2 3 2 3 2 3 1 2 1 2 3 1 2 2 1 1 1 3 1 1 1 2	875
1 3 1 2 2 1 2 1 3 1 2 2 2 3 2 1 3 1 3 1 1 1 3 2	876
3 1 1 3 1 3 2 1 2 3 2 1 1 2 1 3 2 1 2 2 3 2 1 2	877
2 2 2 3 2 1 1 2 3 2 2 3 2 2 3 1 3 2 2 2 1 1 3 1	878
1 3 2 1 1 1 2 1 3 2 1 3 2 1 2 3 1 1 2 1 1 3 1 3	879
3 1 1 2 3 2 2 3 1 1 2 2 3 1 1 1 2 1 2 3 1 3 2 2	880
1 3 2 1 3 2 2 1 1 2 2 3 1 2 1 3 2 1 1 3 2 2 2 3	881
1 3 2 3 2 1 1 1 3 1 1 1 2 3 1 1 2 3 1 1 2 1 1 3	882
2 3 2 2 1 3 1 2 1 2 2 2 3 2 3 1 1 1 2 3 2 3 1 1	883
2 3 2 1 2 3 2 2 3 1 3 2 2 2 3 1 1 2 2 3 2 2 1 2	884
2 3 1 3 2 3 1 1 2 2 1 3 2 2 1 2 3 2 2 3 2 2 1 2	885
3 1 1 3 1 1 1 3 1 1 1 2 3 1 3 1 1 1 3 1 2 2 1 2	886
2 2 1 1 3 2 1 1 3 2 2 3 2 3 2 2 3 1 2 1 2 2 1 3	887
1 2 3 1 2 3 2 3 2 2 2 3 1 2 2 2 3 1 1 2 2 3 1 1	888
1 1 3 2 1 1 3 2 3 1 1 1 2 2 3 2 2 3 2 2 2 3 1 1	889
1 2 3 1 1 3 2 3 2 1 1 1 3 2 2 2 3 1 1 1 3 1 1 1	890
1 3 1 3 1 3 2 1 1 3 1 2 1 1 2 2 3 2 1 2 1 3 2 1	891
2 2 2 1 2 3 1 3 1 2 1 3 1 2 3 1 1 1 2 1 1 3 2 3	892
1 3 1 1 1 2 2 1 3 2 1 3 2 1 1 2 3 1 2 2 2 3 2 3	893
3 1 2 2 2 3 1 3 1 2 2 3 1 1 2 3 1 3 1 1 2 1 2 1	894
3 1 2 2 1 3 1 1 1 3 1 2 3 1 1 2 1 1 1 3 1 2 3 1	895
2 1 3 1 2 1 3 1 1 1 3 2 1 2 1 2 3 2 2 3 2 1 3 2	896
3 1 1 3 1 2 1 3 2 1 1 1 3 2 1 1 1 3 2 1 1 3 2 2	897
1 1 1 2 3 2 3 2 3 2 2 2 1 3 2 1 3 2 2 3 2 1 1 1	898
2 2 3 2 2 3 1 1 3 2 1 1 3 1 3 1 2 3 1 1 2 1 1 1	899
2 1 2 2 2 3 1 3 1 3 1 1 1 3 1 1 1 3 1 3 2 2 2 1	900
2 1 2 2 2 1 3 2 3 1 2 3 1 1 2 2 2 3 2 3 1 2 3 2	901
2 2 1 2 1 3 2 3 1 2 3 1 2 3 1 2 1 1 3 2 2 3 1 2	902
2 1 1 1 3 1 2 1 1 2 2 3 2 1 3 1 1 1 3 2 1 3 2 3	903
3 2 2 2 1 3 2 1 2 2 3 1 2 1 2 2 3 2 3 2 3 2 1 1	904
3 2 3 2 2 3 2 3 1 1 2 1 1 3 1 2 2 3 1 1 1 2 1 2	905
1 1 1 3 1 1 1 3 2 1 2 1 1 1 3 2 3 1 3 1 2 1 3 1	906
2 1 2 2 2 3 2 1 1 3 1 1 3 2 3 2 1 3 1 2 1 2 2 3	907
2 1 3 1 1 3 1 2 3 1 1 1 2 2 3 2 3 1 2 2 2 3 2 2	908
1 2 1 1 2 1 3 2 1 1 3 2 3 1 1 2 3 1 2 3 1 3 1 2	909
1 1 2 3 2 3 1 1 2 1 1 3 1 2 1 1 1 3 2 3 2 3 2 1	910
1 2 2 3 1 1 3 1 2 1 1 1 3 1 2 3 2 2 3 2 2 2 1 3	911
2 3 1 1 1 2 1 3 1 1 3 2 3 1 3 1 2 2 1 2 1 3 2 1	912

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
1 3 2 2 1 2 2 3 2 3 1 1 1 3 1 3 2 2 2 1 2 3 1 2	913
1 1 1 2 1 3 2 1 3 2 3 1 2 1 3 1 3 1 1 3 1 2 2 2	914
1 3 2 3 2 1 2 3 1 1 3 2 3 2 1 1 2 1 1 3 1 2 2 1	915
2 3 1 2 2 1 1 3 1 2 2 3 2 3 2 1 3 2 3 2 2 1 2 1	916
1 3 2 2 2 1 2 3 1 2 1 2 2 2 3 2 1 3 1 2 3 1 3 2	917
2 1 2 3 2 3 2 1 2 3 1 1 3 1 2 2 1 2 1 3 2 2 1 3	918
3 1 1 1 2 2 3 2 2 3 2 1 2 1 3 1 3 2 3 1 2 1 2 1	919
2 1 3 1 1 1 2 1 3 2 2 2 1 1 3 2 1 2 1 3 2 3 2 3	920
2 3 1 2 2 2 1 3 1 2 3 2 2 2 1 2 2 3 2 3 1 3 1 1	921
1 1 3 2 2 3 1 2 1 2 2 2 3 2 2 3 2 2 1 3 1 2 3 1	922
2 3 1 2 3 2 3 1 2 1 1 2 3 1 3 1 1 2 1 1 1 3 1 1	923
1 1 1 3 2 2 2 1 3 2 2 2 3 2 1 2 2 1 3 2 1 3 1 3	924
1 3 2 2 2 3 1 2 3 2 3 1 2 1 3 2 1 1 1 2 1 3 1 1	925
1 1 3 2 3 2 2 1 2 2 3 1 1 2 3 2 3 1 2 3 2 2 1 2	926
1 1 1 2 2 3 1 1 3 2 3 2 3 1 2 1 1 2 3 2 2 2 3 2	927
3 2 2 2 1 3 2 3 1 2 2 1 1 1 3 1 2 1 3 1 2 2 1 3	928
1 2 1 1 3 2 3 2 1 2 1 1 3 1 3 1 1 3 2 3 2 2 1 1	929
1 2 3 1 1 2 2 2 3 2 2 2 3 2 3 1 2 3 1 1 3 2 2 1	930
1 1 1 3 1 1 2 2 3 1 3 1 1 1 2 3 1 1 1 3 2 2 1 3	931
1 3 2 3 2 1 1 3 1 3 2 1 2 1 1 1 3 2 1 2 2 2 3 1	932
3 1 1 2 2 1 1 3 1 2 2 3 2 2 1 2 1 2 3 2 3 1 3 2	933
2 1 2 3 1 1 1 3 2 3 2 2 3 2 2 2 1 1 3 2 1 1 3 1	934
2 1 1 1 3 2 1 1 1 2 3 2 2 1 2 3 2 3 1 3 1 3 1 1	935
1 1 1 3 1 2 1 2 2 3 1 2 2 3 1 3 1 2 1 3 1 3 2 2	936
1 1 3 2 3 1 2 1 2 3 1 1 2 1 2 3 2 3 1 3 1 1 1 2	937
1 1 1 2 1 3 1 3 2 2 2 3 2 2 1 1 2 3 2 1 1 3 2 3	938
3 1 2 2 2 1 3 1 2 3 1 3 2 2 1 1 3 1 1 2 2 2 1 3	939
2 2 3 2 1 1 1 2 3 1 3 2 3 2 3 1 1 2 1 2 2 3 2 1	940
1 3 2 1 3 2 3 2 1 2 2 2 3 1 3 1 2 1 1 2 1 3 1 1	941
2 3 1 3 2 2 1 1 1 3 1 3 2 2 3 2 2 3 1 2 1 2 2 2	942
1 1 1 3 1 3 2 3 2 1 2 2 1 3 1 1 1 2 1 3 2 2 2 3	943
3 2 2 2 1 3 2 2 1 2 2 2 3 1 2 3 1 3 1 2 1 1 2 3	944
1 1 3 2 3 2 1 1 1 2 3 1 1 2 3 1 1 1 3 1 3 2 2 3 2	945
1 1 2 1 1 1 3 2 3 1 3 2 1 3 1 1 3 2 3 2 1 1 2 2	946
2 1 2 2 3 1 3 2 2 3 2 3 2 1 1 1 3 1 1 3 1 2 1	947
2 2 2 1 2 1 3 2 2 3 2 2 3 2 3 2 3 1 1 1 3 2 2	948
1 2 3 1 1 1 2 1 2 3 1 2 2 3 2 3 2 2 2 3 2 2 3 2	949
1 1 1 3 1 3 1 2 3 2 1 1 1 3 2 3 1 3 2 2 1 2 2 1	950
2 2 3 1 1 3 1 1 1 3 2 2 1 3 1 2 3 1 2 3 1 1 2 2	951
1 2 3 2 2 1 2 2 2 3 2 2 2 1 3 2 2 2 3 2 3 2 3 1	952
1 1 1 2 1 2 3 1 1 2 2 2 3 1 1 3 1 3 1 1 3 2 3 1	953
3 1 2 2 1 3 1 2 1 2 1 3 1 1 2 1 2 2 3 1 1 3 1 3	954
2 2 1 3 1 1 2 1 1 3 1 3 1 1 1 2 3 2 1 2 3 2 3 2	955
2 2 2 1 2 3 1 1 1 3 1 3 1 1 3 2 3 2 1 2 2 1 2 3	956
3 2 1 1 3 2 1 2 2 1 1 3 2 3 2 3 1 2 2 2 1 3 2 1	957
1 2 1 1 1 3 1 3 1 1 3 2 1 1 1 3 1 3 2 1 1 1 3 2	958
1 2 2 3 2 2 1 1 2 2 3 1 1 3 2 3 2 1 2 3 1 1 1 3	959
2 1 2 1 2 1 3 2 2 3 1 3 2 2 3 1 3 2 1 1 3 1 2 2	960
2 1 3 1 2 3 1 3 1 2 1 2 1 2 3 1 1 1 3 1 2 1 3 2	961
1 2 1 1 3 1 1 3 1 2 3 1 2 2 2 3 2 3 2 1 1 1 2 3	962
2 2 1 3 2 1 1 2 1 1 3 1 1 1 3 1 2 3 1 1 3 1 3 1	963
3 1 2 2 2 3 2 3 1 3 2 1 1 1 3 2 1 1 1 2 1 3 1 1	964
1 1 1 2 1 3 1 2 3 2 1 3 1 1 2 2 2 3 2 3 2 3 2 2	965
3 1 1 1 2 2 1 3 2 3 2 2 2 3 2 3 2 3 2 1 2 2 1 2	966
1 2 2 2 3 1 3 2 1 2 3 1 2 1 3 1 1 3 1 2 2 3 2 2	967
1 2 1 3 1 3 2 2 3 1 1 3 2 1 2 3 2 1 1 1 3 2 2 2	968

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
2 1 1 2 2 2 3 2 3 1 1 2 3 2 2 3 2 2 1 2 2 3 2 3	969
2 2 1 3 2 2 2 1 2 3 1 3 1 3 2 3 1 3 1 2 2 2 1 1	970
3 2 2 3 2 2 1 3 1 3 2 3 2 2 2 1 2 3 1 1 1 2 2 2	971
2 2 2 1 2 2 3 2 3 1 2 3 2 3 1 1 1 2 1 1 3 1 3 1	972
3 2 1 1 3 2 1 1 2 1 2 3 1 2 1 3 2 3 1 2 2 1 1 3	973
2 3 1 3 1 2 3 1 2 3 2 1 2 1 2 3 2 1 3 2 1 1 2 1	974
1 1 2 2 3 1 3 1 1 1 3 1 3 1 2 1 1 1 2 3 1 2 1 3	975
2 2 2 3 1 1 3 2 3 1 2 3 2 2 1 3 1 1 2 3 2 2 2 1	976
1 3 2 2 3 2 2 3 2 3 2 1 1 2 2 3 2 2 1 3 2 1 1 1	977
1 2 1 3 2 3 1 3 1 1 3 2 3 1 2 1 1 3 1 2 1 2 2 2	978
3 2 3 2 3 1 2 1 1 3 2 1 1 2 2 3 1 3 2 2 1 1 1 2	979
2 1 3 2 2 1 2 2 3 2 2 2 3 2 3 1 1 2 2 2 3 1 3 1	980
1 2 1 3 2 2 3 1 1 2 1 3 2 1 1 2 2 2 3 1 1 3 1 3	981
1 2 3 2 2 2 3 2 3 2 2 2 3 1 1 2 1 3 1 3 1 1 2 1	982
2 3 1 2 1 1 1 3 1 2 1 2 3 1 3 1 3 1 2 2 3 2 1 1	983
2 1 1 1 3 1 2 3 1 3 1 2 3 2 2 3 2 2 1 1 1 3 2 2	984
1 1 3 2 3 1 1 1 2 2 2 3 2 1 1 3 1 1 2 2 1 3 2 3	985
3 1 1 1 2 3 1 3 1 3 2 2 1 2 2 3 1 2 1 3 2 2 2 1	986
2 2 2 3 2 1 1 1 2 3 1 3 1 2 1 2 1 3 2 3 2 2 1 3	987
3 2 2 1 1 2 2 3 2 3 1 2 1 2 2 2 3 1 2 2 1 3 2 3	988
1 3 1 3 2 3 2 2 3 1 2 1 1 1 3 1 2 3 2 2 2 1 2 1	989
1 1 2 2 3 2 3 1 3 1 1 1 2 2 3 1 2 1 1 3 1 1 3 1	990
2 2 1 1 1 3 1 3 1 1 2 2 3 1 3 1 1 3 1 3 1 1 1 2	991
2 2 3 2 2 1 3 1 1 3 1 1 2 2 3 1 1 2 3 2 1 2 3 2	992
1 3 2 2 1 1 3 1 2 1 2 3 2 3 2 3 1 2 3 2 2 2 1 1	993
2 3 1 3 2 2 1 2 3 2 2 3 2 1 1 2 1 3 1 1 1 2 2 3	994
2 2 1 3 1 2 1 1 3 2 2 2 1 3 1 3 1 2 2 3 1 3 1 1	995
1 2 3 1 3 2 1 1 2 1 1 3 1 3 2 1 2 2 2 3 1 1 3 2	996
2 3 2 2 2 1 1 3 2 3 2 1 1 2 3 1 2 2 2 3 2 2 1 3	997
2 2 3 1 1 3 1 1 3 1 2 2 3 2 2 1 2 2 3 2 2 3 1 1	998
2 1 2 1 3 1 1 1 3 1 2 2 1 1 1 3 1 3 2 3 1 1 2 3	999
2 1 1 1 2 2 3 2 2 1 3 1 1 1 2 2 2 3 1 3 2 3 2 3	1000
1 2 2 3 2 2 1 3 2 3 2 3 2 2 1 2 2 3 1 2 2 1 2 3	1001
3 1 3 1 1 2 2 1 2 3 2 3 2 3 1 1 2 1 2 1 3 1 1 1	1002
2 2 3 1 2 2 3 1 2 1 1 1 3 2 1 1 1 3 1 3 2 3 2 1	1003
3 2 3 2 3 2 1 1 1 2 2 3 1 1 2 3 2 2 2 1 1 2 3	1004
1 1 1 3 2 1 1 1 3 1 1 1 3 1 1 3 2 2 2 3 1 1 1 3	1005
2 2 2 1 3 2 2 3 1 1 3 1 1 2 1 3 1 1 1 3 1 1 1 3	1006
3 2 3 2 1 1 2 1 1 3 1 3 2 3 1 1 2 1 3 2 1 1 2 2	1007
2 1 2 2 3 1 1 1 2 1 1 3 1 3 1 3 1 2 2 2 3 2 3 1	1008
1 2 3 1 3 1 1 1 3 1 1 3 1 1 3 2 2 1 1 3 1 2 2 2	1009
1 1 3 1 3 2 3 1 3 2 1 2 1 2 2 3 2 2 1 1 1 3 1 1	1010
2 2 2 3 2 1 1 1 3 2 3 1 2 3 1 2 3 2 1 1 3 1 2 1	1011
3 1 2 3 2 2 1 2 3 2 3 1 2 3 1 1 1 2 1 2 3 2 1 2	1012
3 2 1 3 1 1 2 1 1 1 3 2 3 2 2 1 1 1 3 2 3 2 2 1	1013
1 1 1 3 1 3 2 1 2 3 2 3 2 3 2 1 2 3 1 2 1 2 2 2	1014
1 1 1 3 1 2 1 1 3 1 3 2 2 1 3 2 1 1 1 2 2 3 2 3	1015
1 1 3 1 1 2 2 1 3 1 3 1 1 2 1 1 3 2 3 2 3 1 2 1	1016
3 1 2 1 1 3 1 1 1 3 2 3 1 1 1 2 3 2 1 1 1 2 2 3	1017
3 1 2 3 1 1 1 3 1 2 3 2 2 2 1 1 1 3 2 2 2 3 2 2	1018
1 3 2 3 2 1 1 3 2 1 1 2 1 1 3 2 2 2 3 1 3 1 1 1	1019
3 2 2 3 1 3 1 1 2 2 1 3 1 1 2 2 2 3 1 2 1 1 1 3	1020
2 2 1 1 3 1 1 1 2 2 2 3 2 1 2 3 2 3 2 3 2 2 3	1021
1 3 1 1 3 1 2 2 1 3 1 2 3 1 1 1 2 3 1 3 2 2 2	1022
2 1 1 3 2 2 2 3 1 3 1 2 1 1 1 3 1 2 3 1 2 1 2 3	1023
2 3 1 3 1 2 1 3 2 2 2 3 2 1 1 2 1 2 3 2 2 2 3 2	1024

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
1 3 2 2 2 3 1 1 1 2 2 3 2 1 1 3 2 2 2 3 1 2 3 1	1025
2 1 3 1 1 2 2 3 1 2 2 1 1 2 3 1 2 3 1 3 2 1 3 2	1026
1 3 1 3 1 2 2 2 3 2 1 1 2 1 1 3 2 1 2 2 3 1 1 3	1027
1 2 1 1 2 3 1 2 3 2 1 1 2 3 2 1 1 3 2 1 3 2 3 2	1028
2 3 1 1 1 2 2 2 3 1 2 3 1 3 1 3 1 2 1 2 3 2 2 1	1029
2 3 2 3 2 1 1 1 3 2 1 2 1 3 2 2 2 1 2 3 2 2 1 3	1030
2 3 1 1 2 1 1 3 2 3 1 1 1 2 1 3 1 1 2 3 1 1 2 3	1031
1 1 1 3 1 1 1 3 1 2 2 3 2 1 1 2 1 1 3 2 1 3 1 3	1032
1 1 2 3 1 1 1 2 1 3 2 3 2 2 1 1 1 2 3 1 3 2 3 2	1033
3 2 1 3 1 2 1 1 1 3 1 2 3 2 3 1 1 2 2 1 2 3 1 2	1034
3 1 2 1 3 2 1 2 1 2 3 2 3 2 3 2 1 2 2 2 3 2 2 2	1035
1 2 3 2 2 2 3 2 1 3 1 1 1 2 3 2 2 2 3 1 1 3 1 2	1036
1 1 1 2 2 2 3 2 1 3 1 3 1 3 1 1 1 2 2 2 3 2 2 3	1037
2 1 3 1 1 2 1 1 3 1 2 2 1 3 2 1 1 3 2 3 2 1 3 1	1038
2 3 1 2 2 2 1 3 1 3 1 1 1 2 1 2 3 1 3 2 1 3 1 1	1039
1 1 2 1 3 1 3 2 1 2 3 2 2 3 2 2 2 1 2 3 1 3 1 1	1040
3 1 2 3 1 2 3 1 1 3 1 3 2 2 2 1 2 2 3 2 1 1 1 2	1041
1 1 3 2 1 1 1 3 1 1 3 1 1 3 1 1 1 2 3 2 3 2 2 1	1042
2 2 3 1 1 3 1 1 2 2 1 1 3 2 3 2 2 2 1 3 2 3 2 1	1043
1 3 1 1 1 3 1 1 2 3 2 2 3 1 2 2 2 1 2 3 1 2 3 2	1044
3 1 2 2 1 1 1 3 1 3 1 2 3 2 2 3 1 2 2 3 1 1 1 2	1045
1 1 2 3 1 2 1 1 2 2 3 2 2 3 1 3 1 3 1 3 2 1 1 2	1046
3 2 2 2 3 2 2 3 1 1 1 3 2 3 2 1 1 1 3 2 1 2 1 2	1047
2 3 1 3 2 2 1 2 1 2 3 1 3 1 1 1 3 2 3 2 1 1 2 2	1048
2 2 3 2 3 1 3 1 1 1 3 1 1 3 2 1 2 1 2 1 3 1 1 2	1049
3 2 1 1 3 2 2 2 1 3 1 3 2 2 1 2 1 3 1 3 2 2 2 1	1050
3 1 2 1 3 1 2 1 3 1 2 1 1 3 2 2 1 1 2 2 3 1 1 3	1051
1 3 1 3 1 2 3 1 2 2 3 2 2 2 1 2 3 2 1 2 2 1 2 3	1052
1 1 1 3 2 2 1 1 3 1 1 1 2 2 3 2 1 3 2 3 1 2 1 3	1053
2 2 2 3 1 2 1 2 2 3 2 2 3 2 3 1 3 2 3 2 1 2 1	1054
1 2 2 2 3 2 1 3 1 1 1 3 2 2 3 2 2 1 2 3 1 3 2 2	1055
3 1 2 2 2 3 1 3 2 1 1 3 2 2 2 1 2 1 3 1 2 3 1 1	1056
1 1 3 1 2 1 1 1 3 2 3 1 3 2 2 3 1 2 2 2 1 3 1 2	1057
3 1 2 1 2 2 3 2 1 1 3 1 2 1 2 3 2 2 3 2 1 1 1 3	1058
3 2 1 1 3 1 3 2 3 2 1 2 2 3 2 1 1 3 2 2 1 1 2 2	1059
3 2 3 2 3 1 2 2 1 3 2 1 1 2 3 1 1 3 2 1 2 2 2 1	1060
3 2 1 1 3 1 1 1 3 1 2 2 1 1 3 2 3 2 2 1 3 2 1 1	1061
1 3 2 1 3 1 1 1 3 2 2 3 1 1 1 2 2 3 1 2 2 1 2 3	1062
2 1 1 3 1 3 1 1 3 2 2 3 1 3 2 1 1 2 3 2 1 2 2 2	1063
3 2 2 1 1 3 1 1 1 2 1 3 2 1 3 1 2 1 1 3 2 3 1 1	1064
2 1 1 3 2 1 1 1 2 2 3 1 1 1 3 2 3 2 1 2 1 3 2 3	1065
1 1 3 1 2 3 2 1 2 3 2 2 2 1 2 2 3 2 2 3 2 3 2 1	1066
1 2 2 2 1 3 1 1 2 1 2 1 3 2 3 1 1 3 1 3 1 2 1 3	1067
3 2 2 1 2 3 1 1 1 3 1 3 2 1 2 3 2 3 2 2 1 1 1 2	1068
2 1 2 2 1 2 3 2 3 1 1 3 1 1 3 1 1 2 3 1 2 2 1 3	1069
2 1 1 2 1 1 3 2 2 3 1 1 3 1 3 1 1 2 2 3 2 2 3 2	1070
2 3 1 2 3 2 2 2 3 1 2 3 2 1 1 2 2 3 2 2 1 1 1 3	1071
3 2 3 1 1 1 3 1 2 2 2 3 1 3 2 2 2 3 2 1 2 1 1 2	1072
1 3 1 3 1 1 2 1 2 1 3 1 2 2 3 1 3 1 2 2 2 3 2 2	1073
2 2 2 3 1 3 1 2 3 2 3 1 2 3 1 2 1 1 1 3 2 2 1 1	1074
3 2 2 3 2 1 1 1 2 2 3 2 1 3 2 1 1 1 3 1 1 3 2 1	1075
3 2 3 2 2 1 2 3 1 2 3 2 2 3 2 2 2 3 2 1 2 2 1 2	1076
1 2 2 1 2 2 3 2 3 2 1 3 1 2 3 2 1 2 2 1 1 3 1 3	1077
3 2 2 1 3 1 1 1 3 1 2 2 2 1 3 1 1 3 2 2 1 3 2 2	1078
2 2 3 2 3 2 1 2 2 1 1 3 1 3 1 3 2 3 1 1 1 2 1 2	1079
3 2 2 2 1 1 3 1 2 1 3 1 1 1 3 1 3 2 3 1 2 2 2 1	1080

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
1 1 2 3 1 3 1 1 1 2 1 3 1 2 1 3 2 2 1 2 2 3 2 3	1081
2 3 1 1 2 2 3 1 1 2 1 1 3 1 1 2 2 2 3 2 2 3 2 3	1082
1 1 2 1 1 3 1 2 2 3 1 1 2 2 1 3 2 3 1 3 2 1 1 3	1083
1 1 2 3 2 2 2 3 1 3 1 3 1 2 2 2 1 3 2 1 1 1 3 1	1084
1 3 2 2 2 1 3 1 1 2 1 3 1 1 1 2 3 2 3 2 2 2 3 1	1085
2 1 2 1 1 3 2 1 1 3 2 3 2 2 1 1 3 1 2 2 2 3 1 3	1086
3 2 1 3 2 3 1 1 2 1 1 3 2 2 1 3 2 3 2 2 1 1 2 1	1087
1 1 3 2 3 2 3 2 2 1 1 1 3 2 1 1 1 2 3 2 1 3 1 2	1088
1 3 1 3 1 2 3 2 2 2 1 2 3 2 2 3 2 3 1 1 2 2 1 1	1089
1 3 2 2 3 1 1 2 1 2 2 3 1 2 3 1 2 1 1 3 1 1 3 1	1090
2 3 1 1 2 3 2 3 1 3 1 2 3 2 2 2 1 3 1 1 2 1 1 2	1091
1 1 2 1 1 2 3 1 2 3 2 1 1 3 2 2 2 3 1 3 2 2 2 3	1092
1 1 1 3 1 3 2 3 1 1 2 1 3 1 1 1 2 1 1 3 1 3 1 1	1093
1 1 2 1 1 1 3 2 2 1 2 2 3 1 3 1 3 1 3 2 2 2 1 3	1094
1 3 2 1 3 2 3 2 2 3 2 1 3 2 2 2 1 3 2 1 2 1 2 1	1095
3 2 1 1 3 1 1 2 3 2 1 2 2 1 3 1 2 1 2 2 2 3 2 3	1096
3 1 2 1 1 1 2 3 2 2 2 3 1 2 1 1 1 3 2 1 3 2 2 3	1097
1 2 1 3 2 1 2 3 2 1 2 3 2 3 2 3 1 1 3 1 2 2 2 1	1098
1 2 3 1 1 2 3 2 1 3 1 3 2 3 1 2 2 1 3 2 2 2 1 1	1099
3 2 1 3 2 1 2 2 2 1 3 2 3 1 2 3 2 1 1 3 1 1 2 1	1100
1 3 1 1 2 2 3 2 1 2 2 3 1 1 3 1 1 3 1 1 2 1 2 3	1101
2 2 2 1 2 1 3 1 1 2 2 3 1 3 1 3 1 1 3 2 2 1 1 3	1102
1 1 1 3 2 1 3 2 1 3 1 3 1 2 2 2 3 1 3 1 1 2 2 1	1103
2 2 2 1 1 1 3 1 1 1 3 2 1 2 2 3 2 1 1 3 1 3 2 3	1104
1 1 1 2 2 3 1 3 1 1 1 3 2 3 1 1 2 3 1 1 3 2 2 2	1105
1 1 3 1 1 1 2 1 1 3 2 1 2 3 1 2 1 3 2 1 3 2 1 3	1106
1 2 2 2 3 1 1 2 2 3 2 1 2 2 3 2 1 3 2 2 2 3 2 3	1107
1 1 3 1 3 1 1 2 1 1 2 3 2 1 3 1 3 1 2 1 2 1 1 3	1108
2 3 2 3 2 1 1 2 1 3 2 2 3 2 2 1 1 2 3 1 3 2 1 1	1109
2 1 2 1 3 2 2 3 2 1 3 2 2 2 1 3 1 2 3 1 1 2 3 2	1110
1 2 2 3 2 3 2 2 1 3 1 1 2 3 1 2 3 2 2 1 1 2 1 3	1111
3 2 2 2 3 2 1 2 1 3 2 1 2 2 2 3 1 2 2 3 1 2 3 2	1112
1 3 1 3 2 1 1 1 3 2 1 2 3 1 3 2 2 1 2 3 1 1 2 1	1113
3 1 1 1 3 2 2 2 1 1 3 2 3 1 2 3 2 1 2 1 2 2 3 2	1114
2 2 1 1 1 2 3 1 2 1 1 1 3 1 3 2 1 3 2 3 1 1 3 2	1115
2 2 1 1 1 2 3 2 3 2 3 1 3 1 1 3 1 2 3 1 1 2 1 1	1116
1 2 2 2 3 2 1 2 1 1 1 3 2 3 1 1 3 1 1 3 1 3 1 1	1117
2 3 1 2 2 1 3 2 1 2 2 2 3 2 3 1 1 3 1 3 1 2 2 2	1118
2 2 2 3 1 1 2 3 1 1 1 2 2 3 1 2 3 1 2 1 3 1 2 3	1119
1 3 1 3 2 1 1 3 1 2 2 1 1 3 1 1 2 1 1 3 1 1 1 3	1120
1 2 2 3 1 1 2 2 3 1 3 1 1 3 2 3 1 1 3 2 1 1 1 2	1121
2 2 2 1 3 1 3 1 1 3 2 1 2 2 3 2 2 2 3 1 1 1 3 1	1122
2 1 1 1 3 2 3 1 1 1 3 1 2 2 2 3 1 1 1 2 3 1 2 3	1123
3 1 1 1 3 2 2 1 3 1 3 1 1 1 2 3 2 1 3 1 1 1 2 2	1124
3 2 3 1 1 2 1 1 2 3 1 1 3 1 1 3 2 2 1 2 3 2 2 1	1125
2 2 3 2 3 1 1 2 1 1 1 3 2 1 3 1 2 3 2 3 2 2 1 2	1126
2 2 1 2 1 2 3 1 2 1 2 3 1 3 2 2 2 3 2 3 2 2 3 1	1127
2 2 3 1 2 2 2 3 2 3 2 3 1 3 2 1 2 2 1 3 2 2 1 2	1128
1 1 1 3 2 3 1 2 2 1 1 3 2 2 1 3 2 2 2 3 1 3 1 2	1129
2 2 3 2 1 2 2 2 3 2 1 2 1 1 2 3 2 2 3 1 1 3 1 3	1130
3 2 2 2 3 1 1 1 2 2 1 3 2 3 2 3 1 3 1 1 1 2 1 2	1131
1 1 2 3 2 2 3 1 3 1 2 2 3 1 2 1 1 2 3 2 2 3 1 1	1132
2 1 3 2 1 3 2 1 3 2 1 2 2 3 2 2 3 2 1 1 2 1 1 3	1133
3 2 2 3 2 1 1 2 2 2 3 1 3 2 3 2 2 1 3 2 2 1 2 2	1134
2 3 1 1 2 1 2 3 1 2 1 3 2 2 1 3 2 1 1 2 2 3 2 3	1135
2 3 1 2 1 3 2 1 2 3 2 2 2 3 2 3 1 2 2 1 1 1 3 1	1136

Tabla IA: Secuencias numéricas que corresponden a patrones de bases de nucleótidos de un conjunto de oligonucleótidos

Patrón numérico	Identificador de secuencia
3 1 2 3 2 1 2 1 1 1 3 1 3 2 1 2 3 2 2 1 2 1 1 3	1137
1 3 2 3 1 3 1 2 2 2 1 3 1 1 3 1 2 3 2 2 1 2 2 1	1138
1 2 3 1 3 1 1 2 2 2 3 2 2 1 1 1 3 1 3 1 1 1 3 2	1139
1 1 1 3 1 1 2 2 1 3 2 1 2 3 1 2 1 3 1 2 3 1 3 1	1140
2 1 3 1 3 2 2 3 2 1 2 1 3 2 2 2 1 2 1 3 2 2 3 1	1141
3 2 1 3 1 1 2 3 1 2 2 3 2 2 2 1 3 1 1 3 1 2 2 2	1142
3 2 2 2 1 2 3 2 2 2 3 1 3 1 1 3 1 3 2 2 1 2 2 2	1143
2 1 3 1 1 3 2 2 2 3 1 1 1 3 2 2 1 2 2 3 1 2 2 3	1144
3 1 2 3 1 1 3 1 3 2 1 2 2 2 3 2 2 1 2 1 2 3 2 1	1145
3 1 2 3 1 1 2 1 2 1 3 2 1 1 3 2 1 2 2 3 1 3 2 1	1146
2 1 3 2 3 1 2 3 1 1 1 2 2 2 3 1 3 1 2 1 3 1 2 1	1147
3 1 1 1 3 1 1 1 2 2 3 1 1 3 1 3 2 2 2 3 1 2 1 2	1148
1 2 2 2 3 1 3 2 1 2 2 2 3 2 3 2 1 2 2 3 1 1 2 3	1149
1 2 3 1 3 2 2 3 1 1 1 2 2 2 3 1 1 3 2 1 2 2 3 2	1150
2 2 1 1 2 1 3 2 3 1 3 1 3 1 3 2 1 2 1 2 3 2 1 1	1151
1 2 2 1 1 3 1 3 1 3 2 3 1 3 2 1 1 1 2 3 2 1 1 1	1152
1 1 3 1 1 2 1 3 1 2 3 1 3 1 2 2 1 3 1 1 1 2 1 3	1153
1 3 2 2 2 1 1 1 3 1 3 2 2 1 3 1 1 2 2 3 1 1 1 3	1154
3 2 1 1 3 1 2 2 2 3 2 2 3 1 1 2 1 1 1 3 1 1 3 1	1155
1 3 1 3 1 1 1 3 1 1 3 2 2 1 1 1 3 2 3 1 2 1 2 2	1156
2 1 1 2 1 3 1 3 1 1 3 1 3 1 2 3 2 1 2 3 1 1 2 1	1157
2 2 1 2 2 1 3 2 3 1 2 1 1 3 2 3 1 1 3 2 2 2 1 3	1158
1 2 1 1 2 3 2 1 1 1 3 1 2 3 1 3 2 2 2 1 2 3 1 3	1159
2 2 3 1 2 2 2 3 1 3 1 3 2 2 3 1 2 1 1 3 1 2 2 2	1160
1 2 3 1 2 2 1 2 2 3 2 3 2 3 2 1 3 1 1 2 2 1 3 1	1161
2 1 2 1 1 1 3 1 2 1 2 1 3 2 1 3 1 2 3 1 2 3 2 3	1162
2 2 2 1 3 2 2 3 1 3 1 2 3 1 1 3 2 2 1 2 2 1 3 1	1163
1 2 2 3 1 1 2 2 3 1 2 1 2 1 3 2 3 2 1 1 1 3 2 3	1164
3 1 1 3 1 1 1 3 1 2 2 1 2 2 3 2 1 2 2 3 1 3 2 2	1165
1 2 2 3 1 3 2 3 2 1 3 2 3 1 2 2 2 1 3 1 1 1 2 1	1166
1 1 2 1 1 1 3 2 3 2 2 2 1 1 3 1 3 2 1 3 1 3 2 1	1167
3 2 1 3 1 3 1 2 1 1 2 2 3 1 2 3 2 3 2 1 1 2 2 2	1168

En la tabla IA, cada uno de los números de 1 a 3 (identificadores numéricos) representa una base de nucleótido y el patrón de números de 1 a 3 de las secuencias en la lista anterior corresponde al patrón de bases de nucleótido presente en los oligonucleótidos de la tabla I, oligonucleótidos que se ha encontrado que no presentan hibridación cruzada, tal como se describe adicionalmente en los ejemplos detallados. Cada base de nucleótido se selecciona del grupo de bases de nucleótido que consiste en A, C, G y T/U. Una forma de realización particularmente preferida de la invención, en la que se asigna una base específica a cada identificador numérico, se muestra en la tabla I, a continuación.

- 5 En un aspecto amplio, la invención es una composición que comprende moléculas para su utilización como etiquetas o complementos de etiqueta en la que cada molécula comprende un oligonucleótido seleccionado de un conjunto de oligonucleótidos basándose en un grupo de secuencias tal como se especifica mediante identificadores numéricos expuestos en la tabla IA. En las secuencias, cada uno de 1 a 3 es una base de nucleótido seleccionada para ser diferente de los otros de 1 a 3 con la condición de que hasta tres bases de nucleótido de cada secuencia pueden sustituirse por cualquier base de nucleótido siempre que:

para cualquier par de secuencias del conjunto:

$M1 \leq 16$, $M2 \leq 13$, $M3 \leq 20$, $M4 \leq 16$, y $M5 \leq 19$, en los que:

- 20 $M1$ es el número máximo de apareamientos para cualquier alineación en la que no hay indeles internos;

$M2$ es la longitud máxima de un bloque de apareamientos para cualquier alineación;

M3 es el número máximo de apareamientos para cualquier alineación que presenta una puntuación máxima;

5 M4 es la suma máxima de las longitudes de los dos bloques más largos de apareamientos para cualquier alineación de puntuación máxima; y

M5 es la suma máxima de las longitudes de todos los bloques de apareamientos que presentan una longitud de al menos 3, para cualquier alineación de puntuación máxima;

10 en los que:

la puntuación de una alineación se determina según la ecuación $(A \times m) - (B \times mm) - (C \times (og + eg)) - (D \times eg)$, en la que:

15 para cada uno de (i) a (iv):

(i) $m = 6$, $mm = 6$, $og = 0$ y $eg = 6$,

(ii) $m = 6$, $mm = 6$, $og = 5$ y $eg = 1$,

20 (iii) $m = 6$, $mm = 2$, $og = 5$ y $eg = 1$, y

(iv) $m = 6$, $mm = 6$, $og = 6$ y $eg = 0$,

A es el número total de pares apareados de bases en la alineación;

B es el número total de pares apareados de manera errónea internos en la alineación;

C es el número total de huecos internos en la alineación; y

25 D es el número total de indeles internos en la alineación menos el número total de huecos internos en la alineación; y

en la que la puntuación máxima se determina de manera separada para cada uno de (i), (ii), (iii) y (iv).

30 En la sección que describe formas de realización detalladas se facilita una explicación de los significados de los parámetros expuestos anteriormente.

En otro aspecto amplio, la invención es una composición que contiene moléculas para su utilización como etiquetas o complementos de etiqueta en la que cada molécula comprende un oligonucleótido seleccionado de un conjunto de oligonucleótidos basándose en un grupo de secuencias tal como se expone en la tabla IA en el que cada uno de 1 a 3 es una base de nucleótido seleccionada para ser diferente de los otros de 1 a 3 con la condición de que hasta tres bases de nucleótido de cada secuencia pueden sustituirse por cualquier base de nucleótido siempre que:

para cualquier par de secuencias del conjunto:

40 $M1 \leq 19$, $M2 \leq 17$, $M3 \leq 21$, $M4 \leq 18$, y $M5 \leq 20$, en los que:

M1 es el número máximo de apareamientos para cualquier alineación en la que no hay indeles internos;

45 M2 es la longitud máxima de un bloque de apareamientos para cualquier alineación;

M3 es el número máximo de apareamientos para cualquier alineación que presenta una puntuación máxima;

50 M4 es la suma máxima de las longitudes de los dos bloques más largos de apareamientos para cualquier alineación de puntuación máxima; y

M5 es la suma máxima de las longitudes de todos los bloques de apareamientos que presentan una longitud de al menos 3, para cualquier alineación de puntuación máxima;

55 en los que

la puntuación de una alineación se determina según la ecuación $(A \times m) - (B \times mm) - (C \times (og + eg)) - (D \times eg)$, en la que:

60 para cada uno de (i) a (iv):

(i) $m = 6$, $mm = 6$, $og = 0$ y $eg = 6$,

(ii) $m = 6$, $mm = 6$, $og = 5$ y $eg = 1$,

65 (iii) $m = 6$, $mm = 2$, $og = 5$ y $eg = 1$, y

(iv) $m = 6$, $mm = 6$, $og = 6$ y $eg = 0$,

A es el número total de pares apareados de bases en la alineación;

B es el número total de pares apareados de manera errónea internos en la alineación;

5 C es el número total de huecos internos en la alineación; y

D es el número total de indeles internos en la alineación menos el número total de huecos internos en las alineaciones; y

10 en la que la puntuación máxima se determina por separado para cada uno de (i), (ii), (iii) y (iv).

En otro aspecto amplio, la invención es una composición que comprende moléculas para su utilización como etiquetas o complemento de etiqueta en la que cada molécula comprende un oligonucleótido seleccionado de un conjunto de oligonucleótidos basándose en un grupo de secuencias expuestas en la tabla IA en el que cada uno de 15 1 a 3 es una base de nucleótido seleccionada para ser diferente de los otros de 1 a 3 con la condición de que hasta tres bases de nucleótido de cada secuencia pueden sustituirse por cualquier base de nucleótido siempre que:

para cualquier par de secuencias del conjunto:

20 $M1 \leq 19$, $M2 \leq 17$, $M3 \leq 21$, $M4 \leq 18$, y $M5 \leq 20$, en los que:

M1 es el número máximo de apareamientos para cualquier alineación en la que no hay indeles internos;

M2 es la longitud máxima de un bloque de apareamientos para cualquier alineación;

25 M3 es el número máximo de apareamientos para cualquier alineación que presenta una puntuación máxima;

M4 es la suma máxima de las longitudes de los dos bloques más largos de apareamientos para cualquier alineación de puntuación máxima; y

30 M5 es la suma máxima de las longitudes de todos los bloques de apareamientos que presentan una longitud de al menos 3, para cualquier alineación de puntuación máxima, en los que:

la puntuación de una alineación se determina según la ecuación $3A - B - 3C - D$, en la que:

35 A es el número total de pares apareados de bases en la alineación;

B es el número total de pares apareados de manera errónea internos en la alineación;

40 C es el número total de huecos internos en la alineación; y

D es el número total de indeles internos en la alineación menos el número total de huecos internos en la alineación.

45 En aspectos preferidos, la invención proporciona una composición en la que, para el grupo de secuencias de 24 meros en las que 1 = A, 2 = T y 3 = G, en un conjunto definido de condiciones en las que el grado máximo de hibridación entre una secuencia y cualquier complemento de una secuencia diferente del grupo de secuencias de 24 meros no supera el 30% del grado de hibridación entre dicha secuencia y su complemento, para todos de dichos oligonucleótidos de la composición, el grado máximo de hibridación entre un oligonucleótido y un complemento de cualquier otro oligonucleótido de la composición no supera el 50% del grado de hibridación del oligonucleótido y su 50 complemento.

Más preferentemente, el grado máximo de hibridación entre una secuencia y cualquier complemento de una secuencia diferente no supera el 30% del grado de hibridación entre dicha secuencia y su complemento, el grado de hibridación entre cada secuencia y su complemento varía en un factor de entre 1 y hasta 10, más preferentemente 55 entre 1 y hasta 9, más preferentemente entre 1 y hasta 8, más preferentemente entre 1 y hasta 7, más preferentemente entre 1 y hasta 6, y más preferentemente entre 1 y hasta 5.

También se prefiere que el grado máximo de hibridación entre una secuencia y cualquier complemento de una secuencia diferente no supere el 25%, más preferentemente no supere el 20%, más preferentemente no supere el 60 15%, más preferentemente no supere el 10%, más preferentemente no supere el 5%.

Incluso más preferentemente, el conjunto definido al que se hizo referencia anteriormente de condiciones da como resultado un nivel de hibridación que es el mismo que el nivel de hibridación obtenido cuando las condiciones de hibridación incluyen 0,2 M NaCl, 0,1 M Tris, Triton X-100 al 0,08%, pH 8,0 a 37°C.

65 En la composición, el conjunto definido de condiciones puede incluir que el grupo de secuencias de 24 meros estén

unidas covalentemente a perlas.

En un aspecto preferido particular, para el grupo de 24 meros el grado máximo de hibridación entre una secuencia y cualquier complemento de una secuencia diferente no supera el 15% del grado de hibridación entre dicha secuencia y su complemento y el grado de hibridación entre cada secuencia y su complemento varía en un factor de entre 1 y hasta 9, y para todos los oligonucleótidos del conjunto, el grado máximo de hibridación entre un oligonucleótido y un complemento de cualquier otro oligonucleótido del conjunto no supera el 20% del grado de hibridación del oligonucleótido y su complemento.

Es posible que cada 1 sea uno de A, T/U, G y C; cada 2 sea uno de A, T/U, G y C; y cada 3 sea uno de A, T/U, G y C; y cada uno de 1, 2 y 3 se selecciona para ser diferente de todos los demás de 1, 2 y 3. Más preferentemente, 1 es A o T/U, 2 es A o T/U y 3 es G o C. Incluso más preferentemente, 1 es A, 2 es T/U, y 3 es G.

En determinada composición preferida, cada uno de los oligonucleótidos presenta desde veintidós hasta veintiséis bases de longitud, o desde veintitrés hasta veinticinco, y preferentemente, cada oligonucleótido presenta la misma longitud que todos los demás de dichos oligonucleótidos.

En una forma de realización particularmente preferida, cada oligonucleótido presenta veinticuatro bases de longitud.

Se prefiere que ningún oligonucleótido contenga más de cuatro bases contiguas que sean idénticas entre sí.

También se prefiere que el número de G en cada oligonucleótido no supere $L/4$ en el que L es el número de bases en dicha secuencia.

Por motivos descritos a continuación, se prefiere que el número de G en cada uno de dichos oligonucleótidos no varíe del número promedio de G en todos los oligonucleótidos en más de uno. Incluso más preferentemente, el número de G en cada uno de dichos oligonucleótidos es el mismo que en todos los demás de dichos oligonucleótidos. En la realización dada a conocer a continuación en la que se sometieron a prueba oligonucleótidos, la secuencia de cada uno presentaba veinticuatro bases de longitud y cada oligonucleótido contenía 6 G.

También se prefiere que, para cada nucleótido, haya como máximo seis bases distintas de G entre cada par de pares vecinos de G.

Además, se prefiere que, en el extremo 5' de cada oligonucleótido al menos una de la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta y séptima bases de la secuencia del oligonucleótido sea una G. De manera similar, se prefiere que en el extremo 3' de cada oligonucleótido al menos una de la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta y séptima bases de la secuencia del oligonucleótido sea una G.

Es posible disponer de composiciones de secuencias que incluyen ciento sesenta de dichas moléculas, o que incluyen ciento setenta de dichas moléculas, o que incluyen ciento ochenta de dichas moléculas, o que incluyen ciento noventa de dichas moléculas, o que incluyen doscientas de dichas moléculas, o que incluyen doscientas veinte de dichas moléculas, o que incluyen doscientas cuarenta de dichas moléculas, o que incluyen doscientas sesenta de dichas moléculas, o que incluyen doscientas ochenta de dichas moléculas, o que incluyen trescientas de dichas moléculas, o que incluyen cuatrocientas de dichas moléculas, o que incluyen quinientas de dichas moléculas, o que incluyen seiscientas de dichas moléculas, o que incluyen setecientas de dichas moléculas, o que incluyen ochocientas de dichas moléculas, o que incluyen novecientas de dichas moléculas, o que incluyen mil de dichas moléculas.

Es posible, en determinadas aplicaciones, que cada molécula esté unida a un soporte de fase sólida de modo que pueda distinguirse de una mezcla que contiene otras de las moléculas mediante hibridación con su complemento. Una molécula de este tipo puede unirse a una ubicación definida en un soporte de fase sólida de tal manera que la ubicación definida para cada molécula es diferente de la ubicación definida para otras diferentes de las moléculas.

En determinadas formas de realización, cada soporte de fase sólida es una micropartícula y cada una de dichas moléculas se une covalentemente a una micropartícula diferente de cada una de dichas otras moléculas diferentes.

En otro aspecto amplio, la invención es una composición que comprende un conjunto de 150 moléculas para su utilización como etiquetas o complementos de etiqueta en la que cada molécula incluye un oligonucleótido que presenta una secuencia de al menos dieciséis bases de nucleótido en la que para cualquier par de secuencias del conjunto:

$M1 \leq 19/24 \times L1$, $M2 \leq 17/24 \times L1$, $M3 \leq 21/24 \times L1$, $M4 \leq 18/24 \times L1$, $M5 \leq 20/24 \times L1$, en los que L1 es la longitud de la secuencia más corta del par, en los que:

M1 es el número máximo de apareamientos para cualquier alineación del par de secuencias en el que no hay índices internos;

M2 es la longitud máxima de un bloque de apareamientos para cualquier alineación del par de secuencias;

5 M3 es el número máximo de apareamientos para cualquier alineación del par de secuencias que presenta una puntuación máxima;

M4 es la suma máxima de las longitudes de los dos bloques más largos de apareamientos para cualquier alineación del par de secuencias de puntuación máxima; y

10 M5 es la suma máxima de las longitudes de todos los bloques de apareamientos que presentan una longitud de al menos 3, para cualquier alineación del par de secuencias de puntuación máxima, en los que:

la puntuación de una alineación se determina según la ecuación $(A \times m) - (B \times mm) - (C \times (og + eg)) - (D \times eg)$, en la que:

15 para cada uno de (i) a (iv):

(i) $m = 6$, $mm = 6$, $og = 0$ y $eg = 6$,

(ii) $m = 6$, $mm = 6$, $og = 5$ y $eg = 1$,

20 (iii) $m = 6$, $mm = 2$, $og = 5$ y $eg = 1$, y

(iv) $m = 6$, $mm = 6$, $og = 6$ y $eg = 0$,

A es el número total de pares apareados de bases en la alineación;

25 B es el número total de pares apareados de manera errónea internos en la alineación;

C es el número total de huecos internos en la alineación; y

30 D es el número total de indeles internos en la alineación menos el número total de huecos internos en la alineación; y

en las que la puntuación máxima se determina por separado para cada uno de (i), (ii), (iii) y (iv).

35 En aún otro aspecto amplio, la invención es una composición que incluye un conjunto de 150 moléculas para su utilización como etiquetas o complementos de etiqueta en la que cada molécula presenta un oligonucleótido que presenta una secuencia de al menos dieciséis bases de nucleótido en la que para cualquier par de secuencias del conjunto:

40 $M1 \leq 19$, $M2 \leq 17$, $M3 \leq 21$, $M4 \leq 18$, y $M5 \leq 20$, en los que:

M1 es el número máximo de apareamientos para cualquier alineación del par de secuencias en la que no hay indeles internos;

45 M2 es la longitud máxima de un bloque de apareamientos para cualquier alineación del par de secuencias;

M3 es el número máximo de apareamientos para cualquier alineación del par de secuencias que presenta una puntuación máxima;

50 M4 es la suma máxima de las longitudes de los dos bloques más largos de apareamientos para cualquier alineación del par de secuencias de puntuación máxima; y

M5 es la suma máxima de las longitudes de todos los bloques de apareamientos que presentan una longitud de al menos 3, para cualquier alineación del par de secuencias de puntuación máxima, en los que:

55 la puntuación de dicha alineación se determina según la ecuación $3A - B - 3C - D$, en la que:

A es el número total de pares apareados de bases en la alineación;

B es el número total de pares apareados de manera errónea internos en la alineación;

60 C es el número total de huecos internos en la alineación; y

D es el número total de indeles internos en la alineación menos el número total de huecos internos en la alineación.

65 En determinadas formas de realización de la invención, cada secuencia presenta entre dieciocho y treinta bases de longitud, o entre veinte y veintiocho bases de longitud, o entre veintiuna y veintisiete bases de longitud, o entre

veintidós y veintiséis bases de longitud.

Con frecuencia, cada secuencia presenta la misma longitud que cada una de las otras de dichas secuencias. En realizaciones particulares dadas a conocer en la presente memoria, cada secuencia presenta veinticuatro bases de longitud.

De nuevo, ninguna secuencia contiene más de cuatro bases contiguas que son idénticas entre sí, etc., tal como se describió anteriormente.

La composición es de tal manera que, en un conjunto definido de condiciones, el grado máximo de hibridación entre un oligonucleótido y cualquier complemento de un oligonucleótido diferente de la composición no supere aproximadamente el 30% del grado de hibridación entre dicho oligonucleótido y su complemento, más preferentemente el 20%, más preferentemente el 15%, más preferentemente el 10%, más preferentemente el 6%.

El conjunto de condiciones da como resultado un nivel de hibridación que es el mismo que el nivel de hibridación obtenido cuando las condiciones de hibridación incluyen 0,2 M NaCl, 0,1 M Tris, Triton X-100 al 0,08%, pH 8,0 a 37°C, y preferentemente los oligonucleótidos están unidos covalentemente a micropartículas. Evidentemente, es posible que esas condiciones específicas se utilicen para determinar el nivel de hibridación.

También se prefiere que en tal conjunto definido de condiciones, el grado de hibridación entre cada oligonucleótido y su complemento varíe en un factor de entre 1 y hasta 8, más preferentemente hasta 7, más preferentemente hasta 6, más preferentemente hasta 5. En una realización particular dada a conocer, la varianza observada en el grado de hibridación era un factor de tan sólo 5,3, es decir, el grado de hibridación entre cada oligonucleótido y su complemento varió en un factor de entre 1 y 5,6.

En determinadas formas de realización preferidas, en el conjunto definido de condiciones, el grado máximo de hibridación entre uno de dichos oligonucleótidos y cualquier complemento de un oligonucleótido diferente de la composición no supera aproximadamente el 15%, más preferentemente el 10%, más preferentemente el 6%.

En una forma de realización preferida, el conjunto de condiciones da como resultado un nivel de hibridación que es el mismo que el nivel de hibridación obtenido cuando las condiciones de hibridación incluyen 0,2 M NaCl, 0,1 M Tris, Triton X-100 al 0,08%, pH 8,0 a 37°C, y los oligonucleótidos están covalentemente unidos a micropartículas.

Además, en el conjunto definido de condiciones, se prefiere que el grado de hibridación entre cada oligonucleótido y su complemento varíe en un factor de entre 1 y hasta 8, más preferentemente hasta 7, más preferentemente hasta 6, más preferentemente hasta 5.

Cualquier composición de la invención puede incluir ciento sesenta de las moléculas de oligonucleótido, o ciento setenta de las moléculas de oligonucleótido, o ciento ochenta de las moléculas de oligonucleótido, o ciento noventa de las moléculas de oligonucleótido, o doscientas de las moléculas de oligonucleótido, o doscientas veinte de las moléculas de oligonucleótido, o doscientas cuarenta de las moléculas de oligonucleótido, o doscientas sesenta de las moléculas de oligonucleótido, o doscientas ochenta de las moléculas de oligonucleótido, o trescientas de las moléculas de oligonucleótido, o cuatrocientas de las moléculas de oligonucleótido, o quinientas de las moléculas de oligonucleótido, o seiscientas de las moléculas de oligonucleótido, o setecientas de las moléculas de oligonucleótido, u ochocientas de las moléculas de oligonucleótido, o novecientas de las moléculas de oligonucleótido, o mil o más de las moléculas de oligonucleótido.

Una composición de la invención puede ser una familia de etiquetas, o puede ser una familia de complementos de etiqueta.

Una molécula de oligonucleótido que pertenece a una familia de moléculas de la invención puede presentar incorporados en la misma uno o más análogos de bases de nucleótido, siendo preferibles aquellos que se someten a un apareamiento de bases de Watson-Crick normal.

La invención incluye kits para clasificar e identificar polinucleótidos. Un kit de este tipo puede incluir uno o más soportes de fase sólida presentando cada uno una o más regiones espacialmente diferenciadas, presentando cada una de tales regiones una población uniforme de complementos de etiqueta sustancialmente idénticos unidos covalentemente. Los complementos de etiqueta están constituidos por un conjunto de oligonucleótidos de la invención.

El uno o más soportes de fase sólida pueden ser un sustrato plano en el que la una o más regiones espacialmente diferenciadas es una pluralidad de regiones espacialmente direccionables.

Los complementos de etiqueta también pueden acoplarse a micropartículas. Las micropartículas presentan preferentemente cada una un diámetro en el intervalo de desde 5 hasta 40 μm .

Un kit de este tipo incluye preferentemente micropartículas que son espectrofotométricamente únicas, y por tanto pueden distinguirse entre sí según técnicas de laboratorio convencionales. Evidentemente, para que tales kits funcionen, cada tipo de micropartícula presentará generalmente sólo un complemento de etiqueta asociado con la misma, y habitualmente habrá un complemento de etiqueta de oligonucleótido diferente asociado con (unido a) cada tipo de micropartícula.

La invención incluye procedimientos de utilización de familias de oligonucleótidos de la invención.

Uno de tales procedimientos es de análisis de una muestra biológica que contiene una secuencia biológica para determinar la presencia de una mutación o polimorfismo en un locus del ácido nucleico. El procedimiento incluye:

(A) amplificar la molécula de ácido nucleico en presencia de un primer cebador que presenta una secuencia en 5' que presenta la secuencia de una etiqueta complementaria a la secuencia de un complemento de etiqueta que pertenece a una familia de complementos de etiqueta de la invención para formar una molécula amplificada con un extremo 5' con una secuencia complementaria a la secuencia de la etiqueta;

(B) extender la molécula amplificada en presencia de una polimerasa y un segundo cebador que presenta un extremo 5' complementario al extremo 3' de la secuencia amplificada, extendiéndose el extremo 3' del segundo cebador hasta inmediatamente adyacente a dicho locus, en presencia de una pluralidad de derivados de nucleósido trifosfato cada uno de los cuales: (i) puede incorporarse durante la transcripción mediante la polimerasa en el extremo 3' de una cadena de nucleótidos en crecimiento; (ii) provoca la terminación de la polimerización; y (iii) puede detectarse de manera diferencial, entre sí, en el que hay uno de dichos derivados complementario a cada posible nucleótido presente en dicho locus de la secuencia amplificada;

(C) hibridar específicamente el segundo cebador con un complemento de etiqueta que presenta la secuencia de complemento de etiqueta de (A); y

(D) detectar el derivado de nucleótido incorporado en el segundo cebador en (B) para identificar la base situada en el locus del ácido nucleico.

En otro procedimiento de la invención, se analiza una muestra biológica que contiene una pluralidad de moléculas de ácido nucleico para determinar la presencia de una mutación o polimorfismo en un locus de cada molécula de ácido nucleico, para cada molécula de ácido nucleico. Este procedimiento incluye las etapas siguientes:

(A) amplificar la molécula de ácido nucleico en presencia de un primer cebador que presenta una secuencia en 5' que presenta la secuencia de una etiqueta complementaria a la secuencia de un complemento de etiqueta que pertenece a una familia de complementos de etiqueta de la invención para formar una molécula amplificada con un extremo 5' con una secuencia complementaria a la secuencia de la etiqueta;

(B) extender la molécula amplificada en presencia de una polimerasa y un segundo cebador que presenta un extremo 5' complementario al extremo 3' de la secuencia amplificada, extendiéndose el extremo 3' del segundo cebador hasta inmediatamente adyacente a dicho locus, en presencia de una pluralidad de derivados de nucleósido trifosfato cada uno de los cuales: (i) puede incorporarse durante la transcripción mediante la polimerasa en el extremo 3' de una cadena de nucleótidos en crecimiento; (ii) provoca la terminación de la polimerización; y (iii) puede detectarse de manera diferencial, entre sí, en el que hay uno de dichos derivados complementario a cada posible nucleótido presente en dicho locus de la molécula amplificada;

(C) hibridar específicamente el segundo cebador con un complemento de etiqueta que presenta la secuencia de complemento de etiqueta de (A); y

(D) detectar el derivado de nucleótido incorporado en el segundo cebador en (B) para identificar la base situada en el locus del ácido nucleico;

en el que cada etiqueta de (A) es única para cada molécula de ácido nucleico y las etapas (A) y (B) se llevan a cabo con dichas moléculas nucleicas una en presencia de otra.

Otro procedimiento incluye analizar una muestra biológica que contiene una pluralidad de moléculas de ácido nucleico complementarias bicatenarias para determinar la presencia de una mutación o polimorfismo en un locus de cada molécula de ácido nucleico, para cada molécula de ácido nucleico. El procedimiento incluye las etapas de:

(A) amplificar la molécula bicatenaria en presencia de un par de primeros cebadores, presentando cada cebador una secuencia en 5' idéntica que presenta la secuencia de una etiqueta complementaria a la secuencia de un complemento de etiqueta que pertenece a una familia de complementos de etiqueta de la invención para formar moléculas amplificadas con extremos 5' con una secuencia complementaria a la secuencia de la etiqueta;

(B) extender las moléculas amplificadas en presencia de una polimerasa y un par de segundos cebadores

presentando cada segundo cebador un extremo 5' complementario al extremo 3' de la secuencia amplificada, extendiéndose el extremo 3' de cada uno de dichos segundos cebadores hasta inmediatamente adyacente a dicho locus, en presencia de una pluralidad de derivados de nucleósido trifosfato cada uno de los cuales: (i) puede incorporarse durante la transcripción mediante la polimerasa en el extremo 3' de una cadena de nucleótidos en crecimiento; (ii) provoca la terminación de la polimerización; y (iii) puede detectarse de manera diferencial, entre sí;

(C) hibridar específicamente cada uno de los segundos cebadores con un complemento de etiqueta que presenta la secuencia de complemento de etiqueta de (A); y

(D) detectar el derivado de nucleótido incorporado en los segundos cebadores en (B) para identificar la base situada en dicho locus;

en el que la secuencia de cada etiqueta de (A) es única para cada molécula de ácido nucleico y las etapas (A) y (B) se llevan a cabo con dichas moléculas nucleicas una en presencia de otra.

En aún otro aspecto, la invención es un procedimiento de análisis de una muestra biológica que contiene una pluralidad de moléculas de ácido nucleico para determinar la presencia de una mutación o polimorfismo en un locus de cada molécula de ácido nucleico, para cada molécula de ácido nucleico, incluyendo el procedimiento las etapas de:

(a) hibridar la molécula y un cebador, presentando el cebador una secuencia en 5' que presenta la secuencia de una etiqueta complementaria a la secuencia de un complemento de etiqueta que pertenece a una familia de complementos de etiqueta de la invención y un extremo 3' que se extiende hasta inmediatamente adyacente al locus;

(b) extender enzimáticamente el extremo 3' del cebador en presencia de una pluralidad de derivados de nucleósido trifosfato cada uno de los cuales: (i) puede incorporarse enzimáticamente en el extremo 3' de una cadena de nucleótidos en crecimiento; (ii) provoca la terminación de dicha extensión; y (iii) puede detectarse de manera diferencial, entre sí, en el que hay uno de dichos derivados complementario a cada posible nucleótido presente en dicho locus;

(c) hibridar específicamente el cebador extendido formado en la etapa (b) con un complemento de etiqueta que presenta la secuencia de complemento de etiqueta de (a); y

(d) detectar el derivado de nucleótido incorporado en el cebador en la etapa (b) para identificar la base situada en el locus de la molécula de ácido nucleico;

en el que cada etiqueta de (a) es única para cada molécula de ácido nucleico y las etapas (a) y (b) se llevan a cabo con dichas moléculas nucleicas una en presencia de otra.

El derivado puede ser un didesoxi-nucleósido trifosfato.

Cada complemento respectivo puede unirse como una población uniforme de complementos sustancialmente idénticos en regiones espacialmente diferenciadas en uno o más soportes de fase sólida.

Cada complemento de etiqueta puede incluir un marcador, siendo cada uno de tales marcadores diferente para complementos respectivos, y la etapa (d) puede incluir detectar la presencia de los marcadores diferentes para complejos de hibridación respectivos de etiquetas y complementos de etiqueta unidos.

Otro aspecto de la invención incluye un procedimiento de determinación de la presencia de una diana que se sospecha que está contenida en una mezcla. El procedimiento incluye las etapas de:

(i) marcar la diana con un primer marcador;

(ii) proporcionar un primer resto de detección que puede unirse específicamente a la diana y que incluye una primera etiqueta;

(iii) exponer una muestra de la mezcla al resto de detección en condiciones adecuadas para permitir (o provocar) dicha unión específica de la molécula y la diana;

(iv) proporcionar una familia de complementos de etiqueta de la invención en la que la familia contiene un primer complemento de etiqueta que presenta una secuencia complementaria a la de la primera etiqueta;

(v) exponer la muestra a la familia de complementos de etiqueta en condiciones adecuadas para permitir (o provocar) la hibridación específica de la primera etiqueta y su complemento de etiqueta;

(vi) determinar si un dicho primer resto de detección hibridado a un primer dicho complemento de etiqueta está unido a una dicha diana marcada para determinar la presencia o ausencia de dicha diana en la mezcla.

5 Preferentemente, el primer complemento de etiqueta está unido a un soporte sólido en una ubicación específica del soporte y la etapa (vi) incluye detectar la presencia del primer marcador en dicha ubicación específica.

Además, el primer complemento de etiqueta puede incluir un segundo marcador y la etapa (vi) incluye detectar la presencia de los marcadores primero y segundo en un complejo hibridado del resto y el primer complemento de
10 etiqueta.

Además, la diana puede seleccionarse de entre el grupo constituido por moléculas orgánicas, antígenos, proteínas, polipéptidos, anticuerpos y ácidos nucleicos. La diana puede ser un antígeno y la primera molécula puede ser un anticuerpo específico para ese antígeno.

15 El antígeno es habitualmente un polipéptido o una proteína y la etapa de marcaje puede incluir la conjugación de moléculas fluorescentes, digoxigenina, biotilación y similares.

La diana puede ser un ácido nucleico y la etapa de marcaje puede incluir la incorporación de moléculas fluorescentes, nucleótido radiomarcado, digoxigenina, biotilación y similares.

20

Descripción detallada de la invención

Figuras

25

Se hace referencia a las figuras adjuntas, en las que

La figura 1 ilustra generalmente las etapas seguidas para obtener una familia de secuencias de la presente invención;

30

la figura 2 muestra la intensidad de la señal (MFI) para cada secuencia de apareamiento perfecto (secuencias de sonda indicadas en la tabla I) y su complemento (diana, a 50 fmol) obtenido tal como se describe en el ejemplo 1;

la figura 3 es una representación tridimensional que muestra hibridación cruzada observada para las secuencias de la figura 2 tal como se describe en el ejemplo 1. Los resultados mostrados en la figura 2 se reproducen a lo largo de la diagonal del dibujo; y

35

la figura 4 es ilustrativa de los resultados obtenidos para una diana individual (SEC ID nº:90, nº de diana 90) cuando se expone a las 100 sondas del ejemplo 1. Se representa gráficamente la MFI para cada perla.

40

Formas de realización detalladas

La invención proporciona un procedimiento para clasificar mezclas complejas de moléculas mediante la utilización de familias de etiquetas de secuencia de oligonucleótido. Las familias de etiquetas de secuencia de oligonucleótido se diseñan de modo que proporcionen una hibridación cruzada mínima durante el proceso de clasificación. Por tanto, cualquier secuencia dentro de una familia de secuencias no presentará hibridación cruzada significativamente con ninguna otra secuencia derivada de esa familia en condiciones de hibridación apropiadas conocidas por los expertos en la materia. La invención es particularmente útil en el procesamiento altamente paralelo de analitos.

45

50 Familias de etiquetas de secuencia de oligonucleótido

La presente invención incluye una familia de polinucleótidos de 24 meros que han demostrado que presentan hibridación cruzada mínima entre sí. Esta familia de polinucleótidos es, por tanto, útil como familia de etiquetas, y sus complementos como complementos de etiqueta.

55

Con el fin de considerarse para su inclusión en la familia, una secuencia debía satisfacer un determinado número de reglas referentes a su composición. Por ejemplo, estaban prohibidas las regiones de repetición que presentan posibles problemas de hibridación tales como cuatro o más de una base similar (por ejemplo, AAAA o TTTT) o pares de G. Otra regla es que cada secuencia contiene exactamente seis G y ninguna C, con el fin de presentar secuencias que son más o menos isotérmicas. También se requiere para que se incluya una molécula de 24 meros que sea de como mucho seis bases entre cada par vecino de G. Otra manera de expresar esto es que haya como mucho seis bases distintas a G entre dos G cualesquiera consecutivas. Además, se requirió que cada G más próxima al extremo 5' (resp. el extremo 3') de su oligonucleótido (el lado izquierdo (resp. el lado derecho) tal como está escrito en la tabla I) ocupase una de las primeras siete posiciones (contando la posición 5'-terminal (resp. 3'-terminal) como la primera.)

60

65

El proceso utilizado para designar familias de secuencias que no muestran comportamiento de hibridación cruzada se ilustra generalmente en la figura 1). Dependiendo de la aplicación para la que se utilizarán estas familias de secuencias, se diseñan diversas reglas. Un determinado número de reglas pueden especificar limitaciones para la composición de secuencia (tales como las descritas en el párrafo anterior). Las demás reglas se utilizan para evaluar si dos secuencias son demasiado similares. Basándose en estas reglas, un programa informático puede derivar familias de secuencias que muestran un comportamiento de hibridación cruzada mínimo o no lo muestran. El procedimiento exacto utilizado por el programa informático no es crucial puesto que diversos programas informáticos pueden derivar familias similares basándose en estas reglas. Por ejemplo, se describe un programa de este tipo en la solicitud de patente internacional nº PCT/CA 01/00141 publicada como WO 01/59151 el 16 de agosto de 2001. Otros programas pueden utilizar procedimientos diferentes, tales como los resumidos a continuación.

Un primer procedimiento de generación de un número máximo de secuencias de polinucleótido que presentan hibridación cruzada mínima comienza con cualquier número de secuencias sin hibridación cruzada, por ejemplo sólo una secuencia, y aumenta la familia tal como sigue. Se genera un determinado número de secuencias y se compara con las secuencias ya en la familia. Se omiten las secuencias generadas que muestran demasiada similitud con secuencias ya en la familia. Entre las "secuencias candidatas" que quedan, se selecciona una secuencia y se añade a la familia. Las demás secuencias candidatas se comparan entonces con la secuencia seleccionada, y se omiten las que muestran demasiada similitud. Se selecciona una nueva secuencia de las secuencias candidatas restantes, si las hubiera, y se añade a la familia, y así sucesivamente hasta que no quede ninguna secuencia candidata. En esta fase, puede repetirse el proceso (generando un determinado número de secuencias y comparándolas con las secuencias en la familia, etc.) tan a menudo como se desee. La familia obtenida al final de este procedimiento sólo contiene secuencias que presentan hibridación cruzada mínima.

Un segundo procedimiento de generación de un número máximo de secuencias de polinucleótido que presentan hibridación cruzada mínima comienza con una familia de tamaño fijado de secuencias de polinucleótido. Las secuencias de esta familia pueden generarse aleatoriamente o diseñarse mediante algún otro procedimiento. Muchas secuencias en esta familia pueden no ser compatibles entre sí, porque muestran demasiada similitud y no presentan hibridación cruzada mínima. Por tanto, es necesario sustituir algunas secuencias por nuevas, ¡con menos similitud! Una manera de lograr esto consiste en sustituir repetidamente una secuencia de la familia por la mejor secuencia (es decir, la de menor similitud) entre un determinado número de secuencias (por ejemplo, generadas aleatoriamente) que no son parte de la familia. Este proceso puede repetirse hasta que la familia de secuencias muestre una mínima similitud, de ahí presente una hibridación cruzada mínima, o hasta que se haya producido un número establecido de sustituciones. Si, al final del proceso, algunas secuencias no obedecen las reglas de similitud que se han establecido, pueden sacarse de la familia, proporcionando por tanto una familia algo menor que sólo contiene secuencias que presentan hibridación cruzada mínima. Pueden añadirse algunas reglas adicionales a este procedimiento con el fin de hacer que sea más eficaz, tales como reglas para determinar qué secuencia se sustituirá.

Se han utilizado procedimientos de este tipo para obtener las 1168 etiquetas que no presentan hibridación cruzada de la tabla I que son el objeto de esta solicitud de patente.

Una forma de realización de la invención es una composición que comprende moléculas para su utilización como etiquetas o complementos de etiqueta en la que cada molécula comprende un oligonucleótido seleccionado de un conjunto de oligonucleótidos basándose en el grupo de secuencias expuesto en la tabla IA, en el que cada uno de los identificadores numéricos 1 a 3 (véase la tabla) es una base de nucleótido seleccionada para ser diferente de las otras de 1 a 3. Según esta realización, se describen varias familias diferentes de conjuntos específicos de secuencias de oligonucleótido, dependiendo de la asignación de bases realizada a los identificadores numéricos 1 a 3.

Las secuencias contenidas en la tabla I presentan una relación matemática entre sí, descrita tal como sigue.

Supóngase que S y T son dos secuencias de ADN de longitudes s y t, respectivamente. Aunque el término "alineación" de secuencias de nucleótidos se utiliza ampliamente en el campo de la biotecnología, en el contexto de esta invención el término presenta un significado específico ilustrado en este caso. Una alineación de S y T es una matriz $2 \times p$ A (siendo $p \geq s$ y $p \geq t$) de manera que la primera (o segunda) fila de A contiene los caracteres de S (o T respectivamente) en orden, intercalados con espacios p-s (o p-t respectivamente). Se supuso que ninguna columna de la matriz de alineación contenía dos espacios, es decir, que se ignora cualquier alineación en la que una columna contiene dos espacios y no se considera en este caso. Las columnas que contienen la misma base en ambas filas se denominan apareamientos, mientras que las columnas que contienen bases diferentes se denominan apareamientos erróneos. Cada columna de una alineación que contiene un espacio en su primera fila se denomina una inserción y cada columna que contiene un espacio en su segunda fila se denomina una delección, mientras que una columna de la alineación que contiene un espacio en cualquier fila se denomina un indel. Las inserciones y delecciones dentro de una secuencia se presentan mediante el carácter '-'. Un hueco es una secuencia continua de espacios en una de las filas (que ni precede inmediatamente ni va seguido inmediatamente por otro espacio en la misma fila) y la longitud de un hueco es el número de espacios en ese hueco. Un hueco interno es uno en el que su primer espacio está precedido por una base y su último espacio va seguido por una base y un indel interno es un

indel que pertenece a un hueco interno. Finalmente, un bloque es una secuencia continua de apareamientos (que ni precede inmediatamente ni va seguido inmediatamente por otro apareamiento), y la longitud de un bloque es el número de apareamientos en ese bloque. Con el fin de ilustrar estas definiciones, se consideran dos secuencias S = TGATCGTAGCTACGCCGCG (de longitud s = 19; SEC ID nº:1169) y T = CGTACGATTGCAACGT (de longitud t = 16; SEC ID nº:1170). La alineación a modo de ejemplo R₁ de S y T (siendo p = 23) es:

Alineación R₁:

-	-	-	-	T	G	A	T	C	G	T	A	G	C	T	A	C	G	C	C	G	C	G
C	G	T	A	C	G	A	T	-	-	T	-	G	C	A	A	C	G	T	-	-	-	-

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23

Las columnas 1 a 4, 9, 10, 12 y 20 a 23 son indeles, las columnas 6, 7, 8, 11, 13, 14, 16, 17 y 18 son apareamientos, y las columnas 5, 15 y 19 son apareamientos erróneos. Las columnas 9 y 10 forman un hueco de longitud 2, mientras que las columnas 16 a 18 forman un bloque de longitud 3. Las columnas 9, 10 y 12 son indeles internos.

Se asigna una puntuación a la alineación A de dos secuencias asignando pesos a cada uno de los apareamientos, apareamientos erróneos y huecos tal como sigue:

- la recompensa para un apareamiento m,
- la penalización para un apareamiento erróneo mm,
- la penalización para la apertura de un hueco og,
- la penalización para la extensión de un hueco eg.

Una vez que se establecen estos valores, se asigna una puntuación a cada columna de la alineación según las siguientes reglas:

1. asignar 0 a cada columna que precede al primer apareamiento y a cada columna que sigue al último apareamiento.
2. para cada una de las columnas restantes, asignar m si es un apareamiento, -mm si es un apareamiento erróneo, -og-eg si es el primer indel de un hueco, -eg si es un indel pero no el primer indel de un hueco.

La puntuación de la alineación A es la suma de las puntuaciones de sus columnas. Se dice que una alineación es de máxima puntuación si ninguna otra alineación de las dos mismas secuencias presenta una mayor puntuación (con los mismos valores de m, mm, og y eg). Una persona entendida en el campo reconocerá este procedimiento de puntuación de una alineación como la puntuación de una alineación local (en oposición a una global) con penalizaciones por huecos afines (es decir, penalizaciones por huecos que pueden distinguirse entre el primer indel de un hueco y los demás indeles). Se apreciará que el número total de indeles que abren un hueco es el mismo que el número total de huecos y que un indel interno no es una de las que se les asignó un 0 en la regla (1) anterior. También se observará que la regla (1) anterior asigna un 0 para apareamientos erróneos no internos. Un apareamiento erróneo interno es un apareamiento erróneo que está precedido y va seguido (no necesariamente de forma inmediata) por un apareamiento.

Como ilustración, si los valores de m, mm, og y eg se establecen en 3, 1, 2 y 1 respectivamente, la alineación R₁ presenta una puntuación de 19, determinadas tal como se muestra a continuación:

Puntuación de la alineación R₁

-	-	-	-	T	G	A	T	C	G	T	A	G	C	T	A	C	G	C	C	G	C	G
C	G	T	A	C	G	A	T	-	-	T	-	G	C	A	A	C	G	T	-	-	-	-

0 0 0 0 0 3 3 3 -3 -1 3 -3 3 3 -1 3 3 3 0 0 0 0 0

Obsérvese que para dos secuencias dadas S y T, existen numerosas alineaciones. Existen a menudo varias alineaciones de máxima puntuación.

Basándose en estas alineaciones, se definen cinco medidas de similitud de secuencia tal como sigue. Para dos secuencias S y T, y pesos {m, mm, og, eg}:

- M1 es el máximo número de apareamientos a lo largo de todas las alineaciones libres de indeles internos;
- M2 es la máxima longitud de un bloque a lo largo de todas las alineaciones;
- M3 es el máximo número de apareamientos a lo largo de todas las alineaciones de máxima puntuación;
- M4 es la máxima suma de las longitudes de los dos bloques más largos a lo largo de todas las alineaciones de máxima puntuación;
- M5 es la máxima suma de las longitudes todos los bloques de longitud al menos 3, a lo largo de todas las alineaciones de máxima puntuación.

Obsérvese que, por definición, se obtienen las siguientes desigualdades entre estas medidas de similitud: $M4 \leq M3$ y $M5 \leq M3$. Además, con el fin de determinar M2 es suficiente con determinar la máxima longitud de un bloque a lo largo de todas las alineaciones libres de indeles internos. Para dos secuencias dadas, los valores de M3 a M5 pueden variar dependiendo de los valores de los pesos {m, mm, og, eg }, pero no de M1 y M2.

Para los pesos {3, 1, 2, 1}, la alineación ilustrada no es una alineación de máxima puntuación de las dos secuencias de ejemplo. Pero para los pesos {6, 6, 0, 6} lo es; de ahí que esta alineación muestra que para estas dos secuencias de ejemplo, y los pesos {6, 6, 0, 6}, $M2 \geq 3$, $M3 \geq 9$, $M4 \geq 6$ y $M5 \geq 6$. Con el fin de determinar los valores exactos de M1 a M5, es necesario considerar todas las alineaciones necesarias. M1 y M2 pueden hallarse examinando las s+t-1 alineaciones libres de indeles internos, en las que s y t son las longitudes de las dos secuencias consideradas. Pueden implementarse herramientas matemáticas conocidas como programación dinámica en un ordenador y utilizarse para determinar M3 a M5 de manera muy rápida. Utilizando un programa informático para realizar estos cálculos, se determinó que:

- con los pesos {6, 6, 0, 6}, $M1 = 8$, $M2 = 4$, $M3 = 10$, $M4 = 6$ y $M5 = 6$;
- con los pesos {3, 1, 2, 1}, $M1 = 8$, $M2 = 4$, $M3 = 10$, $M4 = 6$ y $M5 = 4$.

Según la realización preferida de esta invención, dos secuencias S y T cada una de longitud 24 son demasiado similares si sucede al menos uno de los siguientes:

- $M1 > 16$ o
- $M2 > 13$ o
- $M3 > 20$ o
- $M4 > 16$ o
- $M5 > 19$

cuando se utilizan cualquiera de los pesos {6, 6, 0, 6}, o {6, 6, 5, 1}, o {6, 2, 5, 1}, o {6, 6, 6, 0}. En otras palabras, se determinan las cinco medidas de similitud entre S y T para cada uno de los cuatro conjuntos anteriores de pesos, y se comprueban frente a estos umbrales (para un total de 20 pruebas).

Se utilizaron los umbrales anteriores de 16, 13, 20, 16 y 19, y los conjuntos anteriores de pesos, para obtener las secuencias enumeradas en la tabla I. Por tanto, pueden añadirse secuencias adicionales a las de la tabla I siempre que se sigan las reglas de alineación anteriores para todas las secuencias.

También es posible alterar los umbrales M1, M2, etc., mientras permanezcan dentro del alcance de esta invención. Por tanto, es posible sustituir o añadir secuencias a las de la tabla I, o más generalmente a las de la tabla IA para obtener otros conjuntos de secuencias que mostrarían una hibridación cruzada relativamente baja. Más específicamente, un conjunto de secuencias de 24 meros en las que no existen dos secuencias que sean demasiado similares, en las que demasiado similares se define como:

- $M1 > 19$ o
- $M2 > 17$ o
- $M3 > 21$ o
- $M4 > 18$ o
- $M5 > 20$

cuando se utilizan cualquiera de los pesos {6, 6, 0, 6}, o {6, 6, 5, 1}, o {6, 2, 5, 1}, o {6, 6, 6, 0}, también mostrarían baja hibridación cruzada. La reducción de cualquiera de los valores umbral proporciona conjuntos de secuencias con hibridación cruzada incluso menor. Alternativamente, "demasiado similares" también puede definirse como:

- $M1 > 19$ o
- $M2 > 17$ o

- $M3 > 21$ o
- $M4 > 18$ o
- $M5 > 20$

5 cuando se utilizan cualquiera de los pesos {3, 1, 2, 1}. Alternativamente, otras combinaciones de pesos conducirán a conjuntos de secuencias con baja hibridación cruzada.

10 Obsérvese que utilizar los pesos {6, 6, 0, 6} es equivalente a utilizar los pesos {1, 1, 0, 1}, o pesos {2, 2, 0, 2}, ... (es decir, para dos secuencias cualesquiera, los valores de M1 a M5 son exactamente los mismos ya se utilicen los pesos {6, 6, 0, 6} o {1, 1, 0, 1} o {2, 2, 0, 2} o cualquier otro múltiplo de {1, 1, 0, 1}).

15 Cuando se trata con secuencias de longitud distinta a 24, o secuencias de diversas longitudes, la definición de similitud puede ajustarse. Tales ajustes son obvios para los expertos en la materia. Por ejemplo, cuando se compara una secuencia de longitudes L1 con una secuencia de longitud L2 (siendo $L1 < L2$), pueden considerarse como demasiado similares cuando

20 $M1 > 19/24 \times L1$
 $M2 > 17/24 \times L1$
 $M3 > 21/24 \times L1$
 $M4 > 18/24 \times L1$
 $M5 > 20/24 \times L1$

Cuando se utilizan cualquiera de los pesos {6, 6, 0, 6}, o {6, 6, 5, 1}, o {6, 2, 5, 1} o {6, 6, 6, 0}.

25 Las secuencias de polinucleótido pueden componerse de un subconjunto de bases naturales, lo más preferentemente A, T y G. Las secuencias que son deficientes en una base presentan características útiles, por ejemplo, en la reducción de la formación potencial de estructuras secundarias o un potencial reducido para presentar hibridación cruzada con ácidos nucleicos en la naturaleza. Además, es preferible presentar secuencias de etiqueta que se comportan de manera isotérmica. Esto puede lograrse, por ejemplo, manteniendo una composición de bases constante para todas las secuencias tales como seis G y dieciocho A o T para cada secuencia. Pueden diseñarse conjuntos adicionales de secuencias extrapolando en la familia original de secuencias que no presentan hibridación cruzada mediante procedimientos sencillos conocidos por los expertos en la materia.

35 Con el fin de validar el conjunto de secuencias, se seleccionó y se caracterizó un subconjunto de secuencias de la familia de 1168 etiquetas de secuencia, en cuanto a la capacidad de estas secuencias para formar estructuras dúplex específicas con sus secuencias complementarias, y el potencial para hibridación cruzada dentro del conjunto de secuencias. Véase el ejemplo 1, a continuación. Se seleccionó aleatoriamente el subconjunto de 100 secuencias, y se analizó utilizando la plataforma Luminex¹⁰⁰ LabMAP™. Se inmovilizaron químicamente las 100 secuencias sobre el conjunto de 100 poblaciones de microesferas Luminex diferentes, de manera que se acopló cada secuencia específica con una población de microesferas espectralmente distinta. Entonces se hibridó la combinación de 100 sondas inmovilizadas en microesferas con cada de una las 100 secuencias complementarias correspondientes. Se examinó individualmente cada secuencia para determinar su hibridación específica con su secuencia complementaria, así como para determinar su hibridación no específica con las otras 99 secuencias presentes en la reacción. Este análisis demostró la propensión de cada secuencia a hibridarse sólo con su complemento (apareamiento perfecto), y a no presentar hibridación cruzada de manera apreciable con ninguno de los demás oligonucleótidos presentes en la reacción de hibridación.

50 Se encuentra dentro de la capacidad de un experto en la materia, dada la familia de secuencias de la tabla I, modificar las secuencias, o añadir otras secuencias mientras que conservan ampliamente la propiedad de mínima hibridación cruzada que han demostrado presentar los polinucleótidos de la tabla I.

Hay 1168 secuencias de polinucleótido facilitadas en la tabla I. Puesto que los 1168 de esta familia de polinucleótidos pueden actuar entre sí como un conjunto que presenta hibridación cruzada mínima, entonces cualquier pluralidad de polinucleótidos que sea un subconjunto de los 1168 también puede actuar como un conjunto de polinucleótidos que presenta hibridación cruzada mínima. Una aplicación en la que, por ejemplo, van a clasificarse 30 moléculas utilizando una familia de etiquetas y complementos de etiqueta de polinucleótido podría utilizar por tanto cualquier grupo de 30 secuencias mostradas en la tabla I. Esto no quiere decir que puede encontrarse en un sentido práctico que algunos subconjuntos sean más preferidos que otros. Por ejemplo, puede encontrarse que un subconjunto particular es más tolerante a una variedad más amplia de condiciones en las que se realizan la hibridación antes de que el grado de hibridación cruzada se vuelva inaceptable.

65 Puede ser deseable utilizar polinucleótidos que son de longitud más corta que las 24 bases de aquéllos en la tabla I. Podría elegirse una familia de subsecuencias (es decir, submarcos de las secuencias ilustradas) basándose en las contenidas en la tabla I que presentan tan sólo 10 bases por secuencia, siempre que se elijan las subsecuencias para conservar las propiedades de homología entre dos cualesquiera de las secuencias de la familia importantes para su carencia de hibridación cruzada.

La selección de secuencias utilizando este enfoque sería adecuado para un proceso computerizado. Por tanto, por ejemplo, podría seleccionarse una sucesión de 10 bases contiguas de la primera molécula de 24 meros de la tabla I: AAATTGTGAAAGATTGTTTGTGTA (SEC ID n°:1).

Entonces podría seleccionarse la misma sucesión de bases contiguas de la segunda molécula de 24 meros y compararse para determinar la similitud frente a la primera secuencia elegida: GTTAGAGTTAATTGTATTTGATGA (SEC ID n°:2). Una comparación por parejas sistemática podría llevarse a cabo entonces para determinar si se violan los requisitos de similitud. Si el par de secuencias no viola ninguna propiedad establecida, puede seleccionarse una subsecuencia de 10 meros de la tercera secuencia de 24 meros de la tabla I, y compararse con cada una de las dos primeras secuencias de 10 meros (de un modo por parejas para determinar su compatibilidad con las mismas, etc. De esta manera, puede desarrollarse una familia de secuencias de 10 meros.

Está dentro del alcance de esta invención, obtener familias de secuencias que contienen secuencias de 11 meros, 12 meros, 13 meros, 14 meros, 15 meros, 16 meros, 17 meros, 18 meros, 19 meros, 20 meros, 21 meros, 22 meros y 23 meros en analogía a lo mostrado para secuencias de 10 meros.

Puede ser deseable presentar una familia de secuencias en las que hay secuencias de mayor longitud que las secuencias de 24 meros mostradas en la tabla I. Se encuentra dentro de la capacidad de un experto en la materia, dada la familia de secuencias mostrada en la tabla I, obtener una familia de secuencias de este tipo. Un posible enfoque sería insertar en cada secuencia en una o más ubicaciones un nucleótido, base no natural o análogo de manera que la secuencia más larga no debiera presentar una similitud mayor que dos cualesquiera de las secuencias originales que no presentan hibridación cruzada de la tabla I y la adición de bases adicionales a las secuencias de etiqueta no debe dar como resultado un cambio principal en las propiedades termodinámicas de las secuencias de etiqueta de ese conjunto, por ejemplo, el contenido de GC debe mantenerse entre el 10%-40% con una varianza con respecto al promedio del 20%. Este procedimiento de inserción de bases podría utilizarse para obtener, por ejemplo, una familia de secuencias de hasta 40 bases de longitud.

Dada una familia de secuencias particular que puede utilizarse como familia de etiquetas (o complementos de etiqueta), por ejemplo, las de la tabla I, un experto reconocerá familias variantes que funcionan igualmente bien.

Tomando de nuevo las secuencias de la tabla I por ejemplo, cada T podría convertirse en una A y viceversa y no se esperaría que se observase un cambio significativo en las propiedades de hibridación cruzada. Esto también sería cierto si cada G se convirtiese en una C.

Además, podrían tomarse todas las secuencias de una familia para construirse en el sentido 5'-3', tal como es la convención, o todas las construcciones de secuencias podrían ser en el sentido opuesto (3'-5').

Existen modificaciones adicionales que pueden llevarse a cabo. Por ejemplo, C no se ha utilizado en la familia de secuencias. La sustitución de C en lugar de una o más G de una secuencia particular produciría una secuencia que presenta al menos una homología tan baja con cualquier otra secuencia de la familia como que la que presentaba la secuencia particular elegida para la modificación. Por tanto, es posible sustituir C en lugar de una o más G en cualquiera de las secuencias mostradas en la tabla I. De forma análoga, es posible sustituir C en lugar de una o más A, o es posible sustituir C en lugar de una o T.

Se prefiere que las secuencias de una familia dada sean de la misma longitud, o aproximadamente igual. Todas las secuencias de una familia de secuencias de esta invención presentan una longitud que presenta una tolerancia de cinco bases de la longitud de bases del media de la familia. Más preferentemente, todas las secuencias presentan una tolerancia de cuatro bases de la longitud de bases promedio. Más preferentemente, todas o casi todas las secuencias presentan una tolerancia de tres bases de la longitud de bases promedio de la familia. Todavía mejor, todas o casi todas las secuencias presentan una longitud que presenta una tolerancia de dos de la longitud de bases del promedio de la familia, e incluso todavía mejor, una tolerancia de una de la longitud de bases del promedio de la familia.

También es posible para un experto en la materia derivar conjuntos de secuencias a partir de la familia de secuencias descritas en esta memoria descriptiva y eliminar las secuencias que se esperaría que presentasen propiedades de hibridación no deseables.

Procedimientos para la síntesis de familias de oligonucleótidos

Preferentemente, se sintetizan secuencias de oligonucleótido de la invención directamente mediante enfoques de síntesis de fosforamida convencionales y similares (Caruthers *et al*, Methods in Enzymology; 154, 287-313: 1987; Lipshutz *et al*, Nature Genet.; 21, 20-24: 1999; Fodor *et al*, Science; 251, 763-773: 1991). También pueden utilizarse químicas alternativas, que implican bases no naturales tales como ácidos nucleicos peptídicos o nucleósidos modificados que ofrecen ventajas en la estabilidad de dúplex (Hacia *et al*; Nucleic Acids Res; 27: 4034-4039, 1999; Nguyen *et al*, Nucleic Acids Res.; 27, 1492-1498: 1999; Weiler *et al*, Nucleic Acids Res.; 25, 2792-2799:1997).

También es posible sintetizar las secuencias de oligonucleótido de esta invención con estructuras principales de nucleótidos alternas tales como nucleótidos de fosforotioato o fosforoamidato. También pueden emplearse procedimientos que implican la síntesis a través de la adición de bloques de secuencia de manera gradual (Lyttle *et al*, Biotechniques, 19: 274-280 (1995)). Puede llevarse a cabo la síntesis directamente sobre el sustrato que va a utilizarse como soporte de fase sólida para la aplicación o puede escindir el oligonucleótido del soporte para su utilización en disolución o acoplamiento a un segundo soporte.

Soportes de fase sólida

Existen varios soportes de fase sólida diferentes que pueden utilizarse con la invención. Incluyen pero no se limitan a portaobjetos, placas, chips, membranas, perlas, micropartículas y similares. Los soportes de fase sólida también pueden variar en los materiales de los que se componen incluyendo plástico, vidrio, nailon, poliestireno, gel de sílice, látex y similares. La superficie del soporte se recubre con las secuencias de etiqueta complementarias mediante cualquier medio de unión convencional.

En realizaciones preferidas, la familia de secuencias de complemento de etiqueta se derivatiza para permitir la unión a un soporte sólido. Se conocen muchos procedimientos de derivatización de un ácido nucleico para la unión a un soporte sólido en la técnica (Hermanson G., Bioconjugate Techniques; Acad. Press: 1996). La etiqueta de secuencia puede unirse a un soporte sólido a través de enlaces covalentes o no covalentes (Iannone *et al*, Cytometry; 39: 131-140, 2000; Matson *et al*, Anal. Biochem.; 224: 110-106, 1995; Proudnikov *et al*, Anal Biochem; 259: 34-41, 1998; Zammattéo *et al*, Analytical Biochemistry; 280:143-150, 2000). La etiqueta de secuencia puede derivatizarse convenientemente para la unión a un soporte sólido incorporando ácidos nucleicos modificados en las ubicaciones 5' ó 3'-terminal.

Se conocen en la técnica una variedad de restos útiles para la unión a un soporte sólido (por ejemplo, biotina, anticuerpos, y similares), y procedimientos para unirlos a ácidos nucleicos. Por ejemplo, puede unirse una base de ácido nucleico modificada con amina (disponible de, por ejemplo, Glen Research) a un soporte sólido (por ejemplo, Covalink-NH, una superficie de poliestireno injertada con grupos amino secundarios, disponible de Nunc) a través de un agente de reticulación bifuncional (por ejemplo, bis(suberato de sulfosuccinimidilo), disponible de Pierce). Puede añadirse restos espaciadores adicionales para reducir el impedimento estérico entre el resto de captura y la superficie del soporte sólido.

Unión de etiquetas a analitos para clasificación

Una familia de secuencias de etiqueta de oligonucleótido puede conjugarse a una población de analitos, lo más preferentemente secuencias de polinucleótido de varias maneras diferentes incluyendo pero sin limitarse a síntesis química directa, acoplamiento químico, ligamiento, amplificación, y similares. Las etiquetas de secuencia que se han sintetizado con secuencias de cebadores pueden utilizarse para extensión enzimática del cebador en la diana, por ejemplo en amplificación por PCR.

Detección de polimorfismos de un solo nucleótido utilizando extensión de cebadores

Existen varias áreas del análisis genético en las que pueden aplicarse familias de secuencias que no presentan hibridación cruzada incluyendo diagnóstico de enfermedades, análisis de polimorfismos de un solo nucleótido, genotipado, análisis de la expresión y similares. Un enfoque de este tipo para análisis genético, denominado el procedimiento de extensión de cebadores (también conocido como análisis de bits genéticos (Nikiforov *et al*, Nucleic Acids Res.; 22, 4167-4175: 1994; Head *et al* Nucleic Acids Res.; 25, 5065-5071: 1997)), es un procedimiento extremadamente preciso para la identificación del nucleótido ubicado en un sitio polimórfico específico dentro del ADN genómico. En reacciones de extensión de cebadores convencionales, se amplifica por PCR una parte de ADN genómico que contiene un sitio polimórfico definido utilizando cebadores que flanquean el sitio polimórfico. Con el fin de identificar qué nucleótido está presente en el sitio polimórfico, se sintetiza un tercer cebador de manera que se ubica la posición polimórfica inmediatamente en 3' con respecto al cebador. Se configura una reacción de extensión de cebadores que contiene el ADN amplificado, el cebador para la extensión, hasta 4 didesoxinucleósidos trifosfato (cada uno marcado con un colorante fluorescente diferente) y una ADN polimerasa tal como la subunidad Klenow de la ADN polimerasa 1. La utilización de didesoxinucleótidos garantiza que se añade una sola base al extremo 3' del cebador, un sitio correspondiente al sitio polimórfico. De esta manera, puede determinarse la identidad del nucleótido presente en un sitio polimórfico específico mediante la identidad del nucleótido marcado con colorante fluorescente que se incorpora en cada reacción. Un inconveniente principal de este enfoque es su bajo rendimiento. Cada reacción de extensión de cebadores se lleva a cabo independientemente en un tubo separado.

Pueden utilizarse secuencias universales para potenciar el rendimiento del ensayo de extensión de cebadores tal como sigue. Se amplifica por PCR una región de ADN genómico que contiene múltiples sitios polimórficos. Alternativamente, se amplifican juntas varias regiones genómicas que contienen uno o más sitios polimórficos cada una en una reacción de PCR multiplexada. La reacción de extensión de cebadores se lleva a cabo tal como se describió anteriormente excepto en que los cebadores utilizados son quiméricos, conteniendo cada uno una etiqueta universal única en el extremo 5' y la secuencia para la extensión en el extremo 3'. De esta manera, cada secuencia

específica de gen estaría asociada con una secuencia universal específica. Se hibridarían los cebadores quiméricos con el ADN amplificado y la extensión de cebadores se lleva a cabo tal como se describió anteriormente. Esto daría como resultado una combinación mezclada de cebadores extendidos, cada uno con un colorante fluorescente específico característico del nucleótido incorporado. Tras la reacción de extensión de cebadores, se hibridan las reacciones de extensión mezcladas con un alineamiento que contiene sondas que son complementos inversos de las secuencias universales en los cebadores. Esto segregaría los productos de varias reacciones de extensión de cebadores en combinaciones diferenciadas. El colorante fluorescente presente en cada mancha identificaría entonces el nucleótido incorporado en cada ubicación específica. Pueden realizarse varios procedimientos adicionales para la detección de polimorfismos de un solo nucleótido, incluyendo pero sin limitarse a, reacción en cadena de la polimerasa específica de alelo (ASPCR), extensión de cebadores específica de alelo (ASPE) y ensayo de ligamiento de oligonucleótidos (OLA) por algún experto en la materia en combinación con las secuencias de descritas en la presente memoria.

Kits que utilizan familias de secuencias de etiqueta

Las familias de secuencias que no presentan hibridación cruzada pueden proporcionarse en kits para su utilización en, por ejemplo, análisis genético. Tales kits incluyen al menos un conjunto de secuencias que no presentan hibridación cruzada en disolución o sobre un soporte sólido. Preferentemente, las secuencias se unen a micropartículas y se proporcionan con tampones y reactivos que son apropiados para la aplicación. Los reactivos pueden incluir enzimas, nucleótidos, marcadores fluorescentes y similares que se requerirían para aplicaciones específicas. Se proporcionarán instrucciones para la utilización correcta del kit para una aplicación dada.

Ejemplos

EJEMPLO 1 - Comportamiento de interferencia de secuencia en perlas

Se sometió a prueba un grupo de 100 secuencias, seleccionadas aleatoriamente de la tabla I, para determinar la viabilidad para su utilización como familia de oligonucleótidos que presentan hibridación cruzada mínima. Las 100 secuencias seleccionadas se indican por separado en la tabla I junto con los números asignados a las secuencias en las pruebas.

Se realizaron las pruebas utilizando la plataforma Luminex LabMAP™ disponible de Luminex Corporation, Austin, Texas, USA. Se sintetizaron las cien secuencias, utilizadas como sondas, como oligonucleótidos por Integrated DNA Technologies (IDT, Coralville, Iowa, USA). Cada sonda incluía un grupo de unión de amino C₆ acoplado al extremo 5' del oligonucleótido a través de un espaciador de etilenglicol C₁₂. La molécula de unión de amino C₆ es un espaciador de seis carbonos que contiene un grupo de amina que puede utilizarse para unir el oligonucleótido a un soporte sólido. También se sintetizaron cien dianas de oligonucleótido (complementos de sonda), siendo la secuencia de cada una el complemento inverso de las 100 secuencias de sonda, por IDT. Se marcó cada diana en su extremo 5' con biotina. Se purificaron todos los oligonucleótidos utilizando procedimientos de desalación convencionales, y se reconstituyeron hasta una concentración de aproximadamente 200 µM en agua destilada, estéril para su utilización. Se determinaron espectrofotométricamente las concentraciones de oligonucleótido utilizando los coeficientes de extinción proporcionados por el proveedor.

Se acopló cada sonda por su grupo de unión de amino a una microesfera fluorescente carboxilada del sistema LapMAP según el protocolo de Luminex¹⁰⁰. La microesfera, o perla, para cada secuencia de sonda presenta características de absorción de luz únicas, o espectralmente distintas, lo que permite que se distinga cada sonda de las demás sondas. Se dispersaron sedimentos de perlas de disolución madre mediante sonicación y luego agitación en vórtex. Para cada población de perlas, se retiraron cinco millones de microesferas (400 µl) del tubo de disolución madre utilizando puntas con filtro y se añadieron a un tubo Eppendorf de 1,5 ml (USA Scientific). Entonces se centrifugaron las microesferas, se retiró el sobrenadante, y se resuspendieron las perlas en 25 µl de MES (ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico) (Sigma) 0,2 M, pH 4,5, seguido por agitación en vórtex y sonicación. Se añadió un nmol de cada sonda (en un volumen de 25 µl) a su correspondiente población de perlas. Se añadió un volumen de 2,5 µl de agente de reticulación EDC (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (Pierce), preparado inmediatamente antes de su utilización añadiendo 1,0 ml de ddH₂O estéril a 10 mg de polvo de EDC, a cada población de microesferas. Entonces se incubaron las mezclas de perlas durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad con agitación periódica en vórtex. Entonces se añadió una segunda alícuota de 2,5 µl de disolución de EDC recién preparada seguido por una incubación adicional durante 30 minutos en la oscuridad. Tras la segunda incubación con EDC, se añadió 1,0 ml de Tween-20 al 0,02% (BioShop) a cada mezcla de perlas y se agitó en vórtex. Se centrifugaron las microesferas, se retiró el sobrenadante, y se resuspendieron las perlas en 1,0 ml de dodecilsulfato de sodio al 0,1% (Sigma). Se centrifugaron de nuevo las perlas y se retiró el sobrenadante. Se resuspendieron las perlas acopladas en 100 µl de MES 0,1 M pH 4,5. Se determinaron entonces las concentraciones de perlas diluyendo cada preparación 100 veces en ddH₂O y enumerándola utilizando un hemocitómetro Neubauer BrightLine. Se almacenaron las perlas acopladas como poblaciones individuales a 8°C protegidas de la luz.

Se evaluó la densidad relativa de sondas de oligonucleótido en cada población de perlas mediante marcaje de

extremos mediante desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT) con biotina-ddUTP. Se utilizó TdT para marcar los extremos 3' de ADN "monocatenario" con un ddNTP marcado. Brevemente, se pipetearon 180 µl de la combinación de 100 poblaciones de perlas (equivalentes a aproximadamente 4000 de cada tipo de perla) que iban a utilizarse para las hibridaciones en un tubo Eppendorf y se centrifugaron. Se retiró el sobrenadante, y se lavaron las perlas en tampón 1x TdT. Entonces se incubaron las perlas con una mezcla de reacción de marcaje, que consistía en tampón 5x TdT, CoCl₂ 25 mM, y 1000 pmol de biotina-16-ddUTP (se adquirieron todos los reactivos de Roche). Se enrasó el volumen de reacción total hasta 85,5 µl con H₂O destilada, estéril y se incubaron las muestras en la oscuridad durante 1 hora a 37°C. Se añadió una segunda alícuota de enzima, seguido por una segunda incubación durante 1 hora. Se hicieron correr las muestras por duplicado, como se hizo con el control negativo, que contenía todos los componentes excepto la TdT. Con el fin de eliminar el biotina-ddUTP no incorporado, se lavaron las perlas 3 veces con 200 µl de tampón de hibridación, y se resuspendieron las perlas en 50 µl de tampón de hibridación tras el lavado final. Se detectó espectrofotométricamente el marcador de biotina utilizando SA-PE (conjugado de estreptavidina-ficoeritrina). La estreptavidina se une a biotina y la ficoeritrina es espectralmente distinta de las perlas de sonda. Se diluyó la disolución madre 10 mg/ml de SA-PE 100 veces en tampón de hibridación, y se añadieron 15 µl del SA-PE diluido directamente a cada reacción y se incubó durante 15 minutos a 37°C. Se analizaron las reacciones en el aparato Luminex¹⁰⁰ LabMAP. Se fijaron los parámetros de adquisición para medir 100 acontecimientos por perla utilizando un volumen de muestra de 50 µl.

Se muestran los resultados obtenidos en la figura 2. Tal como puede observarse, la intensidad media de fluorescencia (MFI) de las perlas varía desde 840,3 hasta 3834,9, un intervalo de 4,56 veces. Suponiendo que las reacciones de marcaje son completas para todos los oligonucleótidos, esto ilustra la intensidad de señal que se obtendría para cada tipo de perla a esta concentración si la diana (es decir, el complemento marcado) se uniera a la secuencia de sonda en toda la extensión posible.

Se evaluó la hibridación cruzada de las dianas a las sondas tal como sigue. Se combinaron 100 sondas de oligonucleótido unidas a 100 poblaciones de perlas diferentes, tal como se describió anteriormente, para generar una mezcla madre de perlas maestra, que permitiese que se llevasen a cabo reacciones multiplexadas. Entonces se hibridó individualmente la combinación de microesfera-sondas inmovilizadas con cada diana biotinilada. Por tanto, se examinó cada diana individualmente para determinar su hibridación específica con su secuencia complementaria inmovilizada en perla, así como para determinar su hibridación no específica con las otras 99 secuencias universales inmovilizadas en perla presentes en la reacción. Para cada reacción de hibridación, se añadieron 25 µl de mezcla de perlas (que contenía aproximadamente 2500 de cada población de perlas en tampón de hibridación) a cada pocillo de una placa para PCR Thermowell de 96 pocillos y se equilibró a 37°C. Se diluyó cada diana hasta una concentración final de 0,002 fmol/µl en tampón de hibridación, y se añadieron 25 µl (50 fmol) a cada pocillo, proporcionando un volumen de reacción final de 50 µl. El tampón de hibridación consistía en NaCl 0,2 M, Tris 0,1 M, Triton X-100 al 0,08%, pH 8,0 y se realizaron las hibridaciones a 37°C durante 30 minutos. Se analizó cada diana por triplicado y se incluyeron seis muestras de fondo (es decir, sin diana) en cada placa. Se utilizó un conjugado SA-PE como indicador, tal como se describió anteriormente. Se diluyó la disolución madre 10 mg/ml de SA-PE 100 veces en tampón de hibridación, y se añadieron 15 µl del SA-PE diluido directamente a cada reacción, sin eliminación de la diana no unida, y se incubó durante 15 minutos a 37°C. Finalmente, se añadieron 35 µl adicionales de tampón de hibridación a cada pocillo, dando como resultado un volumen final de 100 µl por pocillo antes del análisis en el aparato Luminex¹⁰⁰ LabMAP. Se fijaron los parámetros de adquisición para medir 100 acontecimientos por perla utilizando un volumen de muestra de 80 µl.

Se calculó la hibridación en porcentaje para cualquier acontecimiento en el que la MFI neta era al menos 3 veces el fondo cero de la diana. En otras palabras, se realizó un cálculo para cualquier muestra en la que $(MFI_{\text{muestra}} - MFI_{\text{fondo cero de diana}}) / MFI_{\text{fondo cero de diana}} \geq 3$.

Se calculó la mediana de la intensidad de fluorescencia neta ($MFI_{\text{muestra}} - MFI_{\text{fondo cero de diana}}$) generada para las 10.000 posibles combinaciones de diana/sonda. Como hay 100 sondas y 100 dianas, hay $100 \times 100 = 10.000$ posibles interacciones diferentes posibles de las que 100 son el resultado de hibridaciones perfectas. Las 9900 restantes resultan de la hibridación de una diana con una sonda de apareamiento erróneo. Un acontecimiento de hibridación cruzada se define entonces como un acontecimiento no específico cuya mediana de la intensidad de fluorescencia neta supera 3 veces el fondo cero de la diana. En otras palabras, sólo va a realizarse un cálculo de interferencia para cualquier muestra en la que $(MFI_{\text{muestra}} - MFI_{\text{fondo cero de diana}}) / MFI_{\text{fondo cero de diana}} \geq 3$. Se cuantificaron los acontecimientos de hibridación cruzada expresando el valor de la señal de hibridación cruzada como un porcentaje de la señal de hibridación de apareamiento perfecto con la misma sonda.

Se ilustran los resultados obtenidos en la figura 3. Se muestra la capacidad de cada diana para reconocerse específicamente por su sonda de apareamiento. De los posibles 9900 acontecimientos de hibridación no específica que podrían haber sucedido cuando se expusieron cada una de las 100 dianas a la combinación de 100 sondas, se observaron 6 acontecimientos. De estos 6 acontecimientos, el mayor acontecimiento no específico generó una señal equivalente al 5,3% de la señal observada para el par de apareamiento perfecto (es decir, acontecimiento de hibridación específica).

Por tanto, se examinó cada una de las 100 dianas individualmente para determinar la hibridación específica con su secuencia complementaria incorporada sobre una microesfera, así como para determinar la hibridación no específica con los complementos de las otras 99 secuencias diana. Se muestran resultados de hibridación representativos para la diana (complemento de la sonda 90, tabla I) en la figura 4. Se encontró que la sonda 90 se hibridaba sólo con su diana de apareamiento perfecto. No se observó hibridación cruzada con ninguna de las otras 99 dianas.

Los resultados anteriores demuestran la posibilidad de incorporar las 1168 secuencias de la tabla I, o cualquier subconjunto de las mismas, en un sistema multiplexado con las expectativas de que la mayoría si no todas las secuencias puedan distinguirse de las demás mediante hibridación. Es decir, es posible distinguir cada diana de las demás dianas mediante hibridación de la diana con su complemento preciso e hibridación mínima con complementos de las demás dianas.

EJEMPLO 2 - Secuencias de etiqueta utilizadas en la clasificación de polinucleótidos

La familia de etiquetas de secuencia sin hibridación cruzada o un subconjunto de las mismas puede unirse a secuencias de sonda de oligonucleótido durante la síntesis y utilizarse para generar secuencias de sonda amplificadas. Con el fin de someter a prueba la viabilidad de la amplificación por PCR con etiquetas de secuencia sin hibridación cruzada y posteriormente dirigir cada secuencia respectiva hasta su ubicación apropiada en alineamientos bidimensionales o de perlas, se concibió el siguiente experimento. Puede conectarse una secuencia de etiqueta de 24 meros de manera específica 5'-3' a una secuencia específica de exón p53 (cebador inverso de 20 meros). La secuencia de p53 de conexión representa el complemento inverso de la secuencia génica de nucleótidos. Para facilitar la posterior generación de ADN monocatenario tras la amplificación puede sintetizarse el etiqueta-cebador inverso con una modificación de fosfato (PO₄) en el extremo 5'. También puede generarse un segundo cebador de PCR para cada exón deseado, representado por el cebador de amplificación directo (5'-3'). En este caso, el cebador directo puede marcarse con una modificación de 5'-biotina para permitir la detección con Cy3-avidina o equivalente.

Un ejemplo práctico de la descripción mencionada anteriormente es tal como sigue: para el exón 1 de la secuencia del gen supresor de tumores p53, puede generarse el siguiente etiqueta-cebador inverso (SEC ID n°:1171):

222087

222063

5' -PO₄-ATGTTAAAGTAAGTGTGAAATGT -TCCAGGGAAGCGTGTACCGTCGT-3'

Secuencia de etiqueta n° 3

Inverso de exón 1

La numeración anterior, el cebador inverso de exón 1 representa las posiciones genómicas de nucleótido en las bases indicadas.

La correspondiente secuencia de cebador directo de exón 1 (SEC ID n°:1172) es tal como sigue:

221873

221896

5' -Biotina -TCATGGCGACTGTCCAGCTTTGTG-3'

En combinación, estos cebadores amplificarán un producto de 214 pb más una extensión de etiqueta de 24 pb produciendo un tamaño total de 238 pb.

Una vez amplificado, puede purificarse el producto de PCR utilizando un kit de purificación de PCR QIAquick y puede cuantificarse el ADN resultante. Para generar ADN monocatenario, se somete el ADN a digestión con λ -exonucleasa dando como resultado de ese modo la exposición de una secuencia monocatenaria (anti-etiqueta) complementaria a la secuencia de etiqueta unida covalentemente al alineamiento de fase sólida. Se calienta el producto resultante hasta 95°C durante 5 minutos y luego se aplica directamente al alineamiento a una concentración de 10-50 nM. Tras la hibridación y clasificación concurrente, se visualizan las secuencias de etiqueta-exón 1 utilizando Cy3-estreptavidina. Además de la visualización directa del producto biotinilado, el propio producto puede actuar ahora como sustrato para el análisis adicional de la región amplificada, tal como detección de SNP y determinación del haplotipo.

Definiciones

Sin hibridación cruzada: describe la ausencia de hibridación entre dos secuencias que no son complementos perfectos la una de la otra.

Hibridación cruzada: los enlaces de hidrógeno de una secuencia de ADN monocatenaria que es parcialmente complementaria, pero no totalmente, a un sustrato monocatenario.

- 5 Homología o similitud: cómo de estrechamente relacionadas están entre sí dos o más cadenas separadas de ADN, basándose en sus secuencias de bases.

10 Análogo: los símbolos A, G, T/U, C toman su significado habitual en la técnica en la presente memoria. En el caso de T y U, un experto en la materia entendería que éstas son equivalentes entre sí con respecto a las propiedades de unión del enlace de hidrógeno intercatenario (Watson-Crick) en juego en el contexto de esta invención. Las dos bases son, por tanto, intercambiables y de ahí la designación de T/U. Un compuesto químico, que se asemeja a una base de nucleótido es un análogo de la misma. Una base que no aparece normalmente en el ADN pero que puede sustituir las que sí lo hacen, a pesar de diferencias menores en la estructura. Análogos particularmente útiles en esta invención son los de bases que se producen de manera natural que pueden insertarse en sus respectivos lugares cuando se desee. Un análogo de este tipo es cualquier base no natural, tal como ácidos nucleicos peptídicos y similares que experimentan apareamiento normal de Watson-Crick de la misma manera que la base de nucleótido que se produce de manera natural a la que corresponde.

20 Complemento: la imagen opuesta o "especular" de una secuencia de ADN. Una secuencia de ADN complementaria presenta una "A" para cada "T" y una "C" para cada "G". Dos cadenas complementarias de ADN monocatenario, por ejemplo una secuencia de etiqueta y su complemento, se unirán para formar una molécula bicatenaria.

25 ADN complementario (ADNc): ADN que se sintetiza a partir de un molde de ARN mensajero; la forma monocatenaria se utiliza a menudo como sonda en mapeo físico.

Oligonucleótido: se refiere a un polímero corto de nucleótidos mediante el cual los nucleótidos pueden ser bases de nucleótido naturales o análogos de las mismas.

30 Etiqueta: se refiere a un oligonucleótido que puede utilizarse para clasificar específicamente analitos con al menos otro oligonucleótido que cuando se utilizan juntos no presentan hibridación cruzada.

Tabla I

Secuencia	SEC ID nº:	N.º en ej. 1
A A A T T G T G A A A G A T T G T T T G T G T A	1	1
G T T A G A G T T A A T T G T A T T T G A T G A	2	-
A T G T T A A A G T A A G T G T T G A A A T G T	3	-
T G A T G T T A G A A G T A T A T T G T G A A T	4	-
T T T G T G T A G A A T A T G T G T T G T T A A	5	-

ES 2 382 542 T3

Secuencia	SEC ID nº:	N.º en ej. 1
A T A A G T G T A A G T G A A A T A A G A A G A	6	-
A A G A G T A T T T G T T G T G A G T T A A A T	7	-
G T G T T T A T G T T A T A T G T G A A G T T T	8	-
A A A G A G A A T A G A A T A T G T G T A A G T	9	-
T A T G A A A G A G T G A G A T A A T G T T T A	10	-
A T G A G A A A T A T G T T A G A A T G T G A T	11	-
T T A G T T G T T G A T G T T T A G T A G T T T	12	-
G T A A A G A G T A T A A G T T T G A T G A T A	13	-
A A A G T A A G A A T G A T G T A A T A A G T G	14	-
G T A G A A A T A G T T T A T T G A T G A T T G	15	-
T G T A A G T G A A A T A G T G A G T T A T T T	16	2
A A A T A G A T G A T A T A A G T G A G A A T G	17	-
A T A A G T T A T A A G T G T T A T G T G A G T	18	-
T A T A G A T A A A G A G A T G A T T T G T T G	19	-
A G A G T T G A G A A T G T A T A G T A T T A T	20	-
A A G T A G A T T T G T A A G A A T G A T T G T A	21	-
T T A T G A A T T T G A G T G A A A G A T T G A T	22	-
G T A T A T G T A A A T T G T T A T G T T G A G	23	-
G A A T T G T A T A A A G T A T T A G A T G T G	24	4
T A G A T G A G A T T A A G T G T T A T T T G A	25	-
G T T A A G T T T G T T T A T G T A T A G A A G	26	-
G A G T A T T A G T A A A G T G A T A T G A T A	27	-
G T G A A T G A T T T A G T A A A T G A T T G A	28	-
G A T T G A A G T T A T A G A A A T G A T T A G	29	-
A G T G A T A A A T G T T A G T T G A A T T G T	30	-
T A T A T A G T A A A T G T T T G T G T G T T G	31	-
T T A A G T G T T A G T T A T T T G T T G T A G	32	-
G T A G T A A T A T G A A G T G A G A A T A T A	33	-
T A G T G T A T A G A A T G T A G A T T T A G T	34	-
T T G T A G A T T A G A T G T G T T T G T A A A	35	-
T A G T A T A G A G T A G A G A T G A T A T T T	36	-
A T T G T G A A A G A A A G A G A A G A A A T T	37	7
T G T G A G A A T T A A G A T T A A G A A T G T	38	-
A T A T T A G T T A A G A A A G A A G A G T T G	39	-
T T G T A G T T G A G A A A T A T G T A G T T T	40	-
T A G A G T T G T T A A A G A G T G T A A A T A	41	-
G T T A T G A T G T G T A T A A G T A A T A T G	42	-
T T T G T T A G A A T G A G A A G A T T T A T G	43	10
A G T A T A G T T T A A A G A A G T A G T A G A	44	-
G T G A G A T A T A G A T T A G A A A G T A A	45	-
T T G T T T A T A G T G A A G T G A A T A G T A	46	-
A A G T A A G T A G T A A T A G T G T G T T A A	47	-
A T T T G T G A G T T A T G A A A G A T A A G A	48	-
G A A A G T A G A G A A T A A A G A T A A G A A	49	-
A T T T A A G A T T G T T A A G A G T A G A A G	50	-
G T T T A A A G A T T G T A A G A A T G T G T A	51	-
T T T G T G A A G A T G A A G T A T T T G T A T	52	-
T G T G T T T A G A A T T T A G T A T G T G T A	53	-
G A T A A T G A T T A T A G A A A G T G T T T G	54	-
G T T A T T T G T A A G T T A A G A T A G T A G	55	-
A G T T T A T T G A A A G A G T T T G A A T A G	56	-
T T G T G T T T A T T G T G T A G T T T A A A G	57	-
A T T G T G A G A A G A T A T G A A A G T T A T	58	-
T G A G A A T G T A A A G A A T G T T T A T T G	59	13
A T G T G A A A G T T A T G A T G T T A A T T G	60	-
G T T T A G T A T T A G T T G T T A A G A T T G	61	-
G A T T G A T A T T T G A A T G T T T G T T T G	62	14

ES 2 382 542 T3

Secuencia	SEC ID nº:	N.º en ej. 1
T G A A T T G A A A G T G T A A T G T T G T A T	63	-
G A T T G T A T T G T T G A G A A T A G A A T A	64	-
A A A T T T G A G A T T T G T G A T A G A G T A	65	-
G T A A T T A G A T T T G T T T G T T G T T G T	66	-
G T T T G T A T T G T T A G T G A A T A T A G T	67	-
A T G T A G T A G T A G A T G T T T A T G A A T	68	-
T G T T T A A A G A T G A T T G A A G A A A T G	69	-
T G T G A T A A T G A T G T T A T T T G T G T A	70	-
A T A G T T G T G A G A A T T T G T A A T T A G	71	-
A T A G A T G T A A G A G A A A T T G T G A A A	72	-
A G A T T A A G A G A A G T T A A T A G A G T A	73	-
G A A G T A A A T T G T G A A T G A A A G A A A	74	-
A A T G T A A G A A A G A A G A T T G T T G T A	75	-
T T T G A T T T A T G T G T T A T G T T G A G T	76	-
G T A T T G A G A A A T T T G A A G A A T G A A	77	-
G A A T T G T A T G A A A T G A A T T G T A A G	78	-
T A T T G T A G A A G T A A A G T T A G A A G T	79	-
T T T A T G T A A T G A T A A G T G T A G T T G	80	-
A T A T A G T T T G A A A T T G T G A T A G T G T	81	-
A T A A G A A A T T A G A G A G T T G T A A A G	82	-
G A A T T G T G A A A T G T G A T T G A T A T A	83	-
A A A T A A G T A G A G T T T A A T G A G A G A G	84	-
G A T T A A A G A A G A G T A A G T G A A T G T T T	85	-
T A T G T G T G T T T G T T A G T G T T A T T A	86	-
G A G T T A T A T G T A G T T A G A G T T A T A	87	-
G A A A G A A A G A A G T G T T A A G T T A A A	88	-
T A G T A T T A G T A A G T A T G T G A T T G T	89	-
T T G T G T G A T T G A A T A T T G T G A A A T	90	-
A T G T G A A A G A G T T A A G T G A T T A A A	91	-
G A T T G A A T G A T T G A G A T A T G T A A A	92	-
A A G A T G A T A G T T A A G T G T A A G T T A	93	17
T A G T T G T T A T T G A G A A T T T A G A A G	94	-
T T T A T A G T G A A T T A T G A G T G A A A G	95	-
G A T A G A T T T A G A A T G A A T T A A G T G	96	18
T T T G A A G A A G A G A T T T G A A A T T G A	97	-
A T G A A T A A G A G T T G A T A A A T G T G A	98	-
T G T T T A T G T A G T G T A G A T T G A A T T	99	-
T T T A A G T G A G T T A T A G A A G T A G T A	100	19
G A T T T A T G T G T T T G A A G T T A A G A T	101	-
T A G T T A G A G A A A G T G A T A A A G T T A	102	-
G T A A T G A T A A T G A A G T G T A T A T A G	103	-
A A T G A A G T G T T A G T A T A G A T A G T A	104	-
T A A A T T G A G T T T G T T T G A T T G T A G	105	-
T A A T G A A G A A T A A G T A T G A G T G T T	106	-
A A A T G T A A T A G T G T T G T T A G T T A G	107	-
A G A G T T A G T G A A A T G T T G T T A A A T	108	-
G A A A T A G A A A T G T A T T G T T T G T G A	109	-
A G T T A T A A G T T T G T G A G A A T T A A G	110	-
G A G T T T A T A G T T A G A A T A T G T T G T	111	-
A G A G T T A T T A G A A G A A G A T T T A A G	112	-
G A G T T A A T G A A A T A A G T A T T T G T G	113	-
A T G A T G A A T A G T T G A A G T A T A T A G	114	-
A T A G A T A T G A G A T G A A A G T T A G T A	115	-
T A T G T A A A G A A A G T G A A A G A A G A A	116	-
T G A A T G T A G A A A T G A A T G T T G A A A	117	-
A A T T G A A T A G T G T G T G A G T T T A A T	118	-
A G A T A T T G T T T G A T T A A T G A A G A G	119	-

ES 2 382 542 T3

Secuencia	SEC ID nº:	N.º en ej. 1
A A A G T T G T A A A G T T G A A G A T A A A G	120	-
G T T A A G A G A T T A T G A G A T G T A T T A	121	-
A G A A G A T A T A A G A A G A T T G A A T T G	122	-
G T A G A A A T T T G A A T T G A T G T G A A A	123	-
A A G A G T A G A T T G A T A A G T A T A T G A	124	-
T G A T A T A G T A G T G A A G A A A T A A G T	125	22
A G A T A A T G A T G A G A A A T G A A G A T A	126	-
A T G T G A A A G T A T T T G T G A T A T A G T	127	-
A A T A A G A G A A T T G A T A T G A A G A T G	128	23
T A A G T G T A T T T A G T A G A A T G A A G T	129	-
T A T G T T A G A T T T G T T G A G A T T G A T	130	-
A G T T T G T A T G A A G A G A T A G T A T T T	131	-
G A G A A A T G T T A T G T A T T T A G T A G T	132	-
T A T G T G A G A A T G T G T T T G A T T T A A	133	-
G T A T G T T T T G T T T A T A G A A T G T A T G	134	-
G A G T A G T A T A G A A G A A A G A A A T T T G	135	-
A T G A T A T G A A G T A A A A T G T A G T T A T T	136	-
T T A A G A A G T G A G T T A T T G T G A T A T	137	-
A T G A A A T G A G A A T A T T G T T G T T T G	138	-
G A T T A A T G A T T A T G T G A A T T G A T G	139	-
G A A A T G T T A A A G A T A T G A A A G T A G	140	-
T A T T G T T G A T T T G A T A T T A G T G T G	141	-
T T T A T G T T T G T G T A T G T A A G T A G T	142	-
A A T T G A A A G A A T T G T G T G A A T T G A	143	-
T G A G T T T G A A T T T G T T T G A G T A A T	144	-
G A T G T A T A A T G A T G T G T G T A A A T T	145	-
A T G T G A G A G A A G A A T T T G T T T A T T	146	-
G T G A T A A A G T A T T G T T G A T A G A A A	147	-
G A A G T A G A A T A G A A A G T T A A T A G A	148	-
T T G T G T A G T T A A G A G T T G T T T A A T	149	24
T A G T A G T A A G T T G T T A G A A T A G T T	150	-
A A T T T G A A G T A T A A T G A A T G T G T G	151	-
T A G A A A T T G T A G T A T T T G A G A G A A	152	-
T G T A T A T G T T A A T G A G A T G T T G T A	153	25
T A T T T G A T A A G A G A A T G A A G A A G T	154	26
T T G A A T A G T G T A A T G A A T A T G A T G	155	-
G T A G T T T G T G A A T A G A A T T A G T T T	156	-
A A A G A T G A T T G T A A T T T G T G T G A A	157	-
G A A G A T T G T T G A G T T A A T A G A T A A	158	-
A G A T T A T G T A G T G A T G T A A A T G T T	159	-
G A A T T T A G A T G T A G A T A T G A A T G T	160	-
G A T A G A A G T A T G T A T T A A G T T A	161	-
T A T G A A T T A T G A G A A G A T A G A G T	162	-
T T T G T T A T G A A G T G A T T T G T T T G T	163	-
G T A A A G A T T G T G T T A T A T G A A A T G	164	-
T T G T G A T A G T A G T T A G A T A T T T G T	165	28
G A A T T A A G A T A A A G A A G A G A A G T A	166	-
G A T T G T A G A A T G A A T T T G T A G T A T	167	-
A A A T A A G A G A G A G A A T G A T T T A G T	168	-
A A T T A T G T G A A T A G A T T G T T G A A G	169	-
T T A A G A T T T A T G T G A T A G T A G A G T	170	-
T T A A A G A T A G T G T T T G T T G T G T T A	171	-
T A T T G A T T T A T G A A G A G T A T A G T G	172	-
A A A T T T G A T G A G T A G T T T A A G A G A	173	-
A T A A A G T T G T T T G A T G T T T G A A T G	174	-
G A T T G T G A T G A A T A A T G T T A T T G A	175	-
G A T G A A G A A A T A T G A T A T G A A T A G	176	-

Secuencia	SEC ID nº:	N.º en ej. 1
T T A A A G T T A T T G A A G T G A A G T T G A	177	-
T T G T A A G A A A T A G A G A T T T G T G T T	178	-
G A G A T T G A G T T T A A G T A T T A G A T T	179	-
A G T G A T A A T A G A A T G A T A A A T G T G	180	-
G A T A A T A G T G A A T T T G A G T T G T A T	181	-
A G A T A T T T G T A G T A G A A A G T A T G T	182	-
G T T A T G A A T G T T G A A T T T G A A T G T	183	-
A T G A A A G A T T T A G T T G T G A G A T A T	184	30
A A A T A G A G A A G T T A T G A T G T G A T A	185	-
T T A G T G A G A A A T G T T T A A T G T G A T	186	-
T G A A G A A T A T G T G A A A T T A G T T T G	187	-
G T T T G A T A G T T T A A T G A G T A T T G A	188	-
G T T G T A A G T A A T G A T A A A G T A T G A	189	-
T A A G A G T A G T A A T T G T T G T T T A G A	190	-
T T T G A G A G A G T A T G T A T G A T T A T T	191	-
A T T G A T T G T G A A T T A G A T A G A A G A	192	-
G A T T A G T A T T T A G T A G T A A T A G A G	193	31
T A T G T A T T A G A G A T A T T G A A A G T G	194	-
T A T G T G A A A G T A A T G A T A A A T G A G	195	-
G T A A T T A G T A A T G A T T T G A A T G A G	196	-
G T T T A T T G T A A A G A T G T A A G T G A A	197	-
T A G T A G A A A T T G T T G T T A A A G A A T G	198	32
T A T T G T T A G T T A T G T A G T G T G T A A	199	-
G A G T G A A A G T T A T A T G A A A G T A T A	200	-
A T A T A G A A G T T G A T G A G T T T A T G A	201	-
T T T A G A A G T A A G A A T A A G T G A G T A	202	-
T G T G T A T A A G A T A T T T G T A A G A A G	203	-
T A G A A G A G T T G T A T T G T T A T A A G T	204	-
G T G T T A T T A G T T T A A G T T A G A G T A	205	-
A A T A T A G T G A T G T G A A A T T G A A T G	206	-
T T A G A G A A T A G A G T G A T T A T A G T T	207	-
G A A G T G A G T T A A T G A T T T G T A A A T	208	-
A A T G T A A A G T A A A G A A A G T G A T G A	209	33
G T T A G T T A T G A T G A A T A T T G T G T A	210	34
A A A T G A G T T A G A G T A G A A T T A T G T	211	-
G A T A T A G A A G A T T A G T T A G T G A T A	212	-
A T A G T T T G T T G A G A T T T A T G A G T A	213	-
T A G A A T A G T T A G T A G T A A G A G T A T	214	-
G A A T T T G T A T T G T G A A G T T T A G T A	215	-
G T A G T A A G A A G A G A A T T A G A T T A A	216	-
A A T G T G T T A T G T A T G T A A A T A G T G	217	-
G A A T T A G T T A G A G T A A A T T G T T T G	218	-
G A A A T T G A A G A T A G T A A G A A A T G A	219	-
G T G T A T T A T G T G A T T T A T G A T A G A	220	-
T A T T A T G A G A A A G T T G A A T A G T A G	221	35
T A T G T A T T G T A T T G A G T A G A T G A A	222	-
G T G A T T G A A T A G T A G A T T G T T T A A	223	36
A G T A A G T T G T T T G A T T G A A A T T T G	224	-
G A A G T T T G A T T T A A G T T T A A G A A G	225	-
G A G A A G A T A A A T G A T A T T G T T A T G	226	-
A T G A T G A G T T G T T A A T A G T T A G T T	227	-
T A T G A T A T T T G A A G A G T G T T A A G A	228	-
G A G A T G A T T A A A G T G A T T T A T G A A	229	-
A T A G T T A A G A G T G A T G A G A A T A A A	230	-
T T T A T T G T T A G A T A A A G A G T T G A G	231	-
A G A A T A T T G A T A G T T G A A G T T G A A	232	-
T A G T G T A A A G T G T A G A T T G T A A A T	233	-

Secuencia	SEC ID nº:	N.º en ej. 1
A G T A G T G A T A T G A T T T G A A T A T T G	234	-
T G T A T T G A A T T A G A A T A G T G A G A A	235	-
T G A T A T G A G A T A G A A G T T T A A T G T	236	-
G A A G A A G T A A G T A T A A A G T A A A T G	237	-
T T T A A G T G T G A T A A G A A A G A T A G A	238	-
T A T T G T T G A A T G T G T T T A A A G A G A	239	38
G A A T A A T G A T G A G A T G A T T A T T G A	240	-
T A G A G A A A G A G A G A A A T T G T A T T A A	241	39
A T G T A T A A T G A G A T A T G T T T G T G A	242	-
A A T A G A T A A G A T T G A T T G T G T T T G	243	40
T T T G A T G A T A A T A G A A G A G A A T G A	244	-
A G A T G A A T A A G T T G T G A A T G T T T A	245	-
A G A T G A A A G A A A G T G T A G A A T A T T	246	-
T G T T A A A T G T A T G T A G T A A T T G A G	247	41
T A G T A G T G T G A A G T T A T T T G T T A T	248	-
A G T G A A T G T T T G T A A A G A G T T T A A	249	-
G A T A A A T G A G A A T T G A G T A A T T G T	250	-
T G A T G A G A A A T T G T T T A A A T G T T T	251	-
A A A T A A G T A G T G T G A G T A A T A G T A	252	-
T A T G A A A T A T G T G A T A G T A A G A G A	253	-
A T T G T A A G A G T G A T T A T A G A T G A T	254	-
A G A G T A A G A A T G A A A G A G A T A A T A	255	-
T A A G T A A G T A G A T G T T A A A G A G A T	256	-
A A A T A G A A A G A A T T G T A G A G T A G T	257	-
A T A G A T T T A A G T G A A G A G A G T T A T	258	42
G A A T G T T T G T A A A T G T A T A G A T A G	259	43
A A A T A G A A T G A G T A G T G A A A T A T G	260	-
T T G A A T T A T G T A G A G A A A G T A A A G	261	-
T A G T A A A T T G A G A G T A G T T G A A T T	262	-
T G T A A A G T G T T T A T A G T G T G T A A T	263	-
A T A T G A T T T T G A G A T G A G A A T G T A A	264	-
A A T A T T G A T A T G T G T T G T G A A G T A	265	-
A G T G A G A T T A T G A G T A T T G A T T T A	266	44
T T G T A T T T A G A T A G T G A G A T T A T G	267	-
A T A G A A A T G A A A G A T A G A T A G A A G	268	-
G A T T G T A T A T G T A A A G T A G T T T A G	269	-
T A T G A A T G T T A T T G T G T G T T G A T T	270	45
G A T A T T A G T A G A G T A A G T A T A T T G	271	-
T G A G A T G A A T T T G T G T T A T G A T A T	272	-
T A T G A A T G A A G T A A A G A G A T G T A A	273	-
G A G T G A A T T T G T T G T A A T T T G T T T	274	-
A G A A A T T G T A G A G T T A A T T G T G T A	275	-
G T G T T A A T G A A A G T T G T G A A T A A T	276	-
T G T G A T T T G T T A A G A A G A T T A A T G	277	-
A G T A G T A T T G T A A A G T A T A A A G A G	278	-
T G A T T G T T G T A T A G T T A T T G T G T A	279	-
G A T T G T A G T T T A A T G T T T A A G A A T G	280	-
A T G A A A T A A G A A A T T G A G T A G A G A	281	-
T A T G A T G A T A T T T G T T G T A T G T G T	282	-
T T T A G A G T T T G A T T A G T A T G T T T G	283	-
A A T A A G A G A T T G T G A T G A G A A A T A	284	-
A A T G A A T A G A A T A G A G A A T G T A G A	285	-
G T A G T A G T A A T T T G A A T G T T T G A A	286	47
A G T G A G T A A T T G A T T G A T T G T T A A	287	-
G A A T A A T G T T T A G T G T G T T T G A A A	288	-
A T A T G A A A G T A G A G A A A G T G T T A T	289	-
T G A G T T A T T G T A T T T A G T T T G A A G	290	-

ES 2 382 542 T3

Secuencia	SEC ID nº:	N.º en ej. 1
T A G T T G A G T T T A A A G T T G A A A G A A	291	-
T A A A G A G T G A T G T A A A T A G A A G T T	292	-
T G T A G T G T T T A G A G T A A G T T A T T A	293	-
A G A G A T T A A T G T G T T G A A A G A T T A	294	-
G T A A T A A G T T G T G A A A G A A G A T T A	295	-
G A G A T G T T A T A G A T A A T G A A A G A A	296	-
T T T A G T T G A T T G T T G A A T A G A G T A	297	-
A T T A T T G A A A G T A G A T G T T A G A T G	298	-
T T T A T G T G T G A T T G A G T G T T T A A T	299	-
T A T T T A G T T A G A T A G A T A G A G A G T	300	-
A T G T G T T T A T G T G A A A G A T T T G T A	301	-
A T A G T A A T T A G A A G A G A A G A A T G T	302	-
T A T G A G T G A T T A G A A T T G T A T T T G	303	-
T T A A T G T A T T G T T T A A A G A G T G T G	304	-
A T A G A G A A T T A A G A A T T G T T T G A G	305	-
G T T A T A A G T A G A A A T G T A T A G A A G	306	-
A G T A A T T A G T T T G A A A T G T G T A G T	307	-
G A A A G A T T A T G A T T G T A A A G T G A T	308	-
G T A A G A T T A G A A G T T A A A T G A A G A A	309	48
G A G A A T G T T G A A T A A G A A G T A A T T	310	-
T T A A G A G T G T T T G A A T A G T G T T T A	311	-
A T A A A G A A A G A G T A T G A G A T T A T G	312	-
A G T T A T T G A T T G A A G A T G A G A A A T	313	-
G T T T G T G T T T G T A T A A G T T G T T A A	314	50
T T G T A T G T G A G T T T A G A T T A A T G A	315	-
T A G T T A A A G T A T A G T T G T T T G A G T	316	-
A A A T T T G T G T T G A G A T T T G T A T A G	317	-
T A T T A G T G T T A T G A T A A A G A G A A G	318	-
T A T A A G A A G T A A T T T G A G A A G A G T	319	-
T A A G T T G A G A T G T T T G T T T G A T A A	320	-
G T G T A G A T T T A T G A A T T G A G T A A T	321	-
T A T A G A G A A G T G T T T A G T T G T A T A	322	-
A T A A A G A A G A A T A G T T G T T G T G T A	323	-
A G A T T G A A A T A G A T T A G A A A G T T G	324	-
G T T G T T A T A A G A A A T A G T T T G T T G	325	-
A G A A A T A G A G T A A G A G T G T T T A A A	326	-
A G A G A T A G T A G T A A A T A G T T A T T G	327	-
A A A T G A T T G T G T A A G T T A T G T A T G	328	-
A A G A A G T A A G A G A G A A A T T T G A A T	329	-
G T G T G T A T T T A G T T G A T A A T T G A T	330	-
A T T G T T G T T G T T G A G A A A T G T A T T	331	-
A G A T T A A G T T A A G T A A A G A G A A T G	332	-
T A G T T A G A T T A T A G T A A A G T G T T A	333	-
A G T A A G A A T G T A A T A T G A T G A T A G	334	-
A T G A G A T T G A A A G A T T T A T G A A T G	335	-
T G A T T G A A T T A G A G A G A A T G T A T A	336	-
A G T T A G T A A G A G A A T A T A G T G A A T	337	-
A T T A A G A T T G T A T A G T T A G T G A T G	338	-
G A G A T A A A G A A T T G A A A T A G A A G A	339	-
A G A G T A A A T G T T A A G A A A G A A G T T	340	-
A A A G T T T G T T A T G T G T G A A G A A T T	341	-
A T T G T G T T T A A G A A A T A T G A T G A G	342	-
T A T T G A A A T G A G A T G T A T G T A G T T	343	-
A T T T G T G T G A T G T T T G A A A T A T G A	344	-
T A A G A T A A T A G T G A G A G A A A T T G A	345	-
A T T T A T G A T T A G T G T A A G T G T T G T	346	-
G A T T A A G A A T A A A G T G T G A A G A A T	347	-

Secuencia	SEC ID nº:	N.º en ej. 1
G T A A T T G A T G A A G A G T T A G T T T A T	348	-
T G T G T T A T G T T A T A A G A A G T G A T A	349	-
A G A G A A A T T G A A T T T A G A A A T G T G	350	-
T T A T T G A A T G T G A G A A A G T A T T T G	351	-
T G T T A A T G A G A A G A T A A T G A T A G T	352	-
G A A A G T A T T T T G T T G A T T A T T G T T G	353	-
T A G T T T A T G T A G T T A A T T G T T G A G	354	-
G T T G A A A G A T A G T T T G A T A T G T A T	355	-
T T A G A A A G A T A G A T T A T T G A G A A A G	356	-
A A T A A T G T T G T G A A A T A G A T G T G A	357	56
A G T A A G A A A G T T T A G T T T A G T T A G	358	-
T A G T T T A A T G A G A T G T T T G A T A T G	359	-
T T A A A G A T G T T A A A G A A T G A G T G A	360	-
A A A G T G T G T A T A T G T T A G A A A G T A	361	-
A T T A A G T T A T G T G T T T A T G T G T T G	362	-
T T T G A A A G A A G T G T T T G T A T T A T G T	363	-
T G T T A A G A A G T T T A G T T A A A G T T G	364	-
T T T A A G T A T A A G A T T G T G T G A G A T	365	-
A G A T A T T T G A T A G A T A G A A G A A A G	366	-
A T T T A G A G T T G T A A G A A G A T A T T G	367	-
G A G A A A T T G T A A T T G T T A G A G T A T	368	-
G A A G T A T A T G T T A A G A T G T A A T A G	369	-
A A T A T T G A A G A T G T A G T G A G T T A T	370	-
G A G T T T A G A A A T G A T A A A G A A T T G	371	-
T A A G A A A T G A G T T A T A T G T T G A G A	372	60
T T G A T A A A G A A G T T A T A T G T T G A G T	373	-
A A G T G T T T A A A T G T A A G A G A T G A A	374	61
G T T G T G A G A A T T A G A A A T A G T A T A	375	-
T T T A G T T T G A T G T G T T T A T G A G A T	376	-
G T A A T T G A A A G T A T G A G T A G T A A T	377	-
T A G T T G A A T A A G A T T G A G A G A A A T	378	-
T T A A G T G A A G T G T T G T T T A T T G A A	379	-
A T T G A T T T G T T G A A A T A A G T G T T G	380	-
T G A A T T G T T G A T A A G T T A T G A A G A	381	-
G T T T G T T A T T G A G T A A G T T G A A T T	382	-
T G A T T T A G T A T G T A T T A G A G T T G A	383	-
T A A A T A G A G A T G A G A A T A A G A A A G	384	-
A G A A T G T T A T A T G T A G A G A A A T T G	385	-
A T T T A T G T A G T T G A G A G T G A T A A A	386	-
G T A A A G A T A G T T T G A G T A A T T T G A	387	-
G A A A T A G T A T A A T G T T A A G T G A G A	388	-
A T T G T A T A T T G T G T T G A A G A A A G T	389	-
G A G T T A A G T G T A A A T G A A A T G T A A	390	-
A T A G A T T G T G T G A A A G A A A G A A T T	391	-
T T A A T A G A A G T T T G T A G T A T G A T G	392	-
T T G T A T G T G A G A A T A A A G T T T A G T	393	-
G T G A T T A G A T A T G A T G A T A T G A A T	394	-
T G A A G A A G A A T T T A G A T T T G T A A G	395	-
T G T A T G A T T A T T G A T T A G T G T G T T	396	-
T G T G A A A G A G A A T G A T A G A T A T T T	397	-
A A T T G A A A T G A G T G T G T T T A A G A A	398	-
A T T A T A G A G T T A G T T T A G A A T G A G	399	-
A A A G A T A G A A A T T G A G T G T A T G A T	400	-
G T A G T T T G T T A A T G T T G T A T A A T G	401	-
A G A G A T A T T A G A A T G T A A G A A T A G	402	64
A G A A G T T T G A A A T A T G A T A G A A T G	403	-
T A G A A T G T A A A G T T T A G T A T A G A G	404	-

Secuencia	SEC ID n°:	N.º en ej. 1
A G T A G A T G T A T G T T A A T G T G A A T A	405	-
T G A A A G T G A A A T A T G A A A T G T T G T	406	-
A T A G T A T A T T G A G T T T G T A T G A A G	407	-
G A A G A A A T G T T T G T A G A A T A A G T A	408	-
A A T G A G T A T T G A A G A A A T G T A T A G	409	-
G T G A T A G A A T T T G T G T T T A A T G A A	410	66
T G T A G T A T G A A G A A T A A T G A A A T G	411	-
A T A G A A G T T A A T G A T A A T T G T G T G	412	-
G T G A T T G T A A G T A A G T A A A G A T A A	413	-
T A T G T A G T T T G T G T T A T T T G A A G A	414	-
T G A G T A A G T T T G T A T G T T T A A G T A	415	67
T A A A T G T A T G A G T G T G T A A A G A A A	416	-
G T A A G A G T A T T G A A A T T A G T A A G A	417	68
G T T G A G T G T A A A G A T T A T T G A T A A	418	-
A G T A T G A G T T A T T A G A T A A A G T G A	419	-
A T T T G T T A T A G A G T T G T G T T G T A T	420	-
T A A T T A G T A G T G T G T T G A A A T T T G	421	-
T G T A T T G A G A T T G T T A T T G T A T T G	422	-
G T T A T T A G A A G A G A T A A T T G A G T T	423	-
T T G A G T T G T G A T T A A G T A G T A T A T	424	-
G A T A G T A T A A T G A T T G A A G T A A T G	425	-
G T G A A A G A T A T T T G A G A G A T A A A T	426	-
A G T T A T G A T T T G A A G A A A T T G T T G	427	-
G T A A G T A T T T G A A T T T G A T G A G T T	428	-
T A A T A G T G T T A T A A G T G A A A G A G T	429	-
A A A T G A A T T G A T G T G T A T A T G A A G	430	-
A G A A A G T G A G T T G T T A A G T A T T T A	431	-
T T T A A T G T G T G A A T T G T G T A T A T A G	432	-
G T A A T A T G A T A G A A A A T G T A A A G A G	433	-
G A G A A T T G T T T A A A A G A T A G T T G T A	434	-
G A A T T T G T T A A G A A T G A G T T T G A T	435	-
A T A G T G A T G A T T A A A G A G A A T T T G	436	-
A T A G A T G T T T A G T T G A G A T T A T T G	437	-
A A G A G T G T A A A T A G A A A G T G A T A T	438	-
T G T G T A T T G A T T G T T G A G A T A A A T	439	-
T A G T A T A G T G A G A A A G A G T T A A A T	440	-
A A A G A T A A G A A A G A G A T G A T G T T T	441	-
G A A G T T A T T G A A A T A G A G A A G T A T	442	-
A T G T A T G T A T A G A A A G A G T A A A T G	443	-
G A T G T T T G T A A A G A T T G A A A T T G A	444	-
A A T T T A G A G A G T A T T T G T G T T G T A	445	-
A A T T T G T T T G A A A G A A A G T A A G T G	446	-
A A A G A G T A G T G T T A T T G T T A G A T A	447	-
G T A T G T T G T A T A T G T T G T T G A T A T	448	-
G T A G A A T T T G T T G A G T A T T T G T A A	449	-
A T G A A T T T A G T T A G T G T A A G A A A G	450	-
A T G A T A A G A A A T G T T G A T G A A G T A	451	-
T T G A T G A T G A A G A T A A T G T A G A T A	452	-
A G A T G A T A T G A T A T A G A T T A G A T G	453	-
T T G A A A G T T A G A A A G A T A G A T G T T	454	-
G T T T A A A T G T T A G T T A G A A A G T A A G	455	-
G A G A T T T A A G T T T G A A G T G A A A T A	456	-
T T T G T T A G T A G T T G T T A T A A G A G A	457	-
T A T G A G A A T A G T T T G T T A G T G A A T	458	-
T T G A A A G T T T A A A G A A G A G A T A A G	459	-
A A G T G A G T T G A A A T G A A A T A T G T T	460	-
G T T A G A A A T G A A A T G A G T A G T T A T	461	-

ES 2 382 542 T3

Secuencia	SEC ID nº:	N.º en ej. 1
T A A G T A T T G T A T T T G T G T G T G T A T	462	-
T G T A T T A G T A A A G A A G A G A G A A T A	463	-
G A G A A G A G A A A T A A G T T G A A A T A A	464	-
G T A A A G T A G A A A T A G A A T T G A G T T	465	-
G T G T G T T A T T T G T T T G T A A A G T A T	466	69
T T T G A T G T A T G A A T A T A G T A T G A G	467	-
A A G A T T G T G T G A A T A G T T G A A A T T	468	-
T A T A A A G T T T G A A G A T G A G T G A T A	469	-
A G A T A A A G A G A T T T A A G A T G T A T G	470	71
G A A G A A T T A A G T T G A G A A T T A A G A	471	-
T A G A G A A A T T T G A T A A A G A A A G A G	472	-
A A A G T T T A T G A A G T T A T T G A G T A G	473	-
A A A T A G T G T A A G T A A A G A G A T G A T	474	-
T A T G A T G A T T T A G T T A T A A G A G T G	475	-
T A G A T A A A T G T T A T G A T G A G T A A G	476	-
A G A T T G A T T G T G A T G A T T T G T A T A	477	-
T T A A G A A G A A T T G T A T A T G A G A G T	478	73
G T A G A A T G T T T A G A G T T G A A T A T A	479	-
G A G A A A T A G T A A G A A G T A A A T A G A	480	-
A T T G A A G T T G T T A T G T G A A G A T T T	481	-
T A A A T G T T G T G T A G A G T A A T T A G A	482	-
A A A T A A G A G T T T G A G A A G T T G T T T	483	-
A G T T G T A A T A A G A A G T G A T T T A A G	484	-
G T T A G A A T G T A T A T A G A G T T A G A T	485	74
T T G A T A T T G A A A G A G A A A G T T A T G	486	-
T T A A A G A G A G A A A T G T T T G A T T A G	487	-
T G T G A A T T T G A G T A T T A G T A A G A A	488	-
T A A T T T G A A T G T G A A A G T T G T T A G	489	-
A T G T G T T T G A A A G A T G A T G A T T T A	490	-
A A G T T A T G T T G A T A T T G A G T G A A A	491	-
T A G A T A A A G A A G A T A G A G A T T T A G	492	-
G A T G A A T G T A G A T A T A T G T A A T G A	493	-
G A A G A A T A G T T T A T G T A A A T G A T G	494	-
G T A G T A T A T A G T T A A A G A T G A G T T	495	-
G T T A T T T G T G T A T G A T T A T G A T T G	496	-
A G A G A T T A G A A A T T G A G A G A A T T A	497	-
G T A T G A T A G A G T T T A T A G T G A T A A	498	-
G T T A G A A A G A A T G A A A T T G A A G T A	499	-
A A G A A T G A G A A T A T A G A G A T G A A T	500	-
A A A G A G A A T A G T G T T T A A G A A G A T	501	-
G A T G T G T T A T T G A T A G A A A T T A G A	502	-
T A G A G T T A T A G A G A T A T T G T A T G A	503	-
G A G A G T T G A A T A A G T T A A A G A T A T	504	-
A G A T A T G A A A T A A G A T T G T T A G A G A	505	-
G A G T G A A T A G A A A G A T A T T G T A A T	506	-
A A A G A G A T A T T G A A G A G A A T A A A G	507	-
G T T A T A G A A T A A G A T T G T A A A G T G T	508	-
T G A T A G T A T G A T A A T G T G T T T A T G	509	-
T T T G T T G T T A A G T A T G T G A T T T A G	510	77
T A A A G T G T T G T G T T A A A G A T T A A G	511	-
T G T G T T T G A T T G A T T A A T G T T A T G	512	-
A T T A A T G A A T G A G T T G T T G T A A T G T	513	-
T A G A T G T T T G T G A G T T T G A T A T T A	514	-
G A A T G A A T A G T A A T A G A T G A T T T G	515	-
A A T A G T G T G T T G T T A T A T G A T T A G	516	-
T A G A T T A G A A G A T G T T G T G T A T T A	517	-
A A T G T G T G T G T T A A A T G A A T T T G T	518	-

Secuencia	SEC ID nº:	N.º en ej. 1
G A A T T A A G T A T A T G A G T G T A G A A A	519	-
T T A T T G T G T G T A A G T A G T G T A A A T	520	-
G T A G T A A A G A G A A T T G T T T A G T A T	521	80
A A G T T T G T A A G A A G T A G T T G A A T A	522	-
A G T T A T A G T A T A G T A G T A T A G A G A	523	-
G A A A G A A A A T G T G T A T A G T T T A A T G	524	-
T T G T G A G T A A T G A A T G A T G T A T T A	525	-
G T A G A G T T G T A A A T A G A G A A T A A A	526	-
A T T A A T G T A G A T T G T A A G A G A T A G	527	-
T T A G T G T G T T T G T A G A T A G A A T T A	528	-
A G A G A G T T T G T G T A T A T G T A T A A A	529	81
T T A A G T T T A G T G A G A T T T G T T A A G	530	-
A T G A A G T T T A T T G A A T A G T A G T G A	531	-
A T A T T T G T G T T G T A T G T T T G T G A A	532	-
A A A G T G T T T A T A G A A G A T T T G A T G	533	-
A A G A G A T A T G A T T T G T T A G T T G T A	534	-
A A G A A G A A A T G A G T G A T A A T G T A A	535	-
T A G T G T T T G A T A T G T T A A G A A G T T	536	-
G T A G A A A G T G A T A G A T T A G T A A T A	537	-
G A T A A A T G T T A A G T T A G T A T G A T G	538	-
A G A T T A G A A G A A T T G T T T A G A A T G	539	-
A T A T T T G A G A A G T G T G A A A T G A A T	540	-
T G A G T A A A T A G T T T A T G A G T A G T A	541	-
T T A G A G A G T A G A T A A A G A T T T G A T	542	-
A T T G T T T A A G T T G T T G A T A A G A T G	543	-
G T T G T A A A G T T A A A G T G T G A A T T T	544	-
A T A G A T T G T G T G T T T G T T A T A G T A	545	-
G T A A G T T A T T G A G A A T G A T A A T A G	546	-
T A G A T T A G T T G A T A A G T G T G T A A T	547	83
A A A T G T A A A T G A A G A G T G T T T G T T	548	-
G A T A G A A G A A A T G T A T A T A G T G A T	549	-
T A T A G A G T G T A T G T T A T G A T A A A G	550	-
T A T G A A G T G A T A A G A T G A A G A A T T	551	-
T G T T G A G A A T A G T A A G A G A A T T T A	552	-
T A G A T A A T G T G A A G T A A T A A G T G A	553	84
G T A T T A T G A T G A T A G T A G T A A G T A	554	-
A G A T A T G A T T T A G T A T T G A A T G T G	555	-
A A T T A A G T T T G T A G A G T G A T T T G A	556	-
A A G A A A T A G A T G T A G T A A G A T G T T	557	-
T T G A G A A G T T G T T G T A A T A A G A A T	558	-
A G T G T G A A A T A G T G A A A G T T T A A A	559	-
T T T A T G T A G T A G A T T T A T G T G A A G	560	-
A T T A A T G A G A A A T T A G T G T G T T A G	561	-
A T G T T A A T A G T G A T A G T A A A G T G A	562	-
T A T G T T G A T A A A T G A T T A T G A G T G	563	-
T T A T T A G A G T T G T G T G T G A T A T A T	564	-
T G T T G T T A T G A T T G A G T T A G A A T A	565	-
A A T T T G A G T T A A G A A G A A G T G T A A	566	-
A A A G A T A A A G T T A A G T G T T T G T A G	567	88
T G T T G A G A T G A T A T T G T A T A A G T T	568	-
T A A A T A G T G A A T G A G T T A T A G A G T	569	-
A T A G A T G T T A T G A T A G T T A G T T A G	570	-
G T T A A G T G A A G A T A T G T A T T G T T A	571	-
T A A G A A A G T A A A G T T T G T A G A T G T	572	-
A A G A G A A A G T T T G A T T G A A T A A A G	573	-
A T A T T A G A T G T G A G T T A T A T G T G T	574	-
A G T T T G A G T T T A G T A T T G T G A A T A	575	-

Secuencia	SEC ID nº:	N.º en ej. 1
A T G T T A A A T G A G A G A T T G T G T A T A	576	-
T A A A T G T T G T G A T T A T T G T G A G A T	577	-
T A A G A A T T G A A G T A A G A G T T A T T G	578	-
A G A G A T A G A A T T A A G T T T G T T G A T	579	-
G A A G A A T G T T A A G A A A T A T G T A A G	580	-
T A T T T G T G A T T A A G A A G T T G A G A A	581	-
A G T T A G A A T T T G T G T A G T A G A A T T	582	-
A A G T T T A T T G T T G A T G T T G T A T T G	583	-
G A A T G A G T T T A A G A G T T T A T A G T A	584	-
A G T G A A G A T T G T A T G T A G T A T A A A	585	-
A G T T G A A A T G A G T A T T A A G T A A T G	586	-
A T G T G T T A T T T G A G A T G A G T A A T T	587	-
A A A T A G T G T T G T T G A A G T T G T T A T	588	-
G T A G A G A A A G A T A T A T G T A G T T T A	589	-
G A G A G T A T T T G A T G A A T G A T T A T A	590	-
G A G T A T A A G T T T A G T G T A T A T T G A	591	-
A T A A T G T G A T T A T T G A T T G A G A G A	592	-
T T A G T T G T T A T G T G A G A G T A A T A A	593	-
A A A T G A G T A T A T T G A A T T G T G A T G	594	-
A A T T A G A A G T A A G T A G A G T T T A A G	595	3
T G T A A G T T T A A A G T A A G A A A T G T G	596	5
G A A A T G A T A A G T T G A T A T A A G A A G	597	-
A A T G A G T A G T T T G T A T T T G A G T T T	598	-
A G T G A A T G T A A G A T T A T G T A T T T G	599	6
G T A A T T G A A T T G A A A G A T A A G T G T	600	8
T A T G T T T A A G T A G T G A A A T A G A G T	601	-
G T A T T G A A A T T G A A T T A G A A G T A G	602	-
A A T A T G T A A T G T A G T T G A A A G T G A	603	-
T G A A T A T T G A G A A T T A T G A G A G T T	604	-
T A G T G T A A A T G A T G A A G A A A G T A T	605	-
G T A T G T G T A A A G A A A T T T G A T G T A	606	-
A A T T G T T T G A A A G T T T G T T G A G A A	607	-
A A T T G T T T G A G T A G T A T T A G T A G T	608	-
T A A T T G A G T T T G A A T A A G A G A G T T	609	-
T G T T G A T T G T A A G T A T G T T T A T T G T T	610	-
G A A A T T T G T G A G T A T G T A T T T G A A	611	-
T A A G A A T G A A T G T G A A G T G A A T A T	612	-
T A A T G T G A A G T T T G T G A A A G A T A T	613	-
T T G T A T A T G A A A G T A A G A A G A A G T	614	-
T A G A G A G A A G A A G A A A T A A G A A T A	615	-
A T T T G A A A T G T T A A T G A G A G A G A T	616	-
T T G T G T G T A T A T A G T A T T A G A A T G	617	-
A T T G T T A G T A T T G A T G T G A A G T T A	618	-
T G T T T G T A T T T G A A T G A A A T G A A G	619	-
T G T T A G A T T G T G T T A A A T G T A G T T	620	-
T A T A G A G T A T T G T A T A G A G A G A A A	621	-
A A A T A G T A A G A A T G T A G T T G T T G A	622	-
T G A G T G T G A T T T A T G A T T A A G T T A	623	-
A G A A T T T G T T G T A G T G T T A T G A T T	624	-
G A T T G A A G A A A G A A A T A G T T T G A A	625	-
G A T A A T A G A G A A T A G T A G A G T T A A	626	-
G A T T G A A A T T T G T A G T T A T A G T G A	627	-
G A T T T A A G A A G A T G A A T A A T G T A G	628	-
T T T G A G A G A A A G T A G A A T A A G A T A	629	-
G A T T A A G A G T A A A T G A G T A T A A G A	630	-
T T T G A T A G A A T T G A A A T T T G A G A G	631	-
T G A A G A A G A G T G T T A T A A G A T T T A	632	-

ES 2 382 542 T3

Secuencia	SEC ID n°:	N.º en ej. 1
G T G A A A T G A T T T A G A G T A A T A A G T	633	-
A A A T A A G A A T A G A G A G A A A A G T T	634	9
G T T G T A A A G T A A T A G A G A A A T T A G	635	-
A G T G A T T T A G A T T A T G T G A T G A T T	636	-
A G A G T A T A G T T T A G A T T T A T G T A G	637	-
A T G A T T A G A T A G T G A A A T T G T T A G	638	-
A T G A A A T G T A T T A G T T T A G A G T T G	639	-
A T A T T G A G T G A G A G T T A T T G T T A A	640	-
A G A T G T G T A T T G A A T T A A G A A G T T	641	-
T A A T G T G T T G A T A G A A T A G A G A T A	642	-
A A A T T A G T T G A A A G T A T G A G A A A G	643	11
T T T A G A G T T G A A G A A A T G T T A A T G	644	-
G A T T G T T G A T T A T T G A T G A A T T T G	645	-
T G T T G T T G T T G A A T T G A A G A A T T A	646	-
A T T A A G T A A G A A T T G A G A G T T T G A	647	12
G T A T G T T G T A A T G T A T T A A G A A A G	648	15
T A G T T G T G A T T T A T G T A A T G A T T G	649	-
T G A T A A T G A A A G T T T A T A G A G A G A	650	-
G T A A G A T T G T T T G T A T G A T A A G A T	651	-
T T G A A T T A A G A G T A A G A T G T T T A G	652	-
A A G T G T T T G T T T A G A G T A A A G A T A	653	-
A G A G A G A T A A A G T A T A G A A G T T A A	654	-
A T T A T G A A T A G T T A G A A A G A G A G T	655	-
T T G T T G A T A T T A G A G A A T G T G T T T	656	-
T T T A T T G A G A G T T T G T T A T T T G T G	657	-
A G T G T T A A G A A G T T G A T T A T T G A T	658	-
G A G A A A T G A T T G A A T G T T G A T A A T	659	-
G A T A A G T A T T A G T A T G A G T G T A A T	660	-
T T T G A T T T A A G A G T G T T G A A T G T A	661	16
A A G T T A G T A A A T A G A G T A G A A A G A	662	-
G T A A A G T A T G A A T A T G T G A A A T G T	663	-
T A A T A A G T G T G T T G T G A A T G T A A T	664	-
A A A G A T T T A G A G T A G A A A G A G A A T	665	-
T T A G T T T G A G T T G A A A T A G T A A A G	666	-
T A A T A G T A T G A G T A A G A T T G A A A G	667	-
G A A G A T T A G A T T G A T G T T A G T T A A	668	-
T A A A G A G A G A A A G T T A G T A A T A G A A	669	-
T A A G T A T G A G A A A T G A T G T G T T A T	670	-
G A G T T T G T T T G T T A G T T A T T G A T A	671	-
A A G T A A A G A A A T G T T A A G A G T A G T	672	-
A T G A G A A T T G T T G T T G A A A T G T A A	673	-
T T A G A T T A G A G T A G T A G A A G A A T A	674	-
T A G T G A T G A A G A A G T T A G A A A T T A	675	-
T A A T G T A G T A A T G T G A T G A T A A G T	676	-
T T G A G A A A G A A A T A A G T A G T G T A A A	677	-
T A A T G A G T G A G A T T A T A G A T T G T T	678	-
G T A T A A G A A A T G T G T G T T T G A T T A	679	-
G T G A A T G T G T T A A T G A A G A T A T A T	680	-
G A A A G T T A T T A G T A G T T A A A G A T G	681	-
T A G A A T T G T G T T T G A T A A G T G A T A	682	-
T G A T T T A G A T T G A G A G T T A A A T G A	683	-
A T T A T T G A G T T T G A A T G T T G A T A G	684	-
A T A G T A G T T A T G T T T G A T T T A G T G	685	-
A T A G A A G A A G A A T A A A G T T A G A G A	686	-
G A T G T T G A A A G T A A T G A A T T T G T A	687	-
G A G A T T G A T A G T A G A A A T G A T A A A	688	-
T G A G A G A A T A A A G T A T G A A T T T G A	689	-

ES 2 382 542 T3

Secuencia	SEC ID nº:	N.º en ej. 1
T A T A A A G A T G A T G T G A A T T A G T A G	690	-
T T A T G T A A G A A T G T T T G A G A G A A A	691	-
A G T A A A T G A T G A A T G A T A T G A T G A	692	-
G A A A T T T G T G T T A A A G T T G A A T G A	693	-
G A T G A A T G A T T G T G T T T A A G T A T A	694	-
G A A A T A A G T G A G A G T T A A T G A A A T	695	-
T G T T G A A A T A G T T A T T A G T T T G T G	696	-
T T T G A G A G T A T A T T G A T A T G A G A A	697	-
A T T G T G T G T A A A G T A A G A T T T A A G	698	-
T A T A G T T T G A A G T G T G A T G T A T T T	699	-
G T G A A G T T A T A G T G T A T A A A G A A T	700	-
G T A T G T T G A A T A G T A A A T A G A T T G	701	-
T T A G A A A G T G T G A T T T G T G T A T T T	702	-
T T T A G T A A T A T G T A A G A G A T G T G A	703	-
A G T A T G T A T A G A T G A T G T T T G T T T	704	-
A T T T A A G T A A A G T G T A G A G A T A A G	705	20
A T T T G T G T T G A A T T G T A A A G T G A A	706	-
A T G T T A T T A G A T T G T G A T G A A T G A	707	-
T A G T A G T A G A A T A T G A A A T T A G A G	708	-
T T T A A T G A G A A G A G T T A G A G T A T A	709	-
A A A G T T T A G T A G A G T G T A T G T A A A	710	-
A T A T A T G A T A G T A G A G T A G A T T A G	711	-
T G A G A A G T T A A T T G T A T A G A T T G A	712	-
T A T A G A G A T G T T A T A T G A A G T T G T	713	-
A A A T T T G T T A A G T T G T T G T T G T T G	714	-
T T G T T G A A G A T G A A A G T A G A A T T A	715	-
A A G A G A T A A G T A G T G T T T A T G T T T	716	-
A A T A A G A A G A A G T G A A A G A T T G A T	717	-
T A A G T T A A A G T T G A T G A T T G A T A G	718	-
A T A T A A G A T A A G A G T G T A A G T G A T	719	-
G T T A A A T G T T G T T G T T T A A G T G A T	720	-
G A G T T A A G T T A T T A G T T A A G A A G T	721	-
T A T T A G A G T T T G A G A A T A A G T A G T	722	21
T A A T G T T G T T A T G T G T T A G A T G T T	723	-
G A A A G T T G A T A G A A T G T A A T G T T T	724	-
T G A T A G A T G A A T T G A T T G A T T A G T	725	-
A T G A T A G A G T A A A G A A T A A G T T G T	726	-
A G T A A G T G T T A G A T A G T A T T G A A T	727	27
A T G T A G A T T A A A G T A G T G T A T G T T	728	-
T T A T T G A T A A T G A G A G A G T T A A A G	729	-
A T T T G T T A T G A T A A A T G T G T A G T G	730	29
T T G A A G A A A T A A G A G T A A T A A G A G	731	-
T G T G T A A T A A G T A G T A A G A T T A G A	732	-
A T G A A A G T T A G A G T T T A T G A T A A G	733	37
A T T A G T T A A G A G A G T T T G T A G A T T	734	-
T G T A G T A T T G T A T G A T T A A A G T G T	735	-
A G T T G A T A A A G A A G A A G A G T A T A T	736	-
G T A A T G A G A T A A A G A G A G A T A A T T	737	-
T G T G T T G A A G A T A A A G T T T A T G A T	738	-
A A G A A G A G T A G T T A G A A T T G A T T A	739	-
G A A T G A A G A T G A A G T T T G T T A A T A	740	-
A A A T T G T T G A G A T A A G A T A G T G A T	741	-
T G A T T G T T T A A T G A T G T G T G A T T A	742	-
A T G A A G T A T T G T T G A G T G A T T T A A	743	-
G T G T A A A T G T T T G A G A T G T A T A T T	744	46
A A T T G A T G A G T T T A A A G A G T T G A T	745	-
T T T G T G T A A T A T G A T T G A G A G T T T	746	-

Secuencia	SEC ID nº:	N.º en ej. 1
G T A G T A G A T G A T T A A G A A G A T A A A	747	-
T T T A A T G T G A A A T T T G T T G T G A G T	748	-
G T A A A G A A T T A G A T A A A G A G T G A T	749	-
A A T A G T T A A G T T T A A G A G T T G T G T	750	-
G T G T G A T G T T T A T A G A T T T G T T A T	751	-
G T A T A G T G T G A T T A G A T T T G T A A A	752	49
G T T G T A A G A A A G A T A T G T A A G A A A	753	-
A T A T T A G A T T G T A A A G A G A G T G A A	754	-
G A G T G A T A T T G A A A T T A G A T T G T A	755	-
T A A G A A G T T A A A G A A G A G A G T T T A	756	-
G A T G T T A G A T A A A G T T T A A G T A G T	757	-
G T G A T T G T A T G A G A A A T G T T A A A T	758	-
T G A T T A T T G T A A G A A A G A T T G A G A	759	-
A A G A A T T G T G T A A G T T T A T G A G T A	760	-
T T G T A T T T A G A A G A T T T G T A G A T G	761	-
T A T A T G T T T G T G T A A G A A G A A A T G	762	-
G A T A A T G T G T G A A T T T G T G A A T A A	763	-
T T A G A A A T G T G A G A T T T A A G A G T T	764	-
A G T G T A G A A T T T G T A T T T A G T T G T	765	-
T A G T T A A G A T A G A G T A A A T G A T A G	766	-
G A A G T G A T A T T G T A A A T T G A T A A G	767	-
G T A A T T G T G T T A G A T T T A A G A A G T	768	-
T G A T A T T T G T G A A T T G A T A G T A T G	769	-
A A G T A A A G A G A T A T A G T T A A G T T G	770	-
A T T A G T T A A G T T A T T T G T G A G T G A	771	-
A G A T G A A G T A G T T T A T G A A T T A G A	772	-
T G A G T T A G T T A A G T G A T A G T T A A A	773	-
T T A T T G T A G A T T T A G A G A A G A T G A	774	-
T A T T T G T G T T T G T T G A T T A G A T A G	775	-
G T A T A A T G T G T G T G A A A G T T A T A A	776	-
T A T A T G T T G A G T A T A A A G A G A G A A	777	-
T T A G T T A G T T T A A A G A T T G T G A G T	778	-
T T T A G A A T A A G T G A T G T G A T G A A A	779	-
A G A G T A A T G T G T A A A T A G T T A G A T	780	-
T G T G A T A A A G A G A A A T T A G T T G T T	781	-
G A A T T T A G T G A A T G T T T G A G A T T A	782	-
T G T G A T G T G T A A G T A T A T G A A A T T	783	-
T T G T G A A T G A T T A A T G A A T A G A A G	784	51
A A T G T T G T T T A G A T T G A G A A A G T T	785	-
A G A T T G T G T T A G T A T T A G T A T A A G	786	-
T T G A T G T A T T A G A A A G T T T A T G T G	787	-
T A T G A T T G T G T G T T A G A G A A T T T A	788	-
T A G T G T A G A T A T T T G A T A G T T A T G	789	52
A G T T T A A T G T G T T T A G T T G T T A T G	790	-
T G T G T A A A G T A G A A A G T A A A G A T T	791	-
G T T A T G A T A T A G T G A G T T G T T A T T	792	53
T T T G A T T G A A T G T T A A T A G T G T G T	793	-
A G A G T A T T A G T A G T T A T T G T A A G T	794	54
T A A G T A G A A A G A A G A A G A T A T T T G	795	-
A G A A A G A G A A T T A T G T A A T G A A A G	796	-
T T A G A T T T G T T A G T G T G A T T T A A G	797	-
G A T G A T T A A G A T A T A G A G A T A G T T	798	-
A T A T T T G A G T G A T T A A G A G T A A T G	799	-
T G T A T T G T G A G T T A A G T A T A A G T T	800	-
A A T T T A G T A G A A A G T G T T G T G T T T	801	-
G T T A G A A G A T T A A G T T G A A T A A T G	802	-
T A A A G T A T G T G A G A T G A T T T A T G T	803	-

Secuencia	SEC ID nº:	N.º en ej. 1
T G A A A T G A T T A A A G A T G A A G A T G A	804	-
T T A T T A G A T G T T G A G T G T T T G T T T	805	-
T A G T G T T T A A A G A G T A G T A T A T G A	806	-
A G T T A T A A G T A A A T G A T G T T G A T G	807	-
T T A A G A G A G A A A T A A G T G T A T T G T	808	-
G A T A T T G A A A T G T G T A A A T G A T G A	809	-
A T G A T G A A T T A A G A A A G A A A G A G A	810	-
G A A T A G T T T T G A T T T G T G T T T G T T A	811	-
A G T T G T T T A G A T T T G A T T T G T A A G	812	-
G T A T G A G A T T T G A T A T A A G A T T A G	813	-
T T T A T A G T G A G T A T A G T G A T G A T T	814	-
T A T A T G T G A A G A T A T A A G T G T T T G	815	-
A T T G A T A G A T G A T A G T A A T T G A G T	816	-
T G A T A G A T G T G A A G A A T T T G A T T T	817	-
G A A G A T A T T G A A A G A A T T T G A T G T	818	55
G A T G T T T A G T G T A G A T A T A G A T T T	819	-
G A A T A T T G A G T T A T A A G T A G T A G T	820	-
A G T G A G T A A G T A A T A G A A A G A T T T	821	-
G T A G A A T A A G T A A T T T G T G A G A T A	822	-
G A G T T A T T T G A G A T T T A G A T G T T T	823	-
G A A A T G A T G A T T G A A T T T A G A G A T	824	-
A A A T A G T G T G A G A A T A G T T A A G T A	825	-
A T G T G T T A A G T T G T A G A A G A A T A A	826	-
A T A A T G A G T T A A T A G T G T A A G A A G	827	-
A T A A G A G A T G T T T A A G T T A G A A A G	828	-
T G T T A G T G T T A G A A A T A T G A A A G A	829	-
T T T A G A A G A T T G T T A G A T A A G T T G	830	-
G T G T A A T G T A T A A G A T A G T T A A G T	831	-
T A T T A G A G A G A A A T T G T A G A G A T T	832	57
T A G T G A G A T A A A G T A A A G T T T A T G	833	-
T T G T G A A A G T T A A G T A A G T T A G T T	834	-
A A A G T G T A A G T T G A A G A A T A T T G A	835	-
G A A T A G A G T G T T A T T T G A A A T A G A	836	-
T A T A A G A G A G A G A T A A G T A A T A A G	837	-
T G A G T G A A A T T G A T A G A G T A A A T T	838	-
G A T G A A T A A G T T T A A G T G A G A A A T	839	-
G T G T G A T A T G T T T A T T G A T T A A G T	840	-
T A A A G T G A G T G T A A A T G A T A A T G A	841	-
G T A G A G T T T G A T T T G A A A G A A T A T	842	-
G A A T A T T G T T A T G T T T G T T A T G A G	843	-
G T G T A A T A A G A T G T A T T G T T G T T T	844	-
T A A A T T G A T T G T G A G T T G A A G A A T	845	-
T G A G A T A G T T A T A G T T A A G T T T A G	846	-
A G T T T G T T A A G A T T A T G T A G A A A G	847	-
G A A T G T G T A G A A T A A G A G A T T A A A	848	-
G T A T T A T G A A A G A A G T T G T T G T T T	849	-
G T G T T A T A G A A G T T A A A T G T T A A G	850	58
T T A A G A G T A G T G A A T A T G A T A G T A	851	-
A A T G T T A T A A G A T G A G A G T T T A G T	852	-
A T A T A A G A T T T G A T G T A G T G T A G T	853	-
T A T G T T T G T T G T T G T T A A G T T T G A	854	-
G A T A G T T T A G T A T A G A A G A T A A A G	855	-
G T T G A A T A T A G A G A T A G T A A A T A G	856	-
A G A G A A G A T T T A G T A A G A A T G A T A	857	-
T G A A T G A G A A A G A T A T T G A G T A T T	858	-
T G A A G A T T A T A G T A G T T G T A T A G A	859	-
G A T T A G T A G T A T T G A A G A T T A T G T	860	-

ES 2 382 542 T3

Secuencia	SEC ID nº:	N.º en ej. 1
T G A A A T G T G T A T T T G T A T G T T T A G	861	59
A T T A A A G T T G A T A T G A A A G A A G T G	862	-
A A T G T A G A G A T T G T A G T G A A T A T T	863	62
T T A T T T G T T G A G T G T A A A T G T G A T	864	-
A T G T A A T T G T G A A T A A T G T A T G T G	865	63
G A T T T G T A T A G A G A T T A G T A A G T A	866	-
A A T A T T G T T G T T T A G A G A A A G A A G	867	-
A T G A T G A T G T A T T T G T A A A G A G T A	868	-
A A T G T A T T T G T G T G A T T G T G T A A A	869	-
A G T G T T A T G A A G A A T A G T A A G A A T	870	-
G T T A T G T A G A G A T G A A A G A A A T T A	871	65
G T T T G T A T T A G A T A A A T G A G T T G T	872	-
T G A T T T A T G A G A T T A A G A G A A A G A	873	-
T T T G T G T G T T A T T G T A A T T G A G A T	874	70
G A T G T G T G A T A T G A T T A A A G A A A T	875	-
A G A T T A T A G A T T T G T A G A G A A A G T	876	-
G A A G A G T A T G T A A T A G T A T T G T A T	877	-
T T T G T A A T G T T G T T G A G T T T A A G A	878	-
A G T A A A T A G T A G T A T G A A T A A G A G	879	-
G A A T G T T G A A T T G A A A T A T G A G T T	880	-
A G T A G T T A A T T G A T A G T A A G T T T G	881	-
A G T G T A A A G A A A T G A A T G A A T A A G	882	-
T G T T A G A T A T T T G T G A A A T G T G A A	883	-
T G T A T G T T G A G T T T G A A T T G T T A T	884	-
T G A G T G A A T T A G T T A T G T T G T T A T	885	-
G A A G A A A G A A A T G A G A A A G A T T A T	886	-
T T A A G T A A G T T G T G T T G A T A T T A G	887	-
A T G A T G T G T T T G A T T T G A A T T G A A	888	72
A A G T A A G T G A A A T T G T T G T T T G A A	889	-
A T G A A G T G T A A A G T T T G A A A G A A A	890	-
A G A G A G T A A G A T A A T T G T A T A G T A	891	-
T T T A T G A G A T A G A T G A A A T A A G T G	892	-
A G A A A T T A G T A G T A A T G A T T T G T G	893	-
G A T T T G A G A T T G A A T G A G A A T A T A	894	-
G A T T A G A A A G A T G A A T A A G A T G A	895	-
T A G A T A G A A A G T A T A T G T T G T A G T	896	-
G A A G A T A G T A A A G T A A A G T A A G T T	897	-
A A A T G T G T G T T T A G T A G T T G T A A A	898	75
T T G T T G A A G T A A G A G A T G A A T A A A	899	-
T A T T T G A G A G A A A G A A A G A G T T T A	900	-
T A T T T A G T G A T G A A T T T G T G A T G T	901	-
T T A T A G T G A T G A T G A T A A G T T G A T	902	-
T A A A G A T A A T T G T A G A A A G T A G T G	903	-
G T T T A G T A T T G A T A T T G T G T G T A A	904	-
G T G T T G T G A A T A A G A T T G A A A T A T	905	-
A A A G A A A G T A T A A A G T G A G A T A G A	906	-
T A T T T G T A A G A A G T G T A G A T A T T G	907	-
T A G A A G A T G A A A T T G T G A T T T G T T	908	-
A T A A T A G T A A G T G A A T G A T G A G A T	909	-
A A T G T G A A T A A G A T A A A G T G T G T A	910	-
A T T G A A G A T A A A G A T G T T G T T T A G	911	-
T G A A A T A G A A G T G A G A T T A T A G T A	912	76
A G T T A T T G T G A A A G A G T T T A T G A T	913	-
A A A T A G T A G T G A T A G A G A A G A T T T	914	-
A G T G T A T G A A G T G T A A T A A G A T T A	915	-
T G A T T A A G A T T G T G T A G T G T T A T A	916	-
A G T T T A T G A T A T T T G T A G A T G A G T	917	-

Secuencia	SEC ID nº:	N.º en ej. 1
T A T G T G T A T G A A G A T T A T A G T T A G	918	78
G A A A T T G T T G T A T A G A G T G A T A T A	919	-
T A G A A A T A G T T T A A G T A T A G T G T G	920	-
T G A T T T A G A T G T T T A T T G T G A G A A	921	-
A A G T T G A T A T T T G T T G T T A G A T G A	922	-
T G A T G T G A T A A T G A G A A T A A A G A A	923	79
A A A G T T T A G T T T G T A T T A G T A G A G	924	-
A G T T T G A T G T G A T A G T A A A T A G A A	925	-
A A G T G T T A T T G A A T G T G A T G T T A T	926	-
A A A T T G A A G T G T G A T A A T G T T T G T	927	-
G T T T A G T G A T T A A A G A T A G A T T A G	928	82
A T A A G T G T A T A A G A G A A G T G T T A A	929	-
A T G A A T T T G T T T G T G A T G A A G T T A	930	-
A A A G A A T T G A G A A A T G A A A G T T A G	931	-
A G T G T A A G A G T A T A A A G T A T T T G A	932	-
G A A T T A A G A T T G T T A T A T G T G A G T	933	-
T A T G A A A G T G T T G T T T A A G T A A G A	934	-
T A A A G T A A A T G T T A T G T G A G A G A A	935	-
A A A G A T A T T G A T T G A G A T A G A G T T	936	-
A A G T G A T A T G A A T A T G T G A G A A A T	937	-
A A A T A G A G T T T G T T A A T G T A A G T G	938	-
G A T T T A G A T G A G T T A A G A A T T T A G	939	-
T T G T A A A T G A G T G T G A A T A T T G T A	940	-
A G T A G T G T A T T T G A G A T A A T A G A A	941	-
T G A G T T A A A G A G T T G T T G A T A T T T	942	-
A A A G A G T G T A T T A G A A A T A G T T T G	943	-
G T T T A G T T A T T T G A T G A G A T A A T G	944	-
A A G T G T A A A T G A A T A A A G A G T T G T	945	-
A A T A A A G T G A G T A G A A G T G T A A T T	946	-
T A T T G A G T T T G T G T A A A G A A G A T A	947	-
T T T A T A G T T T G T T G T G T T G A A A G T T	948	-
A T G A A A T A T G A T T G T G T T T G T T G T	949	-
A A A G A G A T G T A A A G T G A G T T A T T A	950	-
T T G A A G A A A G T T A G A T G A T G A A T T	951	-
A T G T T A T T T T G T T T A G T T T G T G T G A	952	-
A A A T A T G A A T T T G A A G A G A A G T G A	953	-
G A T T A G A T A T A G A A T A T T G A A G A G	954	-
T T A G A A T A A G A G A A A T G T A T G T G T	955	-
T T T A T G A A A G A G A A G T G T A T T A T G	956	-
G T A A G T A T T A A G T G T G A T T T A G T A	957	-
A T A A A G A G A A G T A A A G A G T A A A G T	958	-
A T T G T T A A T T G A A G T G T A T G A A A G	959	-
T A T A T A G T T G A G T T G A G T A A G A T T	960	-
T A G A T G A G A T A T A T G A A A G A T A G T	961	-
A T A A G A A G A T G A T T T G T G T A A A T G	962	-
T T A G T A A T A A G A A A G A T G A A G A G A	963	-
G A T T T G T G A G T A A A G T A A A T A G A A	964	-
A A A T A G A T G T A G A A T T T G T G T G T T	965	-
G A A A T T A G T G T T T G T G T G T A T T A T	966	-
A T T T G A G T A T G A T A G A A G A T T G T T	967	-
A T A G A G T T G A A G T A T G T A A A G T T T	968	-
T A A T T T G A T G A A T G T T T A A T T G T G	969	-
T T A G T T T A T G A G A G T G A G A T T T A A	970	-
G T T G T T A G A G T G T T A T G A A A T T T	971	-
T T T A T T G T G A T G T G A A A T A A G A G A	972	-
G T A A G T A A T A T G A T A G T G A T T A A G	973	-
T G A G A T G A T G T A T A T G T A G T A A T A	974	-

Secuencia	SEC ID nº:	N.º en ej. 1
A A T T G A G A A A G A G A T A A A T G A T A G	975	85
T T T G A A G T G A T G T T A G A A T G T T T A	976	-
A G T T G T T G T G T A A T T G T T A G T A A A	977	-
A T A G T G A G A A G T G A T A A G A T A T T T	978	-
G T G T G A T A A G T A A T T G A G T T A A A T	979	-
T A G T T A T T G T T T G T G A A T T T G A G A	980	-
A T A G T T G A A T A G T A A T T T G A A G A G	981	-
A T G T T T G T G T T T G A A T A G A G A A T A	982	-
T G A T A A A G A T A T G A G A G A T T G T A A	983	-
T A A A G A T G A G A T G T T G T T A A A G T T	984	-
A A G T G A A A T T T G T A A G A A T T A G T G	985	-
G A A A T G A G A G T T A T T G A T A G T T T A	986	-
T T T G T A A A A T G A G A T A T A G T G T T A G	987	-
G T T A A T T G T G A T A T T T G A T T A G T G	988	-
A G A G T G T T G A T A A A G A T G T T T A T A	989	-
A A T T G T G A G A A A T T G A T A A G A A G A	990	-
T T A A A G A G A A T T G A G A A G A G A A A T	991	-
T T G T T A G A A G A A T T G A A T G T A T G T	992	-
A G T T A A G A T A T G T G T G A T G T T T A A	993	-
T G A G T T A T G T T G T A A T A G A A A T T G	994	-
T T A G A T A A G T T T A G A G A T T G A G A A	995	-
A T G A G T A A A T A A G A G T A T T T G A A G T	996	-
T G T T T A A G T G T A A T G A T T T G T T A G	997	-
T T G A A G A A G A T T G T T A T T G T T G A A	998	-
T A T A G A A A G A T T A A A G A G T G A A T G	999	-
T A A A T T G T T A G A A A T T T G A G T G T G	1000	-
A T T G T T A G T G T G T T A T T G A T T A T G	1001	-
G A G A A T T A T G T G T G A A T A T A G A A A	1002	-
T T G A T T G A T A A A G T A A A G A G T G T A	1003	-
G T G T G T A A A T T G A A T A T G T T A A T G	1004	-
A A A G T A A A G A A A G A A G T T T G A A A G	1005	-
T T T A G T T G A A G A A T A G A A A G A A A G	1006	-
G T G T A A T A A G A G T G A A T A G T A A T T	1007	-
T A T T G A A A T A A G A G A G A T T T G T G A	1008	-
A T G A G A A A G A A G A A G T T A A G A T T T	1009	-
A A G A G T G A G T A T A T T G T T A A A G A A	1010	-
T T T G T A A A G T G A T G A T G T A A G A T A	1011	-
G A T G T T A T G T G A T G A A A T A T G T A T	1012	-
G T A G A A T A A A G T G T T A A A G T G T T A	1013	-
A A A G A G T A T G T G T G T A T G A T A T T T	1014	-
A A A G A T A A G A G T T A G T A A A T T G T G	1015	-
A A G A A T T A G A G A A T A A G T G T G A T A	1016	-
G A T A A G A A A G T G A A A T G T A A A T T G	1017	86
G A T G A A A G A T G T T T A A A G T T T G T T	1018	-
A G T G T A A G T A A T A A G T T T G A G A A A	1019	-
G T T G A G A A T T A G A A T T T G A T A A A G	1020	87
T T A A G A A A T T T G T A T G T G T T G T T G	1021	-
A G A A G A T T T A G A T G A A A T G A G T T T	1022	-
T A A G T T T G A G A T A A A G A T G A T A T G	1023	-
T G A G A T A G T T T G T A A T A T G T T T G T	1024	-
A G T T T G A A A T T G T A A G T T T G A T G A	1025	-
T A G A A T T G A T T A A T G A T G A G T A G T	1026	-
A G A G A T T T G T A A T A A G T A T T G A A G	1027	-
A T A A T G A T G T A A T G T A A G T A G T G T	1028	-
T G A A A T T T G A T G A G A G A T A T G T T A	1029	-
T G T G T A A A G T A T A G T T T A T G T T A G	1030	-
T G A A T A A G T G A A A T A G A A T G A A T G	1031	-

ES 2 382 542 T3

Secuencia	SEC ID nº:	N.º en ej. 1
A A A G A A A G A T T G T A A T A A G T A G A G	1032	-
A A T G A A A T A G T G T T A A A T G A G T G T	1033	89
G T A G A T A A A G A T G T G A A T T A T G A T	1034	-
G A T A G T A T A T G T G T G T A T T T G T T T	1035	-
A T G T T T G T A G A A A T G T T T G A A G A T	1036	-
A A A T T T G T A G A G A G A A A T T T G T T G	1037	-
T A G A A T A A G A T T A G T A A G T G T A G A	1038	-
T G A T T T A G A G A A A T A T G A G T A G A A	1039	-
A A T A G A G T A T G T T G T T T A T G A G A A	1040	-
G A T G A T G A A G A G T T T A T T G T A A A T	1041	-
A A G T A A A G A A G A A G A A A T G T G T T A	1042	-
T T G A A G A A T T A A G T G T T T A G T G T A	1043	-
A G A A A G A A T G T T G A T T T A T G A T G T	1044	-
G A T T A A A G A G A T G T T G A T T G A A A T	1045	-
A A T G A T A A T T G T T G A G A G A G T A A T	1046	-
G T T T G T T T G A A A G T G T A A A G T A T A T	1047	90
T G A G T T A T A T G A G A A A G T G T A A T T	1048	-
T T G T G A G A A A G A A G T A T A T A G A A T	1049	-
G T A A G T T T A G A G T T A T A G A G T T T A	1050	-
G A T A G A T A G A T A A G T T A A T T G A A G	1051	-
A G A G A T G A T T G T T T A T G T A T T A T G	1052	-
A A A G T T A A G A A A T T G T A G T G A T A G	1053	-
T T T G A T A T T G T T T G T G A G T G T A T A	1054	-
A T T T G T A G A A A G T T G T T A T G A G T T	1055	-
G A T T T G A G T A A G T T T A T A G A T G A A	1056	-
A A G A T A A A G T G A G T T G A T T T A G A T	1057	-
G A T A T T G T A A G A T A T G T T G T A A A G	1058	-
G T A A G A G T G T A T T G T A A G T T A A T T	1059	-
G T G T G A T T A G T A A T G A A G T A T T T A	1060	91
G T A A G A A A G A T T A A G T G T T A G T A A	1061	-
A G T A G A A A G T T G A A A T T G A T T A T G	1062	92
T A A G A G A A G T T G A G T A A T G T A T T T	1063	-
G T T A A G A A A T A G T A G A T A A G T G A A	1064	-
T A A G T A A A T T G A A A G T G T A T A G T G	1065	-
A A G A T G T A T G T T T A T T G T T G T G T A	1066	-
A T T T A G A A T A T A G T G A A G A G A T A G	1067	-
G T T A T G A A A G A G T A T G T G T T A A A T	1068	93
T A T T A T G T G A A G A A G A A T G A T T A G	1069	-
T A A T A A G T T G A A G A G A A T T G T T G T	1070	-
T G A T G T T T G A T G T A A T T G T T A A A G	1071	-
G T G A A A G A T T T G A G T T T G T A T A A T	1072	-
A G A G A A T A T A G A T T G A G A T T T G T T	1073	-
T T T G A G A T G T G A T G A T A A A G T T A A	1074	-
G T T G T A A A T T G T A G T A A A G A A G T A	1075	94
G T G T T A T G A T G T T G T T T G T A T T A T	1076	-
A T T A T T G T G T A G A T G T A T T A A G A G	1077	-
G T T A G A A A G A T T T A G A A G T T A G T T	1078	-
T T G T G T A T T A A G A G A G T G A A A T A T	1079	-
G T T T A A G A T A G A A A G A G T G A T T T A	1080	-
A A T G A G A A A T A G A T A G T T A T T G T G	1081	-
T G A A T T G A A T A A G A A T T T G T T G T G	1082	95
A A T A A G A T T G A A T T A G T G A G T A A G	1083	-
A A T G T T T G A G A G A T T T A G T A A A G A	1084	-
A G T T T A G A A T A G A A A T G T G T T T G A	1085	-
T A T A A G T A A G T G T T A A G A T T T G A G	1086	-
G T A G T G A A T A A G T T A G T G T T A A T A	1087	-
A A G T G T G T T A A A G T A A A T G T A G A T	1088	-

Secuencia	SEC ID nº:	N.º en ej. 1
A G A G A T G T T T A T G T T G T G A A T T A A	1089	-
A G T T G A A T A T T G A T G A T A A G A A G A	1090	-
T G A A T G T G A G A T G T T T A G A A T A A T	1091	-
A A T A A T G A T G T A A G T T T G A G T T T G	1092	-
A A A G A G T G A A T A G A A A T A A G A G A A	1093	-
A A T A A A G T T A T T G A G A G A G T T T A G	1094	-
A G T A G T G T T G T A G T T T A G T A T A T A	1095	-
G T A A G A A T G T A T T A G A T A T T T G T G	1096	-
G A T A A A T G T T T G A T A A A G T A G T T G	1097	-
A T A G T A T G T A T G T G T G A A G A T T T A	1098	-
A T G A A T G T A G A G T G A T T A G T T T A A	1099	-
G T A G T A T T T A G T G A T G T A A G A A T A	1100	-
A G A A T T G T A T T G A A G A A G A A T A T G	1101	-
T T T A T A G A A T T G A G A G A A G T T A A G	1102	-
A A A G T A G T A G A G A T T T G A G A A T T A	1103	-
T T T A A A G A A A G T A T T G T A A G A G T G	1104	-
A A A T T G A G A A A G T G A A T G A A G T T T	1105	-
A A G A A A T A A G T A T G A T A G T A G T A G	1106	-
A T T T G A A T T G T A T T G T A G T T T G T G	1107	-
A A G A G A A T A A T G T A G A G A T A T A A G	1108	-
T G T G T A A T A G T T G T T A A T G A G T A A	1109	-
T A T A G T T G T A G T T T A G A T G A A T G T	1110	-
A T T G T G T T A G A A T G A T G T T A A T A G	1111	-
G T T T G T A T A G T A T T T G A T T G A T G T	1112	-
A G A G T A A A G T A T G A G T T A T G A A T A	1113	-
G A A A G T T T A A G T G A T G T A T A T T G T	1114	96
T T A A A T G A T A A A G A G T A G T G A A G T	1115	-
T T A A A T G T G T G A G A A G A T G A A T A A	1116	-
A T T T G T A T A A A G T G A A G A A G A A A	1117	97
T G A T T A G T A T T T G T G A A G A G A T T T	1118	-
T T T G A A T G A A A T T G A T G A T A G A T G	1119	-
A G A G T A A G A T T A A G A A T A A G A A A G	1120	-
A T T G A A T T G A G A A G T G A A G T A A A T	1121	-
T T T A G A G A A A G T A T T G T T T G A A A G A	1122	-
T A A A G T G A A A G A T T T G A A A T G A T G	1123	-
G A A A G T T A G A G A A A T G T A G A A A T T	1124	-
G T G A A T A A T G A A G A A G T T A T G T T A	1125	98
T T G T G A A T A A A G T A G A T G T G T T A T	1126	-
T T A T A T G A T A T G A G T T T G T G T T G A	1127	-
T T G A T T T G T G T G A G T A T T A G T T A T	1128	-
A A A G T G A T T A A G T T A G T T T G A G A T	1129	-
T T G T A T T T G T A T A A T G T T G A A G A G	1130	-
G T T T G A A A T T A G T G T G A G A A A T A T	1131	-
A A T G T T G A G A T T G A T A A T G T T G A A	1132	-
T A G T A G T A G T A T T G T T G T A A T A A G	1133	-
G T T G T A A T T T G A G T G T T A G T T A T T	1134	-
T G A A T A T G A T A G T T A G T A A T T G T G	1135	-
T G A T A G T A T G T T T G T G A T T A A A G A	1136	-
G A T G T A T A A A G A G T A T G T T A T A A G	1137	-
A G T G A G A T T T A G A A G A T G T T A T T A	1138	-
A T G A G A A T T T G T T A A A G A G A A A G T	1139	-
A A A G A A T T A G T A T G A T A G A T G A G A	1140	99
T A G A G T T G T A T A G T T T A T A G T T G A	1141	-
G T A G A A T G A T T G T T T A G A A G A T T T	1142	-
G T T T A T G T T T G A G A A G A G T T A T T T	1143	-
T A G A A G T T T G A A A G T T A T T G A T T G	1144	-
G A T G A A G A G T A T T T G T T A T A T G T A	1145	-

Secuencia	SEC ID nº:	N.º en ej. 1
G A T G A A T A T A G T A A G T A T T G A G T A	1146	100
T A G T G A T G A A A T T T G A G A T A G A T A	1147	-
G A A A G A A A T T G A A G A G T T T G A T A T	1148	-
A T T T G A G T A T T T G T G T A T T G A A T G	1149	-
A T G A G T T G A A A T T T G A A G T A T T G T	1150	-
T T A A T A G T G A G A G A G T A T A T G T A A	1151	-
A T T A A G A G A G T G A G T A A A T G T A A A	1152	-
A A G A A T A G A T G A G A T T A G A A A T A G	1153	-
A G T T T A A A G A G T T A G A A T T G A A A G	1154	-
G T A A G A T T T G T T G A A T A A A G A A G A	1155	-
A G A G A A A G A A G T T A A A G T G A T A T T	1156	-
T A A T A G A G A A G A G A T G T A T G A A T A	1157	-
T T A T T A G T G A T A A G T G A A G T T T A G	1158	-
A T A A T G T A A A G A T G A G T T T A T G A G	1159	-
T T G A T T T G A G A G T T G A T A A G A T T T	1160	-
A T G A T T A T T G T G T G T A G A A T T A G A	1161	-
T A T A A A G A T A T A G T A G A T G A T G T G	1162	-
T T T A G T T G A G A T G A A G T T A T T A G A	1163	-
A T T G A A T T G A T A T A G T G T A A A G T G	1164	-
G A A G A A A G A T T A T T G T A T T G A G T T	1165	-
A T T G A G T G T A G T G A T T T A G A A A T A	1166	-
A A T A A A G T G T T T A A G A G T A G A G T A	1167	-
G T A G A G A T A A T T G A T G T G T A A T T T	1168	-

Toda la bibliografía a la que se hace referencia en esta memoria descriptiva se incorpora como referencia a la presente memoria.

- 5 El alcance de protección buscado para la invención descrita en la presente memoria está definido por las reivindicaciones adjuntas. También se entenderá que cualquier elemento citado anteriormente o en las reivindicaciones, puede combinarse con los elementos de cualquier reivindicación. En particular, pueden combinarse elementos de una reivindicación dependiente con cualquier elemento de una reivindicación de la que dependa, o con cualquier otro elemento compatible de la invención.

- 10 Esta solicitud reivindica la prioridad de las solicitudes provisionales de patente US nº 60/263.710 y nº 60/303.799, presentadas el 25 de enero de 2001 y el 10 de julio de 2001. Estos dos documentos se incorporan como referencia a la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende una pluralidad de complementos de etiqueta de oligonucleótido que presentan hibridación cruzada mínima, en la que:

(a) cada oligonucleótido está libre de residuos o bien de citosina o bien de guanina,

(b) no hay dos residuos de citosina o de guanina situados adyacentes entre sí en un oligonucleótido y dos residuos de citosina o de guanina cualesquiera están separados como máximo por 6 residuos distintos de citosina o distintos de guanina, respectivamente,

(c) el número de residuos de citosina o de guanina en cada oligonucleótido no supera $L/4$ en el que L es el número de bases en el oligonucleótido,

(d) la longitud de cada oligonucleótido se diferencia en no más de cinco bases de la longitud media de todos los oligonucleótidos en la composición,

(e) cada oligonucleótido no contiene 4 o más nucleótidos idénticos contiguos,

(f) el número de residuos de guanina o de citosina en cada oligonucleótido no varía del número medio de residuos de guanina o de citosina en todos los demás oligonucleótidos de la composición en más de uno,

(g) cada complemento de etiqueta contiene un residuo de guanina o un residuo de citosina respectivamente, dentro de siete residuos de un extremo del oligonucleótido,

(h) cuando cada complemento de etiqueta de oligonucleótido se expone a condiciones de hibridación que comprenden NaCl 0,2 M, Tris 0,1 M, Triton X-100 al 0,08%, pH 8,0 a 37°C, el grado máximo de hibridación entre el complemento de etiqueta y una etiqueta que no es totalmente complementaria al complemento de etiqueta no supera el 30% del grado de hibridación entre el complemento de etiqueta y su etiqueta totalmente complementaria; y

(i) en la que cada oligonucleótido presenta entre 18 y 30 nucleótidos de longitud.

2. Composición según la reivindicación 1, en la que cada oligonucleótido está libre de residuos de citosina.

3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que cuando cada complemento de etiqueta de oligonucleótido se expone a condiciones de hibridación que comprenden NaCl 0,2 M, Tris 0,1 M, Triton X-100 al 0,08%, pH 8,0 a 37°C, el grado máximo de hibridación entre el complemento de etiqueta y una etiqueta que no es totalmente complementaria al complemento de etiqueta no supera el 25% del grado de hibridación entre el complemento de etiqueta y su etiqueta totalmente complementaria.

4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que cuando cada complemento de etiqueta de oligonucleótido se expone a condiciones de hibridación que comprenden NaCl 0,2 M, Tris 0,1 M, Triton X-100 al 0,08%, pH 8,0 a 37°C, el grado máximo de hibridación entre el complemento de etiqueta y una etiqueta que no es totalmente complementaria al complemento de etiqueta no supera el 20% del grado de hibridación entre el complemento de etiqueta y su etiqueta totalmente complementaria.

5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que cuando cada complemento de etiqueta de oligonucleótido se expone a condiciones de hibridación que comprenden NaCl 0,2 M, Tris 0,1 M, Triton X-100 al 0,08%, pH 8,0 a 37°C, el grado máximo de hibridación entre el complemento de etiqueta y una etiqueta que no es totalmente complementaria al complemento de etiqueta no supera el 15% del grado de hibridación entre el complemento de etiqueta y su etiqueta totalmente complementaria.

6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la longitud de cada oligonucleótido en la composición es idéntica.

7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el número de residuos de guanina o de citosina en cada oligonucleótido es el mismo.

8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que cada oligonucleótido presenta entre 22 y 26 nucleótidos de longitud.

9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que cada oligonucleótido comprende 24 residuos.

10. Composición según la reivindicación 9, en la que cada oligonucleótido contiene 6 residuos de guanina o de

citosa.

11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que los complementos de etiqueta están fijados a un soporte de fase sólida.

12. Composición según la reivindicación 11, en la que el soporte es un sustrato plano que comprende una pluralidad de regiones espacialmente direccionables.

13. Composición según la reivindicación 11, en la que los complementos de etiqueta están covalentemente unidos a micropartículas.

14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende 150 complementos de etiqueta.

15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende ciento sesenta complementos de etiqueta, o que comprende ciento setenta complementos de etiqueta, o que comprende ciento ochenta complementos de etiqueta, o que comprende ciento noventa complementos de etiqueta, o que comprende doscientos complementos de etiqueta, o que comprende doscientos veinte complementos de etiqueta, o que comprende doscientos cuarenta complementos de etiqueta, o que comprende doscientos sesenta complementos de etiqueta, o que comprende doscientos ochenta complementos de etiqueta, o que comprende trescientos complementos de etiqueta, o que comprende cuatrocientos complementos de etiqueta, o que comprende quinientos complementos de etiqueta, o que comprende seiscientos complementos de etiqueta, o que comprende setecientos complementos de etiqueta, o que comprende ochocientos complementos de etiqueta, o que comprende novecientos complementos de etiqueta, o que comprende mil complementos de etiqueta.

16. Kit para clasificar e identificar polinucleótidos que comprende uno o más soportes de fase sólida que comprenden una pluralidad de regiones espacialmente diferenciadas, presentando cada región una población uniforme de complementos de etiqueta sustancialmente idénticos covalentemente fijados a la misma y seleccionándose cada uno de los complementos de etiqueta a partir de una composición de oligonucleótidos que presentan hibridación cruzada mínima según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

17. Kit según la reivindicación 16, en el que uno o más soportes de fase sólida son un sustrato plano y en el que una o más regiones espacialmente diferenciadas son una pluralidad de regiones espacialmente direccionables.

18. Kit según la reivindicación 16, en el que uno o más soportes de fase sólida son una pluralidad de micropartículas.

19. Kit según la reivindicación 18, en el que dichas micropartículas presentan cada una un diámetro en el intervalo comprendido entre 5 y 40 μm .

20. Kit según la reivindicación 18 o 19, en el que cada micropartícula es espectrofotométricamente única respecto a cada otra micropartícula que presenta un oligonucleótido diferente unido a la misma.

21. Procedimiento de análisis de una muestra biológica que comprende una pluralidad de moléculas de ácido nucleico para determinar la presencia de una mutación o polimorfismo en un locus de cada molécula de ácido nucleico, para cada molécula de ácido nucleico, comprendiendo el procedimiento: (a) hibridar la molécula y un cebador, presentando el cebador una secuencia en 5' que presenta la secuencia de una etiqueta complementaria a la secuencia de un complemento de etiqueta que pertenece a una familia de complementos de etiqueta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un extremo 3' que se extiende de manera inmediatamente adyacente al locus; (b) extender enzimáticamente el extremo 3' del cebador en presencia de una pluralidad de derivados de nucleósido trifosfato cada uno de los cuales: (i) puede incorporarse enzimáticamente en el extremo 3' de una cadena de nucleótidos en crecimiento; (ii) provoca la terminación de dicha extensión; y (iii) puede detectarse de manera diferencial, entre sí, en el que uno de dichos derivados es complementario a cada posible nucleótido presente en dicho locus; (c) hibridar específicamente el cebador extendido formado en la etapa (b) con un complemento de etiqueta que presenta la secuencia de complemento de etiqueta de (a); y (d) detectar el derivado de nucleótido incorporado en el cebador en la etapa (b) para identificar la base situada en el locus de la molécula de ácido nucleico; en el que cada etiqueta de (a) es única para cada molécula de ácido nucleico y las etapas (a) y (b) se llevan a cabo con dichas moléculas nucleicas una en presencia de otra.

22. Procedimiento según la reivindicación 21, en el que cada complemento respectivo está unido como una población uniforme de complementos sustancialmente idénticos en una región espacialmente diferenciada en uno o más de dichos soportes de fase sólida.

23. Procedimiento según la reivindicación 21, en el que cada uno de dichos complementos de etiqueta comprende un marcador, siendo cada uno de dichos marcadores diferente para los complementos respectivos, y la etapa (d) incluye detectar la presencia de los diferentes marcadores para complejos de hibridación respectivos de etiquetas y complementos de etiqueta unidos.

24. Procedimiento de determinación de la presencia de una diana que se sospecha que está contenida en una mezcla, comprendiendo el procedimiento las etapas siguientes: (i) marcar la diana con un primer marcador; (ii) proporcionar un primer resto de detección que puede unirse específicamente a la diana y que incluye una primera etiqueta; (iii) exponer una muestra de la mezcla al resto de detección en condiciones aptas para permitir dicha unión específica del resto y la diana; (iv) proporcionar una familia de complementos de etiqueta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, conteniendo la familia un primer complemento de etiqueta que presenta una secuencia complementaria a la de la primera etiqueta; (v) exponer la muestra a la familia de complementos de etiqueta en condiciones aptas para permitir la hibridación específica de la primera etiqueta y su complemento de etiqueta; (vi) determinar si dicho primer resto de detección hibridado a un primer dicho complemento de etiqueta está unido a dicha diana marcada para determinar la presencia o ausencia de dicha diana en la mezcla.
25. Procedimiento según la reivindicación 24, en el que dicho primer complemento de etiqueta está unido a un soporte sólido en una ubicación específica del soporte y la etapa (vi) incluye detectar la presencia del primer marcador en dicha ubicación específica.
26. Procedimiento según la reivindicación 24 o 25, en el que dicho primer complemento de etiqueta comprende un segundo marcador y la etapa (vi) incluye detectar la presencia del primer y segundo marcadores en un complejo hibridado del resto y el primer complemento de etiqueta.
27. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en el que dicha diana se selecciona de entre el grupo constituido por moléculas orgánicas, antígenos, proteínas, polipéptidos, anticuerpos y ácidos nucleicos.
28. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en el que dicha diana es un antígeno y dicha primera molécula es un anticuerpo específico para dicho antígeno.
29. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, en el que el antígeno es un polipéptido o una proteína y la etapa de marcaje incluye la conjugación de moléculas fluorescentes, digoxigenina, biotilación y similares.
30. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en el que dicha diana es un ácido nucleico y la etapa de marcaje incluye la incorporación de moléculas fluorescentes, nucleótido radiomarcado, digoxigenina, biotilación y similares.

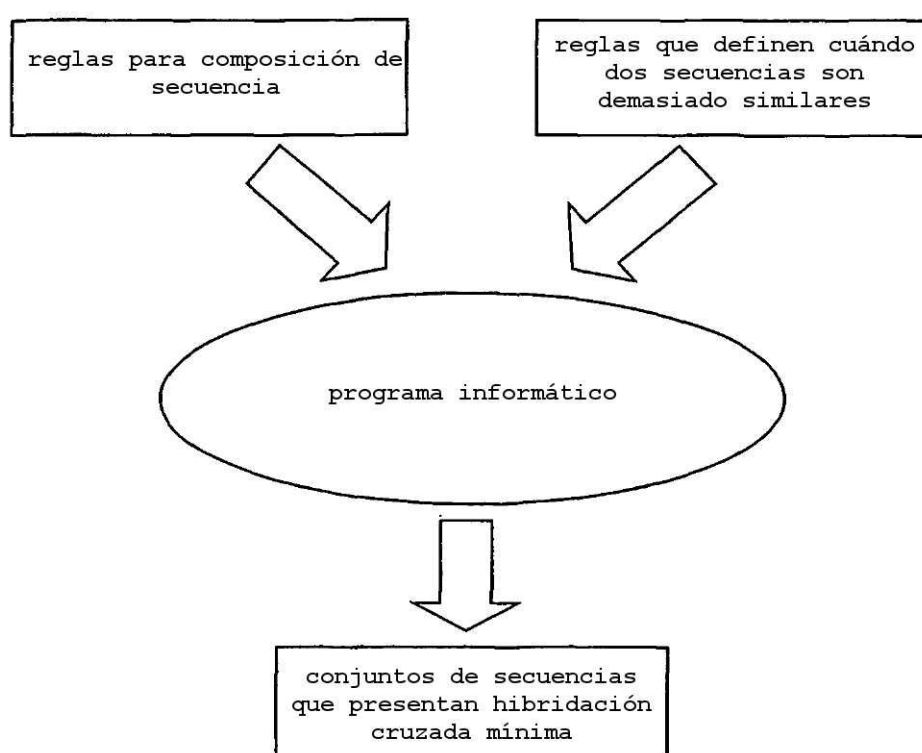


Figura 1

Figura 2

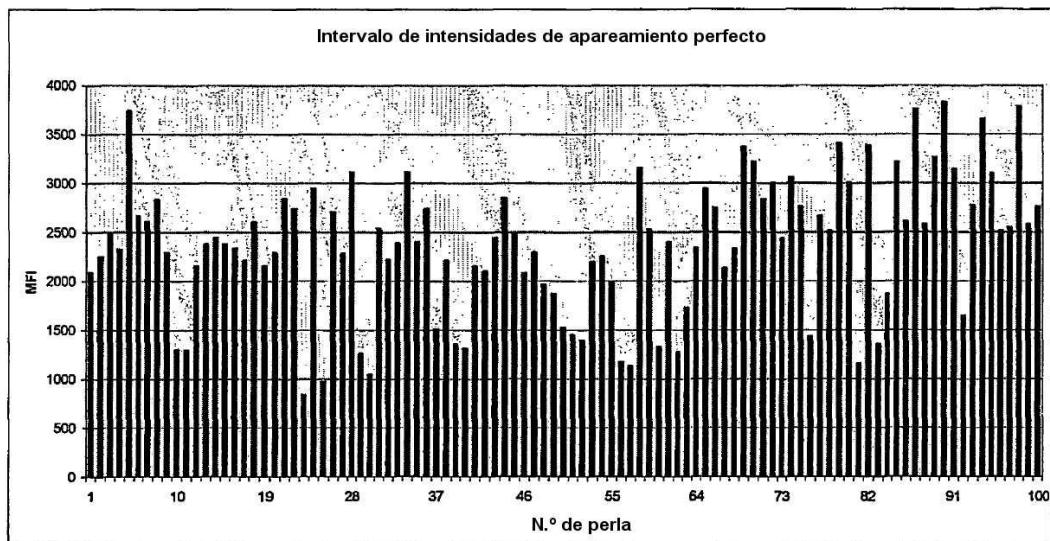


Figura 3

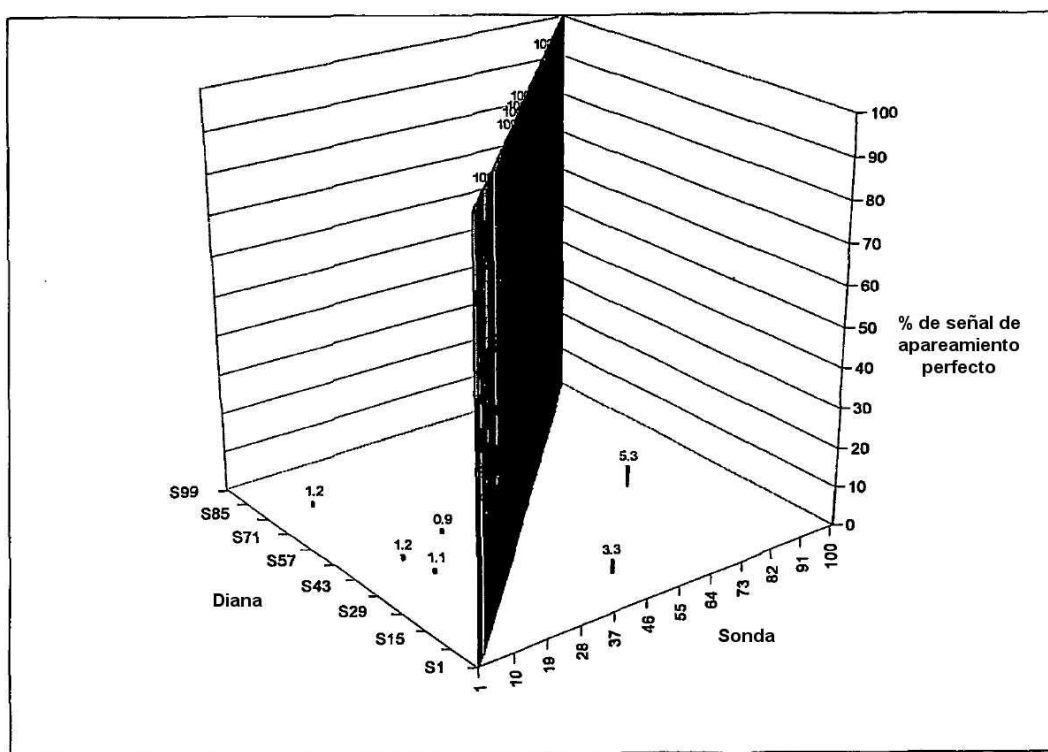


Figura 4

