



No. 14-093195- -00000-0000

Fecha: 2014-04-30 16:46:58

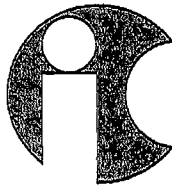
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 2 PATENTES

Eve: 1 REGDEPOSITO

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 71 72



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____

ENZIMA ESTERASA MODIFICADA ENANTIOSELECTIVA Y

PROCESO PARA LA OBTENCIÓN DE LA MISMA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

CORPORACIÓN CORPOGEN Y PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

DOMICILIO _____

BOGOTA, COLOMBIA, RESPECTIVAMENTE

74. APODERADO _____

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

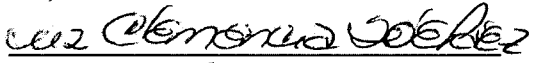
C.C. 35.456.344 DE USAQUEN

22. BOGOTÁ, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Superintendencia de Industria y Comercio No. 14-093195- -00000-0000 Fecha: 2014-04-30 16:46:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO Act. 411 PRESENTACION Folios: 72
---	--

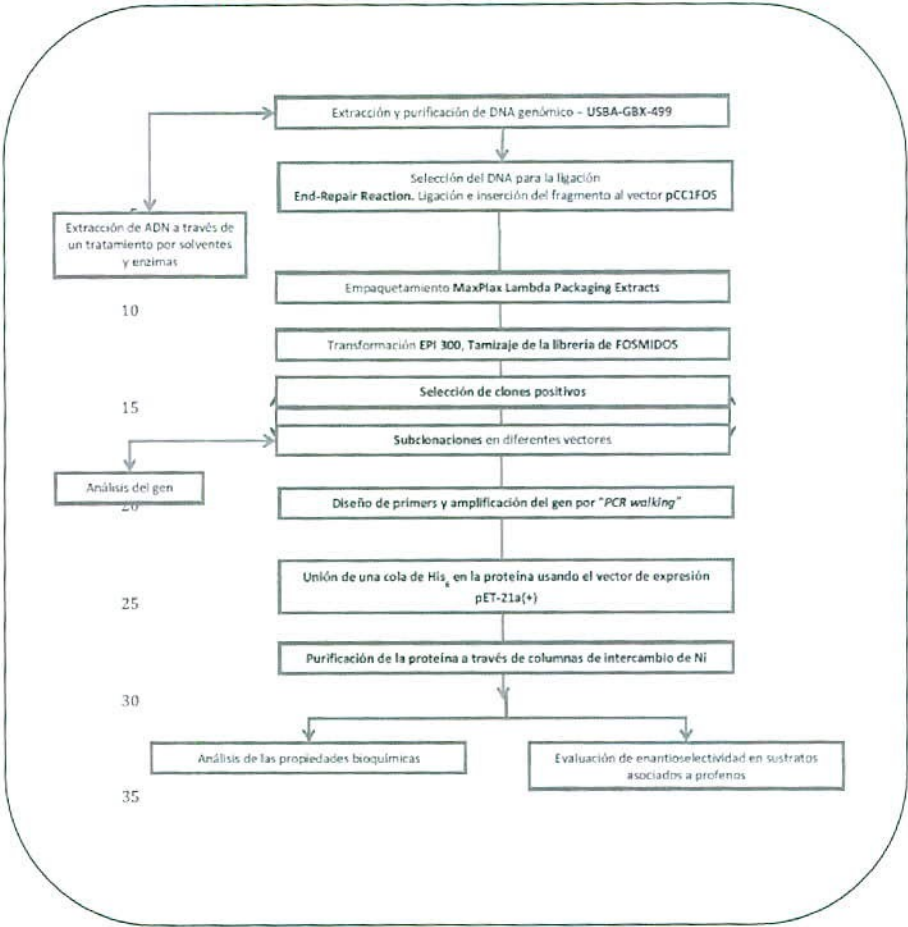
DIRECCIÓN DE NU
SOLICITUD DE PATENTE - NACIONAL

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
2	TÍTULO DE LA INVENCIÓN	3 CIP Clasificación Internacional de Patentes	
ENZIMA ESTERASA MODIFICADA ENANTIOSELECTIVA Y PROCESO PARA LA OBTENCIÓN DE LA MISMA		C12P 001/000	
4	SOLICITANTE (S)	☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria	
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1. CORPORACIÓN CORPOGEN			
5	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		CARRERA 5 No. 66A-34, Bogotá, Colombia	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Bogotá	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Colombia	Colombia
6	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. ZAMBRANO EDER		Maria Mercedes	Colombiana
2. BAENA GARZON		Sandra	Colombiana
3. LOPEZ RAMIREZ		Gina Pilar	Colombiana
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
7	DATOS INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
1. Colombia			Bogotá
2. Colombia			Bogotá
3. Colombia			Bogotá
DIRECCIÓN			
			Carrera 7 No. 40-62, PISO 6, Bogotá Colombia.
			Carrera 7 No. 40-62, PISO 6, Bogotá Colombia
			Carrera 7 No. 40-62, PISO 6, Bogotá Colombia
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.			
8	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☐ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
De Páez		Luz Clemencia	C.C. 35.456.34 T.P. 23.555
DIRECCIÓN		Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS		COLOMBIA	No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL

9	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☒ NO				
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)	
10	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS				
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.					
☐ SI ☐ NO					
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.					
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES				
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.					
☐ SI ☐ NO					
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.					
12	REDUCCIÓN DE TASAS				
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.					
☐ SI ☐ NO					
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.					
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐					
Universidades públicas o privadas ☒					
Entidades sin ánimo de lucro ☒					
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos					
13	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO				
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.					
14	PARA PUBLICAR A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN O DE LA PRIORIDAD INVOCADA:			15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO
Si es Patente de Invención		Si es Patente de Modelo de Utilidad		No 14-0045759	
☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses		☐ 6 meses ☐ 12 meses		Fecha: 2014/04/30	
☒ Otro Cual: Inmediata		☐ Otro Cual:		No 14-0045760	
				Fecha: 2014/04/30	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL				
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)					
Nombre del Firmante			Firma		
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ					
C.C 35.456.344 de Usaquén			Tarjeta Profesional 23.555		

17 ANEXOS	
Documentación Técnica 1. ☒ Descripción N° de folios: 24 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 29 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 3 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Documento de Prioridad. 6. ☐ Traducción del documento de prioridad. 7. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 8. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 9. ☒ Arte final 12 x 12. 10. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 11. ☒ Poder de CORPORACION CORPOGEN Y PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA 12. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión de los inventores al solicitante o a su causante. 13. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, si fuera el caso. 14. ☐ Copia de la licencia o autorización de conocimientos tradicionales, o certificado o número de registro, si fuera el caso. 15. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☒ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☒ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☒ Hoja de información complementaria ((1) solicitante) ☐ Otros, especificar 16. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 18. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 19. ☒ Comprobante de pago por 19 reivindicaciones adicionales a 10 por \$ 589.000

FIGURA CARACTERISTICA



HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN		
☒ Patente de invención			FECHA DE PRESENTACIÓN		
☐ Patente de Modelo de Utilidad					
4	(71) SOLICITANTE (S)				
2.		APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
		PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA			
5	DATOS DEL SOLICITANTE				
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN	
Colombia			Bogotá	CARRERA 7 NO. 40-62, PISO 6, Bogotá, Colombia	
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD	
6	(72) INVENTOR (ES)				
APELLIDOS		NOMBRE		NACIONALIDAD	
7	DATOS INVENTOR (ES)				
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA	
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD				
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)	

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

“ENZIMA ESTERASA MODIFICADA ENANTIOSELECTIVA Y PROCESO PARA LA OBTENCION DE LA MISMA”

5

La presente invención fue realizada por la Pontificia Universidad Javeriana y Corpogen en el marco de las actividades realizadas como parte de la unión temporal Centro Colombiano de Genómica y Bioinformática de Ambientes Extremos – GEBIX, con financiación de Colciencias. Adicionalmente, esta
10 invención se desarrolla en el marco del uso de recursos genéticos y productos derivados colectados en un manantial termal ácido del Parque Natural Nacional de los Nevados, a los que se tuvo acceso mediante los Contratos de Acceso a Recursos Genéticos y Productos Derivados N°15 de 2008 y N°76 de 2013, suscritos entre el Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible y GEBIX.

15

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la obtención de una enzima lipolítica modificada que fue aislada, expresada y purificada a partir de expresión heteróloga. La secuencia del gen que codifica para la enzima basal fue obtenida a partir de un
20 organismo termoacidófilo de la familia de Acidobacteraceae. Esta enzima basal que proviene de un organismo termoacidófilo, es capaz de hidrolizar sustratos lipídicos (triacil-glicerol) unidos a ácidos grasos de cadena media (C₆-C₁₀) como la tributirina, tricaprilina, entre otros. También puede llevar a cabo otras reacciones inversas a la hidrólisis como reacciones de síntesis. Por otro lado, esta enzima
25 tiene preferencia enantioselectiva sobre sustratos (S) de ésteres de profenos como ibuprofeno, naproxeno y otros.

La enzima basal lipolítica enantioselectiva fue modificada en su extremo C-terminal para adicionar una cola de aminoácidos histidina que le otorgan una mayor eficiencia en su proceso de purificación.

La invención por lo tanto, se refiere a un método para producir un polipéptido puro activo, el cual es denominado enzima lipolítica 499EST obtenida a través del hospedero *E. coli* BL 21 (DE3).

ANTECEDENTES

El hallazgo de enzimas que puedan catalizar diferentes reacciones con alta eficiencia, estabilidad y especificidad, puede tener origen a partir de organismos extremófilos, los cuales son aquellos que habitan los ambientes conocidos como extremos. Las enzimas de estos organismos pueden tener características químicas y físicas que les confiere generalmente estabilidad a las condiciones extremas en las cuales vive el organismo que la produce.

- 10 Los organismos extremófilos como los termoacidófilos pueden producir enzimas activas en la mayoría de los casos a pH bajos y a temperaturas altas. Los organismos acidófilos son conocidos por la producción de proteínas estables como proteasas de *Sulfolobus acidocaldarius* (Fusek et al., 1990), α -amilasa de *Bacillus acidicola* (Sharma & Satyanarayana, 2011), glucoamilasas de *Picrophilus torridus* (Serour & Antranikian, 2002) y esterases de *Ferroplasma acidiphilum* (Golyshina et al., 2006).

Enzimas hidrolíticas tipo esterases y lipasas han sido descritas de termoacidófilos principalmente del dominio Archaea (Kim & Lee, 2004). Dentro del dominio Bacteria, solo se conoce una esterase descrita de un organismo termoacidófilo, *Alicyclobacillus acidocaldarius*, (Manco et al., 1998).

- 25 La importancia de las enzimas lipolíticas radica en su versatilidad al poder intervenir en diferentes procesos catalíticos tanto de síntesis como de hidrólisis de enlaces éster, los cuales pueden tener aplicabilidad en diferentes procesos biotecnológicos. Dentro de las propiedades de estas enzimas, se encuentra su alta quimio, regio y enantioespecificidad. Biotecnológicamente, pueden ser útiles en la síntesis de polímeros, biodiesel, agro-químicos, compuestos saborizantes, hidrólisis de sustancias intermediarias o *building blocks* además en la resolución de mezclas racémicas (Hasan et al., 2006, Joseph et al., 2008).

Por su alto grado de enantioselectividad, las enzimas lipolíticas son aprovechadas en la resolución de mezclas racémicas de compuestos como el *R/S*-ibuprofeno y *R/S* naproxeno que pertenecen a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). A pesar de todos los beneficios, la mayoría de estos fármacos se ha comercializado como mezclas racémicas debido principalmente a los altos costos de separación de los enantiómeros. La obtención de enantiómeros *S*-ibuprofeno o *S*-naproxeno, presenta mayor beneficio que la mezcla racémica, por esto es importante encontrar mecanismos biológicos de obtención de enantiómeros simples y esto justifica el interés desarrollado en las últimas décadas por la obtención de ácidos *S* (+)-2-aril propiónicos puros. Actualmente, la transformación de la mezcla racémica para obtener el enantiómero *S* puro, se lleva a cabo a través de hidrolasas, específicamente enzimas lipolíticas.

El organismo termoacidófilo USBA-GBX-499 del cual se obtuvo la esterasa basal, se aisló de un manantial termal ácido del Parque Natural Nacional de los Nevados. Este organismo crece en un rango de temperatura entre 40°C y 70°C y pH entre 2.0 y 5.0 y degrada diferentes sustratos como tributirina, tricaprilina, etil oleato, y otros. De la fracción extracelular de la cepa USBA-GBX 499 se detectó una actividad enzimática lipolítica de 0.01U/mg. Este bajo valor indicaba la presencia de una enzima lipolítica termoestable. Por lo tanto, se realizó la identificación, clonación, expresión y caracterización bioquímica de la enzima lipolítica termoalcalina denominada 499EST, la cual es modificada en una etapa intermedia del proceso de purificación de la enzima, obteniendo así la enzima esterasa modificada que es objeto de la presente invención.

Dentro de la caracterización de 499EST, se identificó en una evaluación de enantioselectividad su preferencia por los enantiómeros *S*-ibuprofeno y *S*-naproxeno, los cuales son enantiómeros de alta importancia en la industria de fármacos.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Proceso de obtención de la enzima purificada.

- 5 **Figura 2.** Distribución de metil ester y fenil ester de ibuprofeno (*a*) y metil ester de naproxeno (*b*) de forma enantioselectiva.

Figura 3. Actividad dependiente del sustrato.

- 10 **Figura 4.** Alineamientos entre diferentes esterasas y la enzima de la invención identificando bloques de secuencias conservadas.

- Figura 5.** Cromatogramas de éster metílico del ibuprofeno e ibuprofeno fenil éster (éster de metilo derivado del producto) (*a*) y éster de naproxeno de metilo (éster metílico del derivado del producto) (*b*) de la resolución cinética correspondiente.
- 15

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se describirá de forma más completa, en relación con las figuras que en capítulo adjunto, muestran los principales aspectos para llevar a
5 cabo la invención.

La invención proporciona una enzima modificada, la cual tiene actividad lipolítica y es capaz de realizar la resolución racémica de enantiómeros tipo profenos, dentro de los que se encuentran los enantiómeros S y R de ibuprofeno, naproxeno, entre otros.

10 La enzima basal de la invención se caracteriza porque proviene de un microorganismo termoacidófilo, de la familia Acetobacteraceae de la clase Alphaproteobacteria, el cual ha mostrado actividad lipolítica en condiciones extremas de cultivo. En una modalidad preferida el microorganismo pertenece al género *Acidicaldus* y en una modalidad más preferida el microorganismo del cual
15 proviene la enzima es *Acidicaldus organivorans*, cepa USBA-GBX-499.

A partir de este microorganismo se realizó la identificación, clonación, expresión y caracterización bioquímica de la enzima lipolítica termoalcalina denominada 499EST, la cual fue modificada en una etapa intermedia del proceso de purificación de la enzima, donde se le adicionan 5-10 residuos de histidina en su
20 extremo C-terminal, obteniendo así la enzima modificada que es objeto de la presente invención.

La enzima de la invención modificada mostró actividad lipolítica a temperaturas que fluctúan entre 35°C y 75°C, y pH entre 6.0 y 11 y más preferentemente entre 45 y 75°C y pH entre 6.0 y 10.5 y más preferentemente a temperatura entre 50°C y
25 70°C y pH entre 8.0 y 10.0.

La enzima modificada de la invención actúa de forma sorprendente a intervalos de pH alcalinos a diferencia del organismo del que proviene la enzima silvestre, el cual crece a un pH ácido tal como organismos acidófilos que pertenecen a la familia Acetobacteraceae. La enzima enantioselectiva modificada de la invención
5 alcanza una actividad óptima a una temperatura de 55°C y un pH 9.0.

La enzima modificada de la invención hidroliza cadenas acilo cortas a largas (C₂-C₁₂), y en modalidades preferentes hidroliza aquellos ácidos grasos de cadena media (C₆-C₁₀) esencialmente *p*-nitrofenil (*p*NP) caproato (Figura 3). En una modalidad más preferida de la invención, la enzima enantioselectiva además
10 hidroliza triacil-glicerol como tributirina y tricaprilina

Bajo estas condiciones, la enzima mostró una propiedad enantioselectiva que le permite obtener a partir de una mezcla racémica una mayor proporción de enantiomeros tipo S. Esta actividad de la enzima conlleva a un aumento en los beneficios de medicamentos tipo profenos o drogas antiinflamatorias no
15 esteroideas, debido a que en la mayoría de los casos, el enantiómero S presenta un efecto positivo, mientras que el otro, el enantiómero R, no tiene efecto o genera reacciones negativas.

Otras características que presenta la enzima de la invención, es su estabilidad en presencia de solventes orgánicos y detergentes, los cuales pueden llegar a ser
20 empleados en la industria alimenticia para llevar a cabo procesos de síntesis para generar diferentes productos esterificados.

La enzima de la invención también incluye, por ejemplo una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos una identidad de 75% a la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID No. 2, una cola de histidina y
25 tiene actividad enantioselectiva.

En la figura 4 se observan los sitios conservados y los no conservados entre la enzima de la invención y esterases pertenecientes al estado del arte. La enzima de la invención incluye una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos con

identidad de 75% o mayor, 80% o mayor, 85% o mayor, 90% o mayor, 95% o mayor, 97% o mayor, 98% o mayor, 99% o mayor, 99,5% o mayor, 99,6 o mayor, 99,7% o mayor, 99,8% o mayor, 99,9% o mayor a la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID No. 2 y teniendo la actividad esterasa.

- 5 Una modalidad de la invención es la enzima 499EST modificada, la cual es codificada por un ácido nucleico que presenta una secuencia de nucleótidos como se describe por la secuencia SEQ ID NO:1, o con la secuencia de aminoácidos definida por la SEQ ID NO: 2 y una cola de histidina de 5-10 residuos. La enzima 499EST es codificada por un ácido nucleico que presenta una secuencia de
- 10 nucleótidos con una identidad > 75% con la secuencia SEQ ID No.1 y un extremo 5' modificado por la adición de 5 a 10 residuos de His.

En una modalidad preferida de la invención, la enzima 499EST comprende una secuencia de aminoácidos > 75% de identidad según la secuencia SEQ ID No. 2 y una secuencia de 5-10 residuos de His en su extremo C-terminal.

- 15 En una modalidad particular, la enzima modificada de 499EST incrementa su actividad en presencia de hierro como Fe^{+3} y Mn^{2+} , donde el primero favorece hasta 3 veces más la actividad específica de la enzima cuando está en una concentración entre 2 y 10mM.

- En una modalidad particular de la invención la enzima modificada 499EST que
- 20 proviene de una esterasa del organismo *Acidicaldus organivorans* USBA-GBX-499, tiene actividad lipolítica mejorada y es capaz de realizar la resolución racémica de enantiómeros tipo profenos, dentro de los que se encuentran los enantiómeros S y R de ibuprofeno, naproxeno (Figura 2), entre otros.

- 25 La presente invención también proporciona una molécula de ADN que codifica la enzima enantioselectiva de la presente invención. Estas secuencias además pueden insertarse en un vector de expresión y expresarse en un hospedador adecuado, tal como una célula procariota de *E.coli*.

En una modalidad particular de la invención, se obtiene la célula huésped transformada con el gen modificado de la esterasa de la invención.

En una modalidad preferida, se obtiene una composición con la enzima modificada de 499EST de la invención es altamente estable en presencia de Dimetilsulfóxido (DMSO) y glicerol, alcanzando aumentos en su actividad hasta del 100%, comparado con la enzima cuando está en ausencia del solvente.

Otra modalidad de la presente invención, corresponde al método de obtención de la enzima esterasa 499EST, que incluye su clonación, modificación y purificación.

Entre las modalidades de la invención se incluye el uso de la enzima enantiomérica modificada para producir enantiómeros de profeno.

Para efectos de la presente invención, se entenderá como "termoacidófilo" a un organismo capaz de crecer óptimamente a temperaturas superiores a 50°C y a pH por debajo de 4.0.

Para efectos de la presente invención, se entenderá como "Organismos acidófilos" a aquellos organismos que crecen óptimamente a pH inferiores de 4.0.

Para efectos de la presente invención, se entenderá como "enzimas" aquellas moléculas producidas por organismos vivos, de naturaleza proteica que catalizan o aceleran reacciones bioquímicas.

Las "enzimas lipolíticas" comprenden moléculas proteicas que tienen actividad catalítica sobre enlaces tipo éster, los cuales pueden ser hidrolizados o sintetizados. Estas enzimas pertenecen a la familia α/β hidrolasas y se caracterizan por el plegamiento compuesto generalmente por 8 láminas β , conectadas por 6 hélices. Su actividad se debe principalmente a la presencia de una triada catalítica que usualmente está conformada por serina, histidina y asparragina (Ser-His-Asp). Estas enzimas ubicuas en la naturaleza, se pueden

encontrar bajo la denominación carboxilesterasas, las cuales según ciertas características pueden ser clasificadas como esterasas o lipasas.

Para efectos de la presente invención, se entenderá como "lipasa" a la enzima lipolítica denominada como EC 3.1.1.3, la cual se caracteriza principalmente por su capacidad de escindir por hidrólisis o sintetizar enlaces éster formados principalmente por glicerol a ácidos grasos de cadenas laterales largas, es decir, superiores a 10 átomos de carbono.

Para efectos de la presente invención, se entenderá como "esterasa" a la enzima lipolítica denominada como EC 3.1.1.1, que tiene como característica principal, la capacidad de escindir o sintetizar enlaces éster que unen el glicerol a ácidos grasos de cadenas laterales cortas, es decir, inferiores a 10 átomos de carbono.

De esta forma, la expresión "esterasa termoalcaloestable" corresponde a enzimas en las que la actividad enzimática se ve favorecida a temperaturas superiores a 50°C y a pH > 8.0 y a su vez no son afectadas drásticamente a través del tiempo por efecto de su exposición en este ambiente extremo.

Para efectos de la presente invención, se entenderá como "enantioselectividad" a la formación preferente de un enantiómero sobre dos de sus posibles versiones *R* o *S*. Puede ser parcial, donde la formación de un enantiómero está favorecida sobre el resto, o puede ser total, cuando sólo se forma un enantiómero de los posibles.

El término "enantiómero" se emplea para indicar que dos isómeros son imágenes especulares no superponibles. Se caracterizan por poseer un átomo asimétrico o quiral, que se encuentra unido a cuatro grupos químicos distintos.

Como "mezcla racémica" se entenderá aquella solución donde los enantiómeros están aproximadamente en proporción equivalentes. Por lo general son mezclas inactivas.

Para efectos de la presente invención, se entenderá como "actividad lipolítica" a la actividad o proceso que realizan las enzimas lipolíticas mediante el cual transforman sustratos lipídicos.

5 Para efectos de la presente invención, se entenderá como "profenos" o "ácidos aril-2-propiónicos" los que constituyen un grupo de medicamentos antiinflamatorios que tienen como característica estructural un carbono asimétrico que les permite existir bajo la forma de dos enantiómeros *R*-(-) y *S*-(+).

10 Los enantiómeros pueden diferir ampliamente en sus propiedades en cuanto a beneficios y desventajas, generalmente, los enantiómeros (*S*) son los activos, mientras que los (*R*) son inactivos.

En la presente invención, "499EST" se refiere a la enzima esterasa modificada identificada, clonada, expresada y purificada que proviene de la cepa USBA-GBX-499.

15 La enzima modificada 499EST que abarca la presente invención corresponde a la enzima esterasa de SEQ N°1, o SEQ N°2, que presenta una cola de histidina en el extremo C-terminal que comprende preferiblemente entre 5-10 restos histidina. Generalmente, una cola de histidina que contiene *n* restos se representa en este documento como His (*n*). La presencia de una cola de histidina (o "His") ayuda a la purificación de la enzima.

20 En una realización preferida la proteína 499EST se expresan con una cola de histidina que comprende entre 5 y 10, y preferiblemente seis restos histidina. Estos residuos His son ventajosos porque ayudan a la purificación.

25 El término "célula huésped" se emplea para indicar una célula que contiene un gen herólogo que comprende la SEQ N°1 o equivalentes y la cola de His que codifican para la enzima modificada de la invención, donde esta célula es preferiblemente una célula procariota de *E.coli*.

En la presente invención un “agente de preservación” se refiere por ejemplo a un buffer, preferiblemente se selecciona el buffer Tris-HCl a pH 9, aunque otros tipos de buffer y agentes están en el alcance de la presente invención.

Las siguientes modalidades particulares de la invención permiten interpretar mejor la invención y en ningún momento se limitan a los desarrollos indicados.

EJEMPLO 1:

Condiciones de cultivo de la cepa y obtención del DNA genómico

10 La cepa USBA-GBX-499, fue cultivada en 250 ml del medio de cultivo 991 a 55°C a pH 3.0. El cultivo microbiano, después de 36 horas de incubación, se centrifugó a 10000- g, 4°C, por 20 minutos. El *pellet* celular recolectado, se lavó varias veces con una solución de EDTA 100mM y NaCl 0.8M, pH 8.0. Posteriormente, se procedió a la extracción del DNA genómico. Para ello, se resuspendió el *pellet* en
15 una solución de lisis (487 µl de tampón TE, 40 µl de lisozima (20 mg/ml) y 20 µl de RNAsa (20 µg/ml). Esta mezcla se incubó por un periodo de 1 h a 37°C. Los posteriores pasos para el aislamiento del DNA genómico fueron llevados a cabo como lo describe Diaz-Cárdenas *et al.*, (2010).

20

EJEMPLO 2:

Construcción de la biblioteca genómica en fósmidos e identificación de fósmidos con actividad lipolítica.

La biblioteca se construyó usando el kit *Copy Control™ Fosmid Library Production* (Epicentre, USA), empleando las instrucciones de la casa comercial. El DNA
25 extraído presentó un tamaño promedio de 30 – 40 kb. Los extremos del DNA fueron reparados para generar extremos cohesivos, con el fin de ligar el DNA al vector pCC1FOS. Posteriormente, el DNA ligado en el vector, fue empaquetado

usando *MaxPlax Lambda Packaging Extract*. La cepa *E. coli* EPI300 fue infectada con los extractos empaquetados siguiendo el protocolo descrito por el proveedor.

Las células de *E. coli* EPI300 una vez transformadas se sembraron en medio LB suplementado con cloranfenicol 12.5 µg/ml e incubadas a 37°C durante 16 horas.

5 Luego, se subcultivaron los fósmidos en medio LB líquido en placas de 96 pozos, con volúmenes de 150µl de caldo LB y se incubaron bajo las mismas condiciones iniciales. Al finalizar este tiempo, se adicionó glicerol al 20% (v/v) y se almacenaron los fósmidos a -80°C. Para la identificación de los clones que tenían actividad lipolítica positiva, se tamizaron los fósmidos en medio sólido LB
10 suplementado con Tributirina (TBT) al 1% (v/v).

Nuevamente, los fósmidos que presentaron actividad lipolítica positiva fueron cultivados en caldo LB con cloranfenicol 12.5 µg/ml y también con el autoinductor recomendado por la casa comercial EPICENTRE. Después de cultivar toda la noche, se realizó la extracción del fragmento del DNA a través de una lisis
15 alcalina, según el protocolo de Sambrook *et al.*, 2001. El fragmento fue digerido con diferentes enzimas de restricción, hasta obtener fragmentos de DNA entre 5 y 2.5 kb.

EJEMPLO 3:

20 Subclonación y análisis de secuencia del gen de la esterasa.

Después de haber fragmentado el DNA proveniente del fósrido, se obtuvieron fragmentos entre 8 y 10 kb. Estos fragmentos se ligaron nuevamente a un vector que permitió obtener clones que nuevamente fueron tamizados en TBT, como se
25 explicó en el ejemplo 2. Al obtenerse un clon positivo, se le extrajo el fragmento de DNA que codificaba para la enzima y así se obtuvieron fragmentos entre 3 y 5 kb. Nuevamente, los fragmentos se subclonaron en un tercer vector pTZ19Rcm. Se secuenció completamente un fragmento de aproximadamente 3kb, a través de *primer walking* usando un ABI 3730XL DNA Analyser (Applied Biosystems) acorde
30 a las instrucciones del proveedor.

En este fragmento, fue identificada la secuencia completa del gen que codifica para la esterasa.

- 5 Con la identificación de la secuencia de nucleótidos del gen (SEC ID No. 1) que codifica para la enzima basal, se prosiguió a la identificación de los marcos de lectura abierta (ORF, por sus siglas en inglés Open Reading Frame) por medio del programa *ORF search tool* del NCBI. Con la identificación de los ORFs, se obtuvo la secuencia de aminoácidos de la proteína basal (SEC ID No.2).

10

EJEMPLO 4:

Sobreexpresión del gen y purificación de la enzima 499EST

- Después de identificar y de obtener la secuencia completa del gen lipolítico, este se amplió por PCR usando los iniciadores 5'-CATATGCCGCTTGATCGCCAC-3' (SEQ ID NO: 3) y 5'-AAGCTTGGCGAGTGCTGCGCGCAGG-3' (SEQ ID NO: 4), la parte subrayada indica los sitios de corte *NdeI* y *Hind III*, respectivamente. Los productos de PCR (pPCR) se obtuvieron por PCR *touchdown*. Los pPCR fueron purificados y clonados en el vector pDrive en *E. coli* DH5α. Posteriormente, para liberar el fragmento de DNA que codificaba la enzima, inicialmente, el plásmido fue extraído por lisis alcalina (Sambrook, *et al.*, 2001) y luego se digirió con las mismas enzimas de restricción mencionadas anteriormente. El fragmento liberado fue purificado por medio del QIAquick Gel Extraction Kit (QIA-GEN, Alemania), acorde a las instrucciones de la casa comercial.

25

- El fragmento una vez liberado se ligó al vector de expresión pET21a(+) (Novagen, Alemania). Este fragmento es unido a una cola de HisTag en la región C-terminal, esta cola es adquirida debido a que el vector se lo confiere. La ubicación del HisTag, permite un correcto plegamiento de la molécula y por tanto, una mayor eficiencia en su purificación. La cepa *E. coli* BL21 (DE3) se transformó con el fragmento de DNA el cual está ligado al vector de expresión. Las células se

30

cultivaron a 37°C a 200 r.p.m hasta alcanzar una densidad óptica de 0.5 a 600_{nm}. La inducción de la producción de la proteína recombinante se realizó con IPTG a una concentración mayor a 0.05mM y menor a 1 mM. El cultivo de *E. coli* BL21(DE3) se incubó a una temperatura superior a 20°C y menor de 40°C, la
5 agitación se mantuvo entre 100 y 200 rpm. La inducción se llevó a cabo por un periodo entre 6 y 12 horas, tiempo en el cual las células fueron concentradas por una centrifugación a 8000 *g* por 15 minutos a 4°C. El *pellet* se congeló a -20°C. Posteriormente, el *pellet* fue resuspendido en *buffer* de lisis (50 mM NaH₂PO₄, con NaCl a una concentración superior a 50mM e inferior a 800mM, Triton X-100
10 0.01% (v/v), pH 8.0) con 1mg/ml de lisozima.

Subsecuentemente, las células fueron desintegradas por ultrasonicación. Para remover proteínas termolábiles, las células desintegradas se incubaron por 15 minutos en un rango de temperatura entre 50 y 70°C.. El extracto se centrifugó a
15 10000 *g* por 25 min a 4°C, el sobrenadante se transvasó en un recipiente limpio y estéril. A partir de éste, se realizaron cargas de un ml en columnas cromatográficas de separación por afinidad al Ni²⁺ preempacadas Protino TED 2000©, cada vez que se adicionaba un ml de la muestra se realizaba un lavado de la columna con la solución de lavado (50 mM NaH₂PO₄ con NaCl a una
20 concentración superior a 50 mM e inferior a 800mM pH 8.0) además de Triton X-100 que fue empleado en una concentración entre 0.01% y 1% (v/v), pH 8.0. El uso de NaCl y Triton X-100, ayudo a prevenir interacciones hidrofóbicas y por lo tanto, uniones inespecíficas de otras proteínas. Una vez cargada toda la muestra en la columna, se realizaban de tres a cinco lavados con la solución de lavado en
25 ausencia de NaCl y Triton X-100. Los diferentes lavados, permitían liberar de la columna aquellas proteínas o residuos de las células lisadas que no estuvieran modificadas con la cola HisTag. Debido a que la proteína modificada presentaba la cola HisTag se generaba una fuerte interacción entre la proteína y los iones Ni²⁺, lo cual permitía su retención y posterior elución con la solución eluyente (50 mM
30 NaH₂PO₄, 500 mM NaCl, e imidazole con una concentración entre 100 y 250mM

de, pH 8.0). Finalmente, la proteína purificada era recuperada en un vial limpio y estéril. .

Posteriormente, el producto de la elución fue concentrado en columnas de Amicon de 30 kDa. Este proceso de concentración era estrictamente necesario, para poder eliminar la solución de elución en la cual se encontraba la proteína y permitir dejarla en un *buffer* Tris-HCl a pH 9.0, el cual le permite estabilidad a la proteína modificada. Bajo esta condición, la proteína puede ser almacenada por varios meses a 4°C. La pureza de la proteína fue evaluada en un gel SDS-PAGE al 12% (p/v).

EJEMPLO 5:

Ensayos enzimáticos

La actividad de la enzima modificada se determinó espectrofotométricamente a 405nm en un rango de temperaturas entre 45 y 75°C, usando *p*-nitrofenil de cadenas C6 a C10 (Sigma-Aldrich) como sustrato. Una unidad de actividad esterasa fue definida como la capacidad de la enzima de liberar 1 $\mu\text{mol min}^{-1}$ de *p*-nitrofenol bajo las condiciones de ensayo. El coeficiente molar de absorbancia fue de 16,900 $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$. La mezcla consistió en 448 μl de *buffer* Tris-HCl 50mM a pH 9.0 que contenía 50 μl de *p*-nitrofenil ester diluido en isopropanol y 2 μl de la solución stock de la proteína. Todos los ensayos se realizaron por triplicado y se calculó el promedio.

EJEMPLO 6:

Especificidad del sustrato.

Los sustratos evaluados fueron preparados de acuerdo al protocolo descrito por Ruíz (2005). La especificidad del sustrato se evaluó por medio de *p*-nitrofenil ésteres de cadenas cortas y largas (ácido. Acético [C₂], ác. Butanoico [C₄], ác.

pentánoico [C₅], ác. hexánoico[C₆], ác. decanoico [C₁₀], ác. hexadecanoico [C₁₆] y
ác. octodecanoico [C₁₈]).

EJEMPLO 7:

Temperatura óptima y pH

La temperatura óptima de la enzima modificada se evaluó entre 30 y 90°C en
buffer Tris HCl 50 mM (pH 9.0), exponiendo la enzima a 30 minutos en cada
temperatura evaluada (Suzuki *et al.*, 2004, Park *et al.*, 2006). El ensayo de
termoestabilidad se realizó incubando la enzima a 55, 60 y 65 en Tris HCl 50mM a
pH entre 7.5 y 10.0.

Se evaluó la actividad de la enzima por medio de la técnica de *p*-nitrofenil ester,
con algunas modificaciones, ya que para evaluar diferentes valores de pH se
usaron diferentes soluciones *buffer*, dependiendo del pH a evaluar: *buffer* acetato
50mM (pH 5.0 – 6.0), *buffer* succinato (pH 4.0 – 5.5), MES (pH5.5 – 7.0), Tris HCl
(pH 7.0 – 9.0) y carbonato de sodio (pH 9.0 – 11.0) (Suzuki *et al.*, 2004, Park *et al.*,
2006). La proteína se incubó por 15 minutos a una temperatura superior a 45°C e
inferior a 75°C y luego se realizó la cuantificación.

EJEMPLO 8:

Efecto de iones metálicos, solventes, detergentes e inhibidores de la enzima

La evaluación de iones metálicos, solventes, detergentes e inhibidores de la
enzima modificada se llevó a cabo incubando la enzima en presencia de cada uno
de ellos por una hora a 30°C. La evaluación determinó la estabilidad de la enzima
en referencia a un control para el cual la enzima estaba en ausencia del aditivo. El
resultado se expresó en porcentaje de actividad residual, siendo el 100% el
control.

Se evaluó el efecto de iones metálicos sobre la actividad de la enzima. Los iones evaluados fueron CaCl_2 , FeCl_3 , MgCl_2 , CoCl_2 , NiCl_2 , ZnCl_2 , CuCl_2 , y MnCl_2 , las concentraciones empleadas fueron 1mM y 10mM. El efecto de los iones Fe^{3+} se evaluó a concentraciones de 0,2mM - 10mM, y su influencia sobre la temoestabilidad entre 50 y 65°C (Tabla 1).

Tabla 1. Efecto de iones metálicos en la actividad de la esterase modificada 499EST. La actividad fue medida con pNPC8 a 55°C, pH 9.0 y definida como 100% en el ensayo control sin aditivos.

Ion Metálico	Actividad relativa (%)	
	1 mM	10 mM
Control	100 (±0.0)	100 (±0.0)
Ca^{2+}	9 (±0.2)	7 (±0.2)
Fe^{3+}	111 (±2.8)	342 (±3.0)
Mg^{2+}	76 (±0.1)	3 (±0.3)
Co^{2+}	74 (±7)	23 (±2.9)
Cu^{2+}	16 (±2.5)	0
Zn^{2+}	190 (±10)	21 (±3.1)
Mn^{2+}	252 (±5.5)	127 (±4.0)

La adición de 10 mM de Ca^{+2} , Mg^{+2} , Co^{+2} , Cu^{+2} y Zn^{+2} produce la inhibición enzimática más alta (Tabla 1). Sin embargo, 1 mM Mn^{+2} provocó un aumento de la actividad, así como la adición de Zn^{+2} , y la actividad enzimática relativa en ambos casos fue superior al 190%. Por otro lado, en el caso de Fe^{+3} , la actividad enzimática de 499EST fue mayor usando una alta concentración de Fe^{+3} (10 mM) en lugar de baja concentración (1 mM).

El efecto de los detergentes, dodecil sulfato de sodio (SDS), Tween 20, Tween 80, Triton X-100, se evaluaron a concentraciones de 1 y 5% (v/v) (Tabla 2). Dentro de las evaluaciones también se determinó el efecto de inhibidores como fenilmetanosulfonil fluoruro (phenylmethanesulfonyl fluoride - PMSF, por sus siglas en inglés), ácido etilenediaminetetracético (ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA,

por sus siglas en inglés), 2-mercaptoetanol (2-ME), dithiothreitol (DTT), la concentración evaluada fue de 5 mM.

Tabla 2. Efecto de detergentes en la esterase modificada 499EST. La actividad fue medida con pNPC8 a 55°C, pH 9.0. y definida como 100% en el ensayo control sin aditivos.

Detergente	% actividad relativa	
	1%	5%
Control	100 (±0.0)	100 (±0.0)
SDS	8 (±0.4)	6 (±0.2)
Triton X-100	107 (±3.9)	25 (±1.3)
Tween 80	85 (±3)	32 (±1.3)
Tween 20	101 (±7.2)	59 (±3.1)

La evaluación de la actividad de la enzima modificada 499EST con detergentes (Tabla 2) mostró que la enzima no se vio afectada por la adición de 1% de Triton X-100 y Tween 20. Sin embargo, a una concentración más alta (5%), la actividad disminuyó por debajo de 60%. Por el contrario, el SDS inhibe fuertemente la actividad lipolítica de 499EST.

La estabilidad de 499EST se evaluó en presencia de cada inhibidor, DTT fue el único inhibidor que inhibe totalmente la actividad enzimática. Al usar EDTA y β-mercaptoetanol, la actividad se inhibió, se observó una disminución de la actividad enzimática relativa de 9 y 12%, respectivamente. El efecto inhibidor de la DTT y β-mercaptoetanol podría estar asociado a la ruptura de los enlaces disulfuro en la enzima. Los otros inhibidores que interactúan con residuos de Ser, como PMSF, tenían bajo efecto inhibidor sobre la esterasa, y se detectó el 80% de la actividad.

Efecto de solventes orgánicos. La actividad de la enzima se evaluó en presencia de diferentes solventes orgánicos. Se evaluaron dos concentraciones, 15 y 30%. de 1 butanol, 2 butanol, acetonitrilo, acetona, 1 propanol, 2 propanol, metanol, etanol, glicerol, dimetil sulfoxido (DMSO), dimetil formamida (DMF) (Tabla 3).

Tabla 3. Efecto de solventes orgánicos en la esterase modificada 499EST. La actividad fue medida con pNPC8 a 55°C, pH 9.0.

Solvente Orgánico	% actividad relativa	
	15%	30%
Control	100 (±0.0)	100 (±0.0)
1-butanol	1.5 (±0.01)	0.0
2-butanol	16.3 (±3)	14.7 (±2.4)
Acetonitrilo	17.0 (±0.5)	0.0
Acetona	72.0 (±4)	9.7 (±2.6)
1-propanol	26.8 (±1)	24.81 (±2.4)
2-propanol	80.0 (±4)	31.3 (±4.1)
Metanol	3.0 (±0.5)	0.0
Etanol	22 (±4)	12.9 (±1.2)
DMSO	180.0 (±8)	200.2 (±12)
DMF	12.4 (±2)	12.4 (±1.6)
Glicerol	234.8 (±4.0)	250.3 (±2.7)

La actividad de la enzima modificada 499EST fue fuertemente inhibida por casi todos los disolventes orgánicos evaluados (Tabla 3), excepto DMSO y glicerol. Los resultados mostraron que la enzima era estable en la presencia de ambos disolventes a una concentración de 15% y 30%, en la cual, su actividad esterasa aumentó hasta 200 y 250%, respectivamente.

EJEMPLO 9:

Evaluación de enantioselectividad a través de sustratos pNP.

La enantioselectividad se evaluó a través de los p-NP esteres 2-metil ácido decanoico ibuprofeno y naproxeno, los cuales fueron determinados a través de una prueba espectrofotométrica en microplacas de 96 pozos. Las reacciones se llevaron a cabo de la siguiente manera:

- i) 100 µl del *buffer* Sørensen 50 mM (pH 8.0) que contenía desoxycolato de sodio 5 mM y goma arabiga al 0.1% (v/v), fueron mezclados con 15 µl DMSO, 5 µl de la solución de *stock* del sustrato 10 mM, el cual estaba diluido en DMSO y 30 µl de la solución de proteína. La reacción se realizó a 64°C. La actividad se determinó midiendo la absorbancia a 410nm a 30°C. Se calculó el p-Nitrofenol liberado por medio de la curva

de calibración obtenida por la absorbancia de *p*-Nitrofenol a diferentes concentraciones.

Resolución de mezclas racémicas de los sustratos fenil éster de ibuprofeno y naproxeno.

Se realizó una evaluación a escala analítica para determinar la resolución cinética de sustratos fenil éster de ibuprofeno y naproxeno (Chow *et al.*, 2012).

La evaluación de resolución cinética para sustratos fenil éster ibuprofeno se desarrolló de la siguiente forma:

- i) Una solución con 17.32 mL de *buffer* fosfato (100 mM, pH 8.0) se mezcló con 2 mL de DMSO y 0.66 mL de la solución *stock* del sustrato (10 mM en DMSO). A esta solución se le adicionó 100 µl de la enzima a evaluar. La reacción se realizó en agitación continua a temperatura entre 45°C y 75°C por 80 minutos.
- ii) La reacción se detuvo al adicionar una solución concentrada de HCl (pH 1.0). Inmediatamente, se extrajo el ibuprofeno con metil terbutil éter (MTBE) dos veces con 20 ml de la solución.
- iii) El ibuprofeno fue derivatizado como un metil éster después de haberse adicionado una solución de diazometano 0.5 M en etanol . El solvente se removió a través de reducción de presión.
- iv) El exceso enantiomérico (ee) (Kutril *et al.*, 1992) del éster fenil ibuprofeno y del éster metil ibuprofeno se determinó por cromatografía líquida de alta eficacia quiral (HPLC - High performance liquid chromatography, por sus siglas en inglés) (Dionex), empleando una columna Chiralpak IA, bajo las siguientes condiciones:
 - Una fase móvil de *n*-heptano:isopropanol en relación 99.8:0.2,
 - Flujo de 0.5 mL·min⁻¹,
 - Lectura a 210 nm.

- v) El tiempo de retención para el enantiómero (S) metil ester ibuprofeno fue de 10.23 minutos, mientras que para el enantiómero (R) metil ester ibuprofeno fue de 11.17 minutos. Los tiempos de retención para los enantiómeros (S) y (R) fenil ester ibuprofeno fueron de 16.32 y 18.07 minutos, respectivamente.

La enantioselectividad se evaluó por medio de la resolución cinética de los sustratos fenil éster naproxeno y pNP éster naproxeno. El procedimiento fue el siguiente (Chow *et al.*, 2012):

- i) 69.29 mL de una solución de *buffer* fosfato (100 mM, pH 8.0) se mezcló con 8 mL de DMSO-d₆ y 2.64 mL de la solución *stock* del sustrato (10 mM en DMSO-d₆). A esta solución se le adicionó 200 µl de la enzima a evaluar. La reacción se realizó en agitación continua a temperatura entre 45°C y 75°C por 40 minutos.
- ii) La reacción se detuvo al adicionar una solución concentrada de HCl (pH 1.0). Inmediatamente, se extrajo el naproxeno con metil terbutil éter (MTBE) dos veces con 20 ml de la solución.
- iii) La mezcla extraída de naproxeno se secó bajo condiciones de presión reducidas. La transformación de este sustrato se determinó por espectroscopía de resonancia magnética (¹H-NMR, Hydrogen-1 nuclear magnetic resonance, por sus siglas en inglés), donde se compararon las señales generadas por los grupos metil desde del naproxeno y sus correspondientes esteres.
- iv) Después de medir las muestras que contenían el naproxeno y los ester fenil naproxeno, estas muestras se mezclaron con metil ter-butyl éter (MTBE; 20 ml) y extraídas nuevamente con 20 mL de una solución acuosa de NaHCO₃.
- v) La fase acuosa se acidificó con HCl y se extrajo con metil ter-butyl éter (MTBE; 20 ml). El naproxeno extraído se derivatizó a metil ester por la adición de una solución de diazometano 0.5 M en etanol. El solvente se removió por una presión reducida.

vi) El exceso enantiomérico (ee) del metil naproxen ester, se determinó por HPLC quiral (Dionex), empleando una columna Chiralcel ODH. Las condiciones de evaluación fueron las siguientes:

- 5
- Una fase móvil de n-heptano:isopropanol en relación 99:1,
 - Flujo de $0.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,
 - Lectura a 225 nm.

10 vii) El tiempo de retención para los enantiómeros (S) y (R) metil ester naproxeno fueron de 22.84 y 19.39 minutos, respectivamente.

15 viii) A las muestras que se evaluaron por NMR, se les realizó una prueba adicional para determinar el ee, por medio de HPLC quiral con un detector CD (Jasco) usando una columna Hyperclone ODS C18, bajo las siguientes condiciones:

- 20
- Una fase móvil de acetonitrilo:agua en relación 80:20,
 - Flujo de $0.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,
 - Lectura a 220 nm.

ix) El tiempo de retención para el *p*-NP ester naproxeno fue de 3.83 minutos. La señal CD se midió a 280nm.

Los resultados de estos ensayos se observan en las figuras 2 y 5.

25 La esterasa modificada 499EST preferentemente actuó sobre el enantiómero (S) de fenil éster de ibuprofeno, como se espera de la detección fotométrica utilizando éster de ibuprofeno-*p*-NP. Con HPLC quiral, se detectó un ee de 40 % para el producto y 50% para el sustrato (éster fenil ibuprofeno), que conduce a una enantioselectividad de $E = 4$ ($c = 56 \%$) (Fig. 5a). Los valores se calcularon de acuerdo con el método de Kroutil *et al*, 1997.

$\checkmark$

10

15

20

25

35

40

5 cgctggggcag agggctatct cctcaccgcg cccaccatgg agtgggttccg cgcccattac 660
ctcaccgacc ccaccgcgga gatcgccgat tggcggttct ctccgctccg cgccccgat 720
ctccgcggcc tgccgcccgc ctctgtgctg accgccgaat acgaccgcgt ggtcgatgag 780
ggcgaggact acgccgcccg cctcgccgcg gccggggtgc cggtcgcgac ccatcgcggtg 840
cccggcatga tccacggctt cctcaccatg ggcaaggcga tcccggcggc gaacgaggcg 900
ctcggcctca tcgccgaacg cctgcgcgca gcactcgctt ga 942

10 <210> 2
<211> 313
<212> PRT
<213> Acidicaldus
<220>
<223> Proteína
15 <400> 2

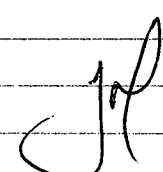
Met Pro Leu Asp Arg His Ala Glu Ala Val Leu Glu Met Ile Arg Gln
1 5 10 15
20 Ser Gly Arg Pro Pro Tyr Glu Thr Leu Thr Pro Ala Glu Ala Arg Gly
20 25 30
Leu Tyr Arg Gln Ala Arg Glu Val Leu Ala Pro Glu Pro Pro Val
35 40 45
Ala Glu Val Arg Asp Leu Ser Leu Pro His Pro Ala Gly Pro Ala Leu
50 55 60
25 Pro Thr Arg Leu Tyr Arg Pro Gln Gln Gly Gly Ala Pro Leu Pro Leu
65 70 75 80
Leu Val Tyr Phe His Gly Gly Gly Trp Val Ile Gly Asp Leu Glu Thr
85 90 95
30 His Asp Val Val Cys Arg Glu Ile Ala Asn Arg Ala Gly Ile Gly Val
100 105 110
Leu Ser Ile Asp Tyr Arg Leu Ala Pro Glu His Lys Phe Pro Ala Ala
115 120 125
Val Glu Asp Ala Phe Ala Ala Thr Arg Trp Ala Ala Lys Glu Ala Pro
130 135 140
35 Ser Leu Gly Phe Asp Pro Ala Arg Leu Ala Val Gly Gly Asp Ser Ala
145 150 155 160
Gly Gly Asn Leu Ala Val Val Ser Leu Leu Ala Arg Glu Gln Gly
165 170 175
40 Gly Pro Ser Ile Ala Phe Gln Leu Leu Ile Tyr Pro Ala Thr Asp Leu
180 185 190
Gly Met Thr His Pro Ser His Gln Arg Trp Ala Glu Gly Tyr Leu Leu
195 200 205
Thr Arg Pro Thr Met Glu Trp Phe Arg Ala His Tyr Leu Thr Asp Pro
210 215 220
45 Thr Arg Glu Ile Ala Asp Trp Arg Val Ser Pro Leu Arg Ala Pro Asp
225 230 235 240
Leu Arg Gly Leu Pro Pro Ala Phe Val Leu Thr Ala Glu Tyr Asp Pro
245 250 255
50 Leu Val Asp Glu Gly Glu Asp Tyr Ala Ala Arg Leu Ala Ala Ala Gly
260 265 270
Val Pro Val Ala Thr His Arg Val Pro Gly Met Ile His Gly Phe Leu
275 280 285
Thr Met Gly Lys Ala Ile Pro Ala Ala Asn Glu Ala Leu Gly Leu Ile
290 295 300
55 Ala Glu Arg Leu Arg Ala Ala Leu Ala
305 310

5 <210> 3
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Escherichia coli
 <220>
 <221> source
 <222> 1..21
10 <223> /organism="Escherichia coli"
 /note="INICIADOR"
 /mol_type="unassigned DNA"
 <400> 3
 catatgccgc ttgatcgcca c 21
15 <210> 4
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Escherichia coli
 <220>
20 <221> source
 <222> 1..25
 <223> /organism="Escherichia coli"
 /note="INICIADOR"
 /mol_type="unassigned DNA"
25 <400> 4
 aagcttggcg agtgctgcgc gcagg 25

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS
Dependencia: 2020	Fecha: ____/____/____ 2014 4 30
Recorrido: 4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐	
Radicador:	Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-93195-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

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

Observaciones: EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 1 ARCHIVO 1 EN FORMATO PDF, EL CUAL FUE PROCESADO. EL CD SE ENCUENTRA EN EL FOLIO 32 

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una enzima modificada enantioselectiva con actividad esterasa caracterizada porque la secuencia codificadora es seleccionada del grupo consistente de:
- a) una secuencia aminoácida que comprende la SEQ ID N°2;
 - b) una secuencia aminoácida homóloga a la SEQ ID N°2;
 - 10 c) una secuencia nucleótida que comprende la SEQ ID N°1;
 - d) una secuencia nucleótida homóloga a la SEQ ID N°1;
 - e) la hebra complementaria de tales secuencias c) o d);
- donde cada una de estas secuencias, tiene además una cola de residuos histidina.
- 15
2. La enzima modificada enantioselectiva de la reivindicación 1 caracterizada porque es codificada por la secuencia que comprende un porcentaje de identidad de 75% o mayor 80% o mayor, más preferentemente 90% o mayor y más preferentemente 95% o mayor de la secuencia de ácidos nucleicos SEQ ID No.1.
- 20
3. La enzima modificada enantioselectiva de una cualquiera de la reivindicación 1 caracterizada porque comprende la secuencia con un porcentaje de identidad de 75% o mayor, 80% o mayor, 85% o mayor, 90% o mayor, 95% o mayor, 97% o mayor, 98% o mayor, 99% o mayor, 99,5% o mayor, 99,6 o mayor, 99,7% o mayor, 99,8% o mayor, 99,9% o mayor a la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID No. 2.
- 25
4. La enzima modificada enantioselectiva de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizada porque la cola de histidina comprende 5 a 10 residuos de histidina.
- 30

5. La enzima modificada enantioselectiva de la reivindicación 4 caracterizada porque la cola de histidina comprende 6 residuos de histidina.
- 5 6. La enzima modificada enantioselectiva con actividad esterasa de la reivindicación 1 caracterizada porque presenta una actividad enantioselectiva óptima a intervalos de temperatura de 45 – 75 °C y pH 6 – 11.
- 10 7. La enzima modificada enantioselectiva de cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizada porque realiza la hidrólisis de cadenas acilo (C₂-C₁₂).
- 15 8. La enzima modificada enantioselectiva de la reivindicación 7 caracterizada porque realiza la hidrólisis de cadenas acilo preferentemente (C₆-C₁₀), esencialmente *p*-nitrofenil (*p*NP) caproato.
- 20 9. La enzima modificada enantioselectiva de la reivindicación 7 o 8 caracterizada porque además hidroliza triacil-gliceroles como tributirina y triocaprilina.
- 25 10. La enzima modificada enantioselectiva de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizada porque es estable en presencia de DMSO y glicerol.
- 30 11. La enzima modificada enantioselectiva de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizada porque su actividad se ve incrementada con la adición de Fe⁺³ al igual que Mn.
12. La enzima modificada enantioselectiva de la reivindicación 11 caracterizada porque la concentración de hierro óptima esta entre 6 y 10 mM.

13. La enzima modificada enantioselectiva de la reivindicación 1 caracterizada porque mejora la termoestabilidad en presencia de Fe^{+3} .

5 14. La enzima modificada enantioselectiva de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizada porque presenta una actividad selectiva sobre mezclas racémicas por enantiomeros (S) de tipo profenos.

10 15. La enzima modificada enantioselectiva de la reivindicación 14 caracterizada porque presenta una actividad selectiva sobre mezclas racémicas por enantiomeros (S) de ibuprofeno o naproxeno.

15 16. Un polinucleótido caracterizado porque comprende la secuencia SEQ ID N° 1 o equivalente y un extremo 5' modificado por la adición de residuos de His.

17. Un vector recombinante que comprende el polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 16.

20 18. Una célula huésped transformada con el polinucleótido de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17.

19. La célula huésped de la reivindicación 18 donde la célula es *E. coli*.

25 20. Un método para obtener la enzima enantioselectiva modificada de las reivindicaciones precedentes que comprende las siguientes etapas:

- a) Insertar el fragmento de SEQ N°1 o equivalente en un vector;
- b) Insertar la cola His-Tag en un extremo del inserto,
- c) Transformar una célula huésped con el vector,
- d) Sobre expresar la proteína en la célula huésped,
- 30 e) Concentrar las células huésped y lisarlas,
- f) Purificar la proteína,

- g) Concentrar la proteína,
- h) Almacenar proteína en buffer a pH 8-10.

- 5 21. El método de la reivindicación 20 caracterizado porque la cola de histidina comprende 5 a 10 residuos de histidina.
22. El método de las reivindicaciones 20 y 21 caracterizado porque la célula huésped es *E.coli*.
- 10 23. El método de las reivindicaciones 20 a 22 caracterizado porque la purificación se realiza por una técnica cromatográfica.
- 15 24. Un método para preparar ácidos ópticamente activos (S)- profenos, que comprende las etapas de:
- a) proporcionar un profeno o tri-acil-glicerol que contiene (R) y (S) racematos,
 - b) llevar a cabo una resolución dinámica sobre dicho profeno por reacción de dicho profeno con la esterasa de la reivindicación 1 que tiene (S)-estereoselectividad en presencia de un disolvente orgánico y una base a una temperatura de 45 a 75°C, en el que dicha esterasa escinde el enlace (S)-éster de dicho profeno, y dicha base promueve la racemización rápida simultánea de (R)-éster y (S)-éster, y
 - c) en el que dicha reacción tiene un rendimiento de conversión mayor de 50% de dicho profeno a dicho éster (S).
- 20
- 25 25. Un método para la producción de la proteína caracterizado porque comprende el uso de la célula huésped de acuerdo a la reivindicación 18.
- 30 26. Una composición caracterizada porque comprende:
- a. la proteína enantioselectiva de SEQ N°2 o equivalentes, y
 - b. un agente de preservación.

27. La composición de la reivindicación 26 caracterizada porque la proteína tiene una cola de histidina.

5 28. La composición de la reivindicación 26 o 27 caracterizada porque además comprende DMSO.

29. La composición de las reivindicaciones 26 a 28 caracterizada porque además comprende glicerol.

10

15

20

25

30

WPC21131/ID.264538

FIGURA 1. Proceso de obtención de la enzima purificada.

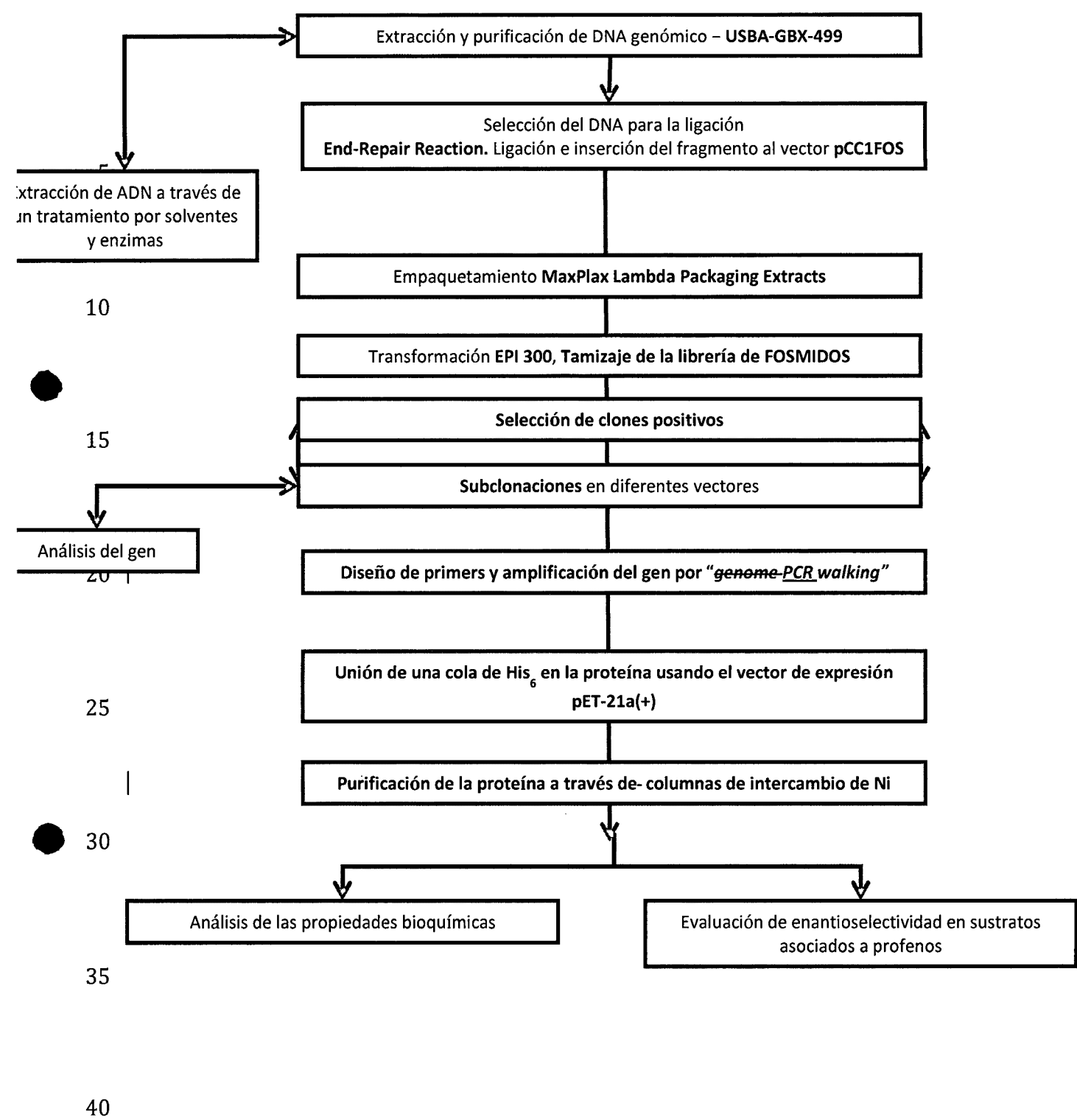
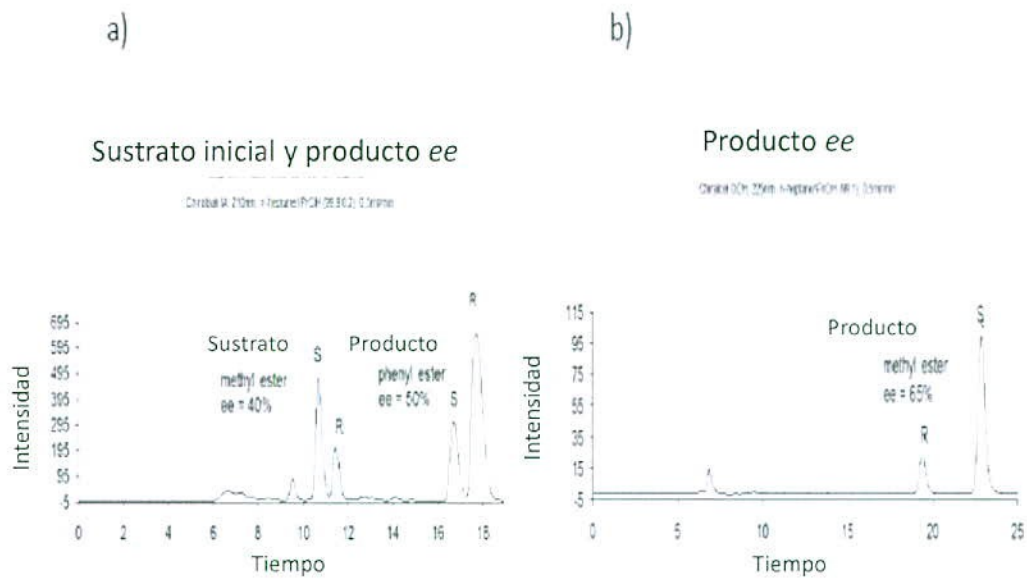


Figura 2. Distribución de metil ester y fenil ester de ibuprofeno (a) y metil ester de naproxeno (b) de forma enantioselectiva.



5

Figura 3. Actividad dependiente del sustrato.

10

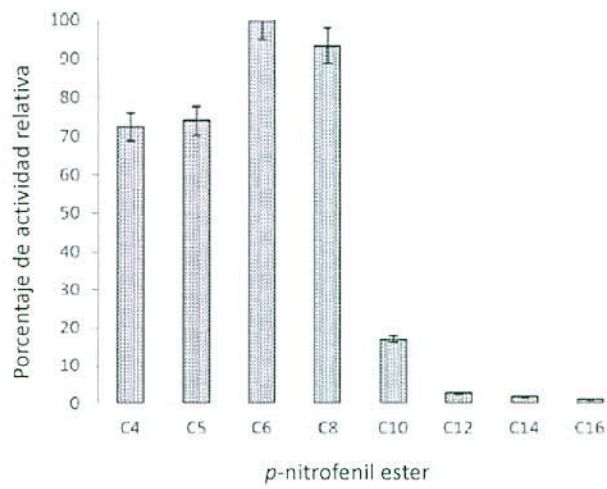


Figura 4. Alineamientos entre diferentes esterasas y la enzima de la invención identificando las secuencias conservadas

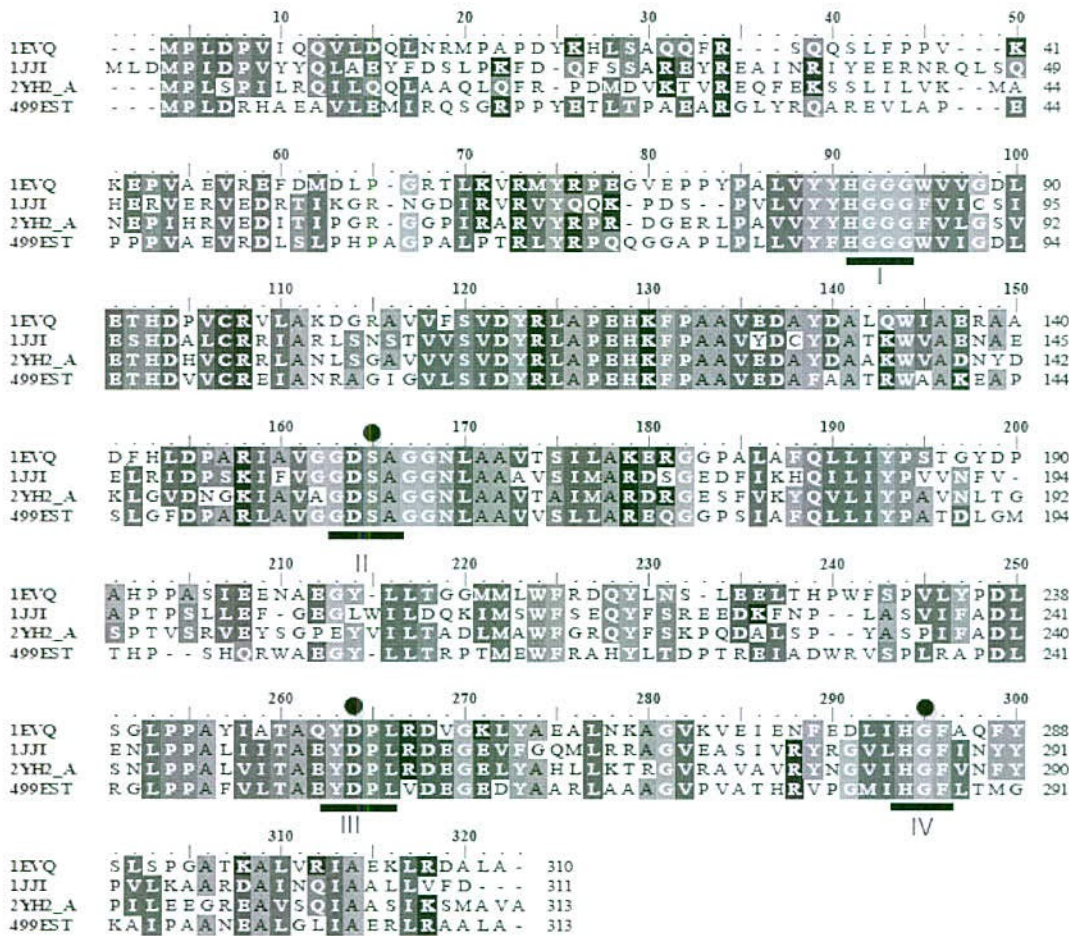
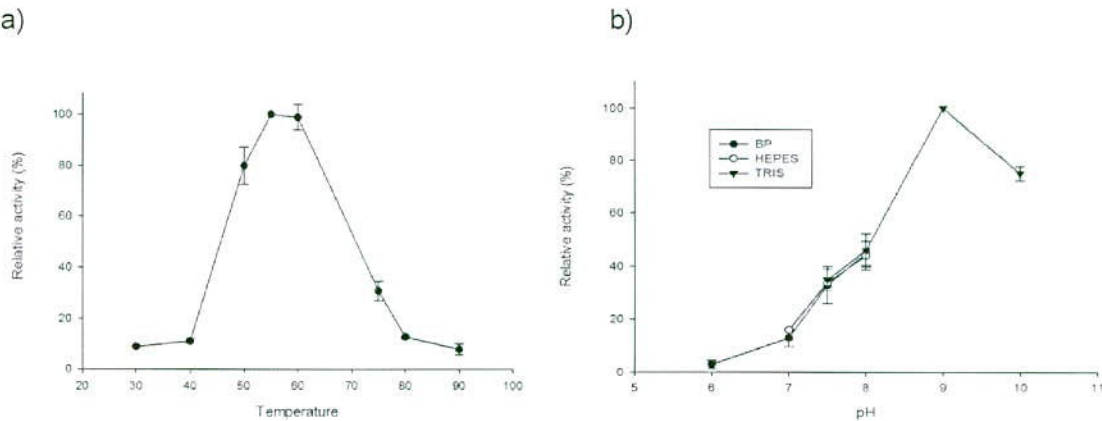


Figura 5. Cromatogramas de éster metílico del ibuprofeno e ibuprofeno fenil éster (éster de metilo derivado del producto) (a) y éster de naproxeno de metilo (éster metílico del derivado del producto) (b) de la resolución cinética correspondiente.





Libertad y Orden

Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial

República de Colombia

**CONTRATO DE ACCESO A RECURSOS GENÉTICOS Y PRODUCTOS DERIVADOS,
CON FINES DE INVESTIGACIÓN Y PROSPECCIÓN BIOLÓGICA No. 15**

**MINISTERIO DE AMBIENTE, VIVIENDA Y DESARROLLO TERRITORIAL
UNIÓN TEMPORAL CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA DE
AMBIENTES EXTREMOS, GEBIX**

El presente contrato de acceso a recursos genéticos y productos derivados con fines de investigación y prospección biológica se suscribe, de una parte por **DIANA MARCELA ZAPATA PÉREZ**, identificada con la cédula de ciudadanía No. 42.109.722 expedida en Pereira, quien actúa en su condición de Director Técnico, Código 0100, Grado 22, de Licencias, Permisos y Trámites Ambientales del Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial, según Resolución de nombramiento No. 1242 del 22 de octubre de 2004 y debidamente facultada para suscribir el presente contrato, según delegación efectuada por el Ministro de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial, mediante Resolución No. 1393 del 8 de agosto de 2007, representando al Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial, quien en adelante se llamará el **MINISTERIO**; y, por otra parte, **MARÍA MERCEDES ZAMBRANO, EDER**, identificada con cédula de ciudadanía No. 31.874.035 de Cali, quien actúa en su condición de Representante Legal de la **UNIÓN TEMPORAL CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA DE AMBIENTES EXTREMOS, GEBIX**, y quien para los efectos del presente contrato se denominará la **INVESTIGADORA** y **CONSIDERANDO QUE:** El artículo 81 de la Constitución Política, en el inciso segundo, determina que el Estado es el único ente facultado para regular la utilización, el ingreso o la salida de los recursos genéticos del país; por lo tanto, aspectos tales como la autorización de acceso a los recursos genéticos y el contrato mismo, no podrán ser transados por particulares. Que el 2 de julio de 1996, la Comunidad Andina por medio de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, aprobó la Decisión 391 – Régimen Común de Acceso a Recursos Genéticos, estableciendo como consideraciones la soberanía de los países en el uso y aprovechamiento de sus recursos, principio que ha sido enunciado por el Convenio sobre Diversidad Biológica, suscrito en Río de Janeiro en junio de 1992. Que la Decisión Andina 391 de 1996, tiene por objeto regular el acceso a los recursos genéticos y sus productos derivados, pertenecientes a los Países Miembros a fin de prever condiciones para una participación justa y equitativa en los beneficios derivados del acceso, sentar las bases para el reconocimiento y valoración de los recursos genéticos y sus productos derivados y de sus componentes intangibles asociados, especialmente cuando se trate de comunidades indígenas, afroamericanas o locales; promover la conservación de la diversidad biológica y la utilización sostenible de los recursos biológicos que contienen recursos genéticos; promover la consolidación y desarrollo de las capacidades científicas, tecnológicas y técnicas a nivel local, nacional y subregional y fortalecer la capacidad negociadora de los Países Miembros. Que de conformidad con el artículo 5º numeral 20 de la Ley 99 de 1993, corresponde al Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial, coordinar, promover y orientar las acciones de investigación sobre el medio ambiente y los recursos naturales renovables, establecer

29 APR 2008



Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial
República de Colombia

CONTRATO DE ACCESO A RECURSOS GENÉTICOS Y PRODUCTOS DERIVADOS,
CON FINES DE INVESTIGACIÓN Y PROSPECCIÓN BIOLÓGICA No. 15

MINISTERIO DE AMBIENTE, VIVIENDA Y DESARROLLO TERRITORIAL
UNIÓN TEMPORAL CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA DE
AMBIENTES EXTREMOS, GEBIX

el Sistema de Información Ambiental y organizar el inventario de biodiversidad y de los recursos genéticos nacionales. Que el artículo 5º numeral 21 de la norma anteriormente citada, establece que es función del Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial regular conforme a la ley, la obtención, uso, manejo, investigación, importación y exportación, así como la distribución y el comercio de especies y estirpes genéticas de fauna y flora silvestre. Que a su vez, el artículo 5º numeral 38 ibídem señala que es responsabilidad de este **MINISTERIO**, vigilar que el estudio, exploración e investigación de nacionales y extranjeros con respecto a nuestros recursos naturales renovables respete la soberanía nacional y los derechos de la Nación Colombiana sobre sus recursos genéticos. Que el Gobierno Nacional, mediante el Decreto 730 del 14 de marzo de 1997, determinó que el Ministerio del Medio Ambiente, hoy Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial, es la Autoridad Nacional competente para actuar en los términos y para los efectos contenidos en la Decisión Andina 391 de 1996. Que mediante Resolución 620 del 7 de julio de 1997, este **MINISTERIO**, estableció el procedimiento interno para tramitar las solicitudes de acceso a los recursos genéticos y sus productos derivados. Que la Sala de Consulta y Servicio Civil del Consejo de Estado, mediante concepto del 7 de agosto de 1997, radicación 977, Consejero Ponente: Cesar Hoyos Salazar, señaló que los recursos genéticos son bienes de dominio público y pertenecen a la Nación y forman parte de los recursos o riquezas naturales de la misma. Que en consecuencia, *"El régimen jurídico de propiedad aplicable a los recursos genéticos, de utilidad real o potencial, es el establecido para los bienes de dominio público, en forma general en la Constitución Política, y de manera particular, en la Decisión 391 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, en el decreto ley 2811 de 1974, la ley 165 de 1994 y en las demás disposiciones legales que en el futuro se expidan sobre la materia"*. Que la Decisión Andina 486 del año 2000, establece que los Países Miembros deberán asegurar que la protección conferida a los elementos de la propiedad industrial se concederá salvaguardando y respetando su patrimonio biológico y genético, así como los conocimientos tradicionales de sus comunidades indígenas, afroamericanas o locales. En tal virtud, la concesión de patentes que versen sobre invenciones desarrolladas a partir de material obtenido de dicho patrimonio o dichos conocimientos estará supeditada a que ese material haya sido adquirido de conformidad con el ordenamiento jurídico internacional, comunitario y nacional y dichas disposiciones se aplicarán e interpretarán de manera que no contravengan a las establecidas por la Decisión Andina 391 de 1996. Que la Comisión del Acuerdo de Cartagena, mediante la Decisión 351 de 1993 aprobó el Régimen Común sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos, la cual tiene por finalidad reconocer una adecuada y efectiva protección a los autores y demás titulares de derechos, sobre las obras del ingenio, en el campo literario, artístico o científico,

29 128 2008



Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial
República de Colombia

CONTRATO DE ACCESO A RECURSOS GENÉTICOS Y PRODUCTOS DERIVADOS,
CON FINES DE INVESTIGACIÓN Y PROSPECCIÓN BIOLÓGICA No. 15

MINISTERIO DE AMBIENTE, VIVIENDA Y DESARROLLO TERRITORIAL
UNIÓN TEMPORAL CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA DE
AMBIENTES EXTREMOS, GEBIX

cualquiera que sea el género o forma de expresión y sin importar el mérito literario o artístico ni su destino. Que mediante la Ley 23 de 1982, aclarada y modificada por la Ley 44 de 1993, se reglamentó lo relativo a los derechos de autor, señalando que estos recaen sobre las obras científicas, literarias y artísticas, las cuales comprenden todas las creaciones del espíritu en el campo científico, literario y artístico, cualquiera que sea el modo o forma de expresión y cualquiera que sea su destinación. Que el Decreto 309 de 2000 reglamenta la investigación científica sobre diversidad biológica y contempla, entre otras cosas, que los proyectos que requieran la obtención y utilización de los recursos genéticos, sus productos derivados o sus componentes intangibles, quedarán sujetos a lo previsto en el mismo y demás normas legales vigentes que regulen el acceso a recursos genéticos. Que mediante Decreto 3266 del 8 de octubre de 2004, se modificó la estructura interna del Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial, y se creó la Dirección de Licencias, Permisos y Trámites Ambientales, a la que se le asignó la función de elaborar, revisar y expedir los actos administrativos por medio de los cuales se otorgan o niegan las licencias ambientales y demás instrumentos de manejo y control ambiental de competencia del Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial, así como los actos administrativos que sean necesarios para adelantar el procedimiento que tenga como fin el licenciamiento ambiental y demás autorizaciones ambientales. Que de acuerdo con lo establecido en el numeral 3º del artículo Cuarto de la Resolución No. 1393 del 8 de Agosto de 2007, proferida por el Ministro de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial, las funciones administrativas para adelantar el trámite relacionado con las solicitudes de acceso a los recursos genéticos, aceptar o negar la solicitud y resolver los recursos de reposición que se interpongan contra ellos, corresponden al Asesor de la Dirección de Licencias, Permisos y Trámites Ambientales código 1020 grado 13. Que este **MINISTERIO** en cumplimiento a lo establecido en el artículo 30 de la Decisión Andina 391 de 1996, adelantó el proceso de negociación, el cual está consignado en el Acta del día veintinueve (29) de abril de 2008. Que corresponde al **MINISTERIO**, en nombre de la Nación, otorgar el acceso a recursos genéticos y productos derivados con fines de investigación y prospección biológica, de acuerdo con la legislación nacional vigente y con el presente contrato de acceso a recursos genéticos y productos derivados con fines de investigación y prospección biológica. Que la **INVESTIGADORA** presentó al **MINISTERIO** la solicitud de acceso radicada con el número No. 4120-E1-31439 del 27 de marzo de 2007 y con radicado No. 4120-E1-80100 del 3 de agosto de 2007, anexó copia del Permiso de Investigación Científica en Diversidad Biológica DTNO-N-20/2007, expedido por la Unidad Administrativa Especial del Sistema de Parques Nacionales Naturales - UAESPNN para el proyecto denominado: "Conformación de una plataforma en metagenómica y bioinformática para la caracterización y el aprovechamiento de recursos

29 Abr 2008



Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial
República de Colombia

CONTRATO DE ACCESO A RECURSOS GENÉTICOS Y PRODUCTOS DERIVADOS,
CON FINES DE INVESTIGACIÓN Y PROSPECCIÓN BIOLÓGICA No. 15

MINISTERIO DE AMBIENTE, VIVIENDA Y DESARROLLO TERRITORIAL
UNIÓN TEMPORAL CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA DE
AMBIENTES EXTREMOS, GEBIX

genéticos de ambientes extremos", con lo cual complementó la información correspondiente para dar inicio al trámite a través del Auto de Inicio No. 2537 del 19 de septiembre de 2007. Que el **MINISTERIO** mediante la Resolución 39 del 11 de enero de 2008, aclarada por las Resoluciones 202 del 8 de febrero y 397 del 7 de marzo de 2008, aceptó la solicitud de acceso a recursos genéticos y productos derivados, con fines de investigación y prospección biológica para el proyecto denominado "**Conformación de una plataforma en metagenómica y bioinformática para la caracterización y el aprovechamiento de recursos genéticos de ambientes extremos**", documentos éstos que forman parte integral del presente Contrato. Que mediante el Permiso de Investigación Científica en Diversidad Biológica DTNO-N-20/2007, expedido por la Unidad Administrativa Especial del Sistema de Parques Nacionales Naturales – UAESPNN, se otorgó Permiso de Estudio con Fines de Investigación Científica en Diversidad Biológica a la Unión Temporal Centro Colombiano de Genómica y Bioinformática de Ambientes Extremos, GeBix, para la colecta de Procariotas y eucariotas unicelulares presentes en muestras de suelos y aguas en ambientes extremos presentes en 5 litros de agua por estación y 100 gramos de suelo por estación durante dos salidas de campo de 7 días cada una. El acceso cubre ADN de microorganismos, procariotas y eucariotas unicelulares presentes en muestras de suelos y aguas en ambientes extremos y metabolitos secundarios, enzimas y proteínas presentes en las muestras colectadas de microorganismos extremófilos del PNN Los Nevados. Los muestreos se adelantarán en las siguientes coordenadas: 74°10'W, 4°20'N y 74°30'W, 4°00'N. Que mediante comunicación remitida a este Ministerio con el radicado No. 4120-E1-40245 del 20 de abril de 2007, suscrita por el doctor Moisés Wassermann Lerner, rector de la Universidad Nacional de Colombia, identificó a dicha entidad como Institución Nacional de Apoyo, a través del Instituto de Genética de la misma, para el proyecto objeto de este contrato. Que la **INVESTIGADORA** presentó la solicitud de acceso a recursos genéticos y productos derivados con fines de investigación y bioprospección para la Primera Fase del Proyecto, relacionada con bioprospección, investigación y generación de conocimiento de los microorganismos objeto de estudio, y para la Segunda Fase del Proyecto, relacionada con fines de Aplicación Industrial o Aprovechamiento Comercial, del proyecto denominado: "Conformación de una plataforma en metagenómica y bioinformática para la caracterización y el aprovechamiento de recursos genéticos de ambientes extremos", sin embargo, de acuerdo con el Concepto Técnico emitido por la Dirección de Ecosistemas, con el radicado 2100-E2-83944 del 24 de septiembre de 2007, el Contrato de Acceso a Recursos Genéticos y Productos Derivados, contemplará en principio la Primera Fase del Proyecto. Con fundamento en las anteriores consideraciones y en ejercicio del principio de autonomía de la voluntad, se acuerda suscribir el presente contrato, contenido en las

29 ABR 2008



Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial
República de Colombia

CONTRATO DE ACCESO A RECURSOS GENÉTICOS Y PRODUCTOS DERIVADOS,
CON FINES DE INVESTIGACIÓN Y PROSPECCIÓN BIOLÓGICA No.

MINISTERIO DE AMBIENTE, VIVIENDA Y DESARROLLO TERRITORIAL
UNIÓN TEMPORAL CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA DE
AMBIENTES EXTREMOS, GEBIX

siguientes cláusulas: **PRIMERA.- OBJETO DEL CONTRATO:** Mediante el presente contrato, el **MINISTERIO** otorga a la **INVESTIGADORA** acceso a recursos genéticos y productos derivados con fines de investigación y prospección biológica, conforme se identifica y en las condiciones que se establecen en la presente cláusula: **1. Nombre del Proyecto de Investigación.** El Proyecto de Investigación se titula "**Conformación de una plataforma en metagenómica y bioinformática para la caracterización y el aprovechamiento de recursos genéticos de ambientes extremos**". **2. Objeto del Proyecto de Investigación.** El objetivo general de este proyecto es explorar y aprovechar la diversidad microbiana en ambientes extremos colombianos a través del establecimiento de una plataforma en metagenómica y bioinformática. **SEGUNDA.- ALCANCE DEL OBJETO:** **1. Actividades de investigación a realizar con el producto derivado.** La **INVESTIGADORA** adelantará las siguientes actividades en los laboratorios de la Universidad de Caldas, de la Pontificia Universidad Javeriana (USBA, Bogotá), CORPOGEN, Universidad de Los Andes, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, Universidad del Valle y Universidad de Cauca. Las secuenciaciones de ADN se podrán realizar en laboratorios fuera del país. En la primera fase, partiendo de las muestras colectadas y procesadas en las actividades de exploración, recolección y manejo, se hará extracción de ADN. Se hará extracción de ADN de alto peso molecular y se construirán librerías metagenómicas. Las librerías se conservarán por duplicado a -80°C en dos instituciones distintas. Se utilizarán diversas estrategias para analizar las librerías: tamizajes funcionales y tamizajes por homología para identificación de secuencias específicas. Este esfuerzo será complementado por secuenciación al azar de insertos. En la fase I, el esfuerzo se concentrará esencialmente en la búsqueda de enzimas extremófilas, esterasas y lipasas, celulasas y xilanasas. En esta fase también se describirá la diversidad genética presente en los sitios de muestreo seleccionados mediante el análisis de genes conservados. Para la exportación de las muestras de las especies no incluidas en los apéndices de la Convención CITES la **INVESTIGADORA** debe obtener el respectivo permiso de exportación de conformidad con la Resolución No. 1367 de 2000. **2. Resultados esperados de la investigación.** Con la ejecución del presente proyecto se aspira a establecer un banco de ADN de ambientes extremos colombianos, mediante la construcción de librerías metagenómicas, como recurso genético; igualmente, realizar la bioprospección de estos ambientes, a través del tamizaje de dichas librerías, así mismo a caracterizar los productos identificados para determinar su potencial biotecnológico. Igualmente se proyecta analizar y comparar la diversidad de comunidades microbianas presentes en ambientes extremos seleccionados. Por otra parte, se consolidarán las capacidades en genómica y bioinformática del país, formando una red de transferencia, análisis, procesamiento, almacenamiento y administración de

bmz

2008

m



Ministerio de Ambiente, vivienda y Desarrollo Territorial
República de Colombia

CONTRATO DE ACCESO A RECURSOS GENÉTICOS Y PRODUCTOS DERIVADOS,
CON FINES DE INVESTIGACIÓN Y PROSPECCIÓN BIOLÓGICA No. 15

MINISTERIO DE AMBIENTE, VIVIENDA Y DESARROLLO TERRITORIAL
UNIÓN TEMPORAL CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA DE
AMBIENTES EXTREMOS, GEBIX

los datos generados. Finalmente, se espera divulgar y socializar los avances, logros y alcances de los resultados obtenidos por el Centro. **PARÁGRAFO:** El acceso que se otorga mediante el presente contrato se limita estrictamente a los recursos genéticos y productos derivados, a las cantidades, a los usos, conforme a lo especificado en cada uno de los numerales de esta cláusula. Para la ejecución de las siguientes fases del proyecto, se requerirá de los correspondientes contratos de acceso con fines comerciales o de aplicación industrial. **TERCERA.- OBLIGACIONES DE LA INVESTIGADORA:** Con el proyecto la **INVESTIGADORA** se compromete a: a) Circunscribir el acceso a los recursos genéticos y productos derivados, a las cantidades y a los usos, conforme a lo autorizado en el presente contrato y de acuerdo con el proyecto presentado al **MINISTERIO** con la solicitud de acceso y que forma parte integral de los documentos del presente contrato. b) Remitir copia de los informes de las colectas en el marco del Permiso de Investigación Científica en Diversidad Biológica. DTNO-N-20/2007, expedido por la Unidad Administrativa Especial del Sistema de Parques Nacionales Naturales – UAESPNN c) Informar al **MINISTERIO**, inmediatamente se identifiquen riesgos o amenazas, asociados a la salud humana, las poblaciones de animales y vegetales, los ecosistemas o el medio ambiente en general, en desarrollo del presente proyecto. d) Comprometerse para que en toda publicación y/o presentación pública de la investigación, en las actividades y/o los resultados que se obtengan con base en el recurso genético y el producto derivado cuyo acceso se otorga, la **INVESTIGADORA** mencione: 1. El presente contrato suscrito con el **MINISTERIO**, indicando su categoría de "Contrato de Acceso a Recursos Genéticos y Productos Derivados con Fines de Investigación y Prospección Biológica" y 2. El recurso sobre el cual se investiga. e) Presentar al **MINISTERIO** y demás interesados que convoque la entidad, los resultados de la investigación. f) Entregar al **MINISTERIO** una (1) copia impresa de los resultados de la investigación y una (1) copia impresa de cada una de las publicaciones generadas en desarrollo de la investigación autorizada por el presente contrato. g) No transferir ni intercambiar con terceros a ningún título ni por dinero ni especie, todo o parte de los recursos genéticos y productos derivados autorizados. h) No utilizar los resultados obtenidos en el proyecto durante la fase autorizada en el presente contrato, para fines comerciales o de aplicación industrial para generación de beneficios económicos, sin la autorización respectiva i) Tramitar y obtener ante el **MINISTERIO** los permisos NO CITES de exportación de las muestras biológicas que vayan a ser analizadas fuera del país. **CUARTA.- OBLIGACIONES DEL MINISTERIO:** Para la celebración y ejecución del presente contrato, el **MINISTERIO**, se compromete a: a) Otorgar a la **INVESTIGADORA** el acceso a Recursos Genéticos y Productos Derivados con Fines de Investigación y Prospección Biológica de conformidad con lo establecido en la Resolución 39 del 11 de enero de 2008, aclarada por las Resoluciones 202 del 8 de

29 APR 2008



Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial
República de Colombia

CONTRATO DE ACCESO A RECURSOS GENÉTICOS Y PRODUCTOS DERIVADOS,
CON FINES DE INVESTIGACIÓN Y PROSPECCIÓN BIOLÓGICA No. 15

MINISTERIO DE AMBIENTE, VIVIENDA Y DESARROLLO TERRITORIAL
UNIÓN TEMPORAL CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA DE
AMBIENTES EXTREMOS, GEBIX

febrero de 2008 y 397 del 7 de marzo de 2008, por la cual se aceptó la solicitud de acceso a recursos genéticos y productos derivados con fines de investigación y prospección biológica. **b)** Evaluar los informes presentados por la **INVESTIGADORA**, de conformidad con los lineamientos señalados en la Decisión Andina 391 de 1996 y demás normas concordantes. **c)** Tomar las medidas que considere necesarias para recuperar el material no utilizado del recurso biológico, genético y/o productos derivados cuyo acceso se ha otorgado, en el evento que a la terminación del presente contrato el mismo se encuentre en poder de la **INVESTIGADORA**. **QUINTA.- DEBERES Y RESPONSABILIDADES DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA:** Para la celebración y ejecución del presente contrato, **LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA** a través del Instituto de Genética de la misma, se compromete en su calidad de Institución Nacional de Apoyo a: 1) Acompañar a la **INVESTIGADORA**, en los términos de la Decisión Andina 391 de 1996, en las actividades de acceso. 2) Colaborar con el **MINISTERIO** en las actividades de seguimiento y control del acceso autorizado mediante el presente contrato. **SEXTA.- PLAZO DE EJECUCIÓN DEL CONTRATO:** El término de ejecución del presente contrato será de **dos (2) años y seis (6) meses**, contados a partir de la suscripción del mismo. **PARÁGRAFO PRIMERO:** En el evento en que la **INVESTIGADORA** requiera la prórroga del presente contrato, dentro de los treinta (30) días antes de la fecha prevista de terminación del mismo deberá presentar solicitud escrita al **MINISTERIO**, informando sobre el estado de la investigación, las causas y el período solicitado de prórroga. Dentro de los treinta (30) días siguientes al recibo de la solicitud el **MINISTERIO** informará a la **INVESTIGADORA** sobre la aceptación o denegación de la prórroga y los términos en que se suscribirá la misma. **PARÁGRAFO SEGUNDO:** La prórroga se otorgará por una sola vez y no excederá los doce (12) meses. **SÉPTIMA.- CESIÓN.-** El presente contrato no podrá ser cedido en todo ni en parte, a persona natural o jurídica, nacional o extranjera. **OCTAVA.- PROPIEDAD INTELECTUAL: DERECHOS DE AUTOR.-** Los derechos de autor sobre las obras científicas resultantes de la investigación objeto de este contrato se ceñirán a las disposiciones contenidas en la Ley 23 de 1982 y demás normas concordantes. **PROPIEDAD INDUSTRIAL.** Los derechos de propiedad intelectual sobre procedimientos y productos obtenidos a partir de la investigación de que trata el presente contrato, se ceñirán a las disposiciones de la Decisión Andina 486 de 2000, sobre Régimen Común de Propiedad Industrial. **NOVENA.- PUBLICACIONES:** En toda publicación y/o presentación pública de la investigación, las actividades y/o los resultados que se obtengan con base en los productos derivados cuyo acceso se otorga en el presente contrato, comprometen a la **INVESTIGADORA** a hacer referencia a: a) el presente contrato suscrito con el **MINISTERIO**, indicando su categoría de "Contrato de Acceso a Recursos Genéticos y Productos Derivados con Fines de Investigación y

29 MAR 2008



Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial
República de Colombia

CONTRATO DE ACCESO A RECURSOS GENÉTICOS Y PRODUCTOS DERIVADOS,
CON FINES DE INVESTIGACIÓN Y PROSPECCIÓN BIOLÓGICA No. 15

MINISTERIO DE AMBIENTE, VIVIENDA Y DESARROLLO TERRITORIAL
UNIÓN TEMPORAL CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA DE
AMBIENTES EXTREMOS, GEBIX

Prospección Biológica"; b) Los recursos genéticos y productos derivados sobre los cuales se investiga; y c) el sitio de colecta de los recursos biológicos. **DÉCIMA.- DISTRIBUCIÓN DE BENEFICIOS DERIVADOS DEL ACCESO.** La **INVESTIGADORA** retribuirá a la Nación el otorgamiento del acceso a los recursos genéticos y productos derivados con fines de investigación y prospección biológica, incluyendo condiciones preferenciales y concesionarias para el acceso a los productos o procedimientos protegidos por derechos de propiedad intelectual que resulten de las actividades contempladas en el presente contrato, en la siguiente forma: a) Contribuir con el avance en el conocimiento de la biodiversidad Colombiana. b) Contribuir al inventario de la biodiversidad colombiana mediante el depósito de las muestras colectadas de conformidad con lo establecido en el numeral 2º del artículo 8º del Decreto 309 de 2000. c) Enviar con destino al centro de documentación del **MINISTERIO** un ejemplar de las publicaciones nacionales e internacionales relacionadas con la investigación objeto del presente contrato. **DÉCIMA PRIMERA.- INFORMES.** La **INVESTIGADORA** deberá entregar en medio impreso y/o magnético los siguientes informes, según los lineamientos señalados en la Decisión Andina 391 de 1996: a) Un informe de avance cada ocho (8) meses, que contenga una lista de las actividades realizadas y los avances logrados y b) Un informe final, al vencimiento del término del presente contrato. **PARÁGRAFO PRIMERO:** El **MINISTERIO** evaluará estos informes, emitirá concepto y lo comunicará por escrito a la **INVESTIGADORA**. En dicha comunicación, el **MINISTERIO** incluirá los requerimientos o comentarios para complementación, corrección o ajuste de los respectivos informes, conforme a lo dispuesto en el presente contrato. Dentro de los quince (15) días siguientes a la fecha de envío de la comunicación del **MINISTERIO**, la **INVESTIGADORA** entregará a éste, respuesta escrita con las complementaciones, correcciones o ajustes al respectivo informe. El **MINISTERIO** evaluará dicha información, emitirá concepto y lo comunicará por escrito a la **INVESTIGADORA**. **DÉCIMA SEGUNDA.- SUPERVISIÓN DEL CONTRATO:** El **MINISTERIO** ejercerá la supervisión y control, sobre la ejecución del presente contrato a través del Director de Ecosistemas y el Director de Licencias, Permisos y Trámites Ambientales, o de las dependencias que hagan sus veces, o por los funcionarios que para estos efectos se designen o señalen. En ejercicio de esta supervisión se desarrollarán, entre otras, las siguientes funciones: a) Velar por el cumplimiento de cada una de las obligaciones que se establecen en el presente contrato. b) Verificar el cumplimiento de la normatividad aplicable al presente contrato. c) Evaluar los informes de la **INVESTIGADORA** y emitir concepto. d) Actuar como interlocutor y atender las comunicaciones de la **INVESTIGADORA** y todo interesado en el presente contrato. e) Enviar al Grupo de Contratos del **MINISTERIO** copia de los documentos con sus respectivas notificaciones que se produzcan en relación con el cumplimiento del

29 JUL 2000



Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial
República de Colombia

**CONTRATO DE ACCESO A RECURSOS GENÉTICOS Y PRODUCTOS DERIVADOS,
CON FINES DE INVESTIGACIÓN Y PROSPECCIÓN BIOLÓGICA No. 15**

**MINISTERIO DE AMBIENTE, VIVIENDA Y DESARROLLO TERRITORIAL
UNIÓN TEMPORAL CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA DE
AMBIENTES EXTREMOS, GEBIX**

contrato. f) Informar continua y oportunamente al Grupo de Contratos del **MINISTERIO** sobre el estado del contrato y cualquier irregularidad en su ejecución. g) Manejar el expediente del contrato asegurando el archivo continuo y oportuno de los documentos.

DÉCIMA TERCERA.- EXONERACIÓN DE RESPONSABILIDADES DEL MINISTERIO EN RELACIÓN CON EL ACCESO Y LA INVESTIGACIÓN. La **INVESTIGADORA** exonera de toda responsabilidad al **MINISTERIO** por los daños y perjuicios que eventualmente se ocasionen por la obtención de los recursos genéticos y los productos derivados, la realización de cualquier otra actividad comprendida o no en la Investigación, la manipulación y transporte de los recursos genéticos y los productos derivados y el manejo de los resultados de la investigación.

DÉCIMA CUARTA.- FUERZA MAYOR: En cualquier momento durante la ejecución del presente contrato, si surgieren hechos imprevistos, no ocasionados por acción u omisión de las partes y, en todo caso, fuera de su control y que imposibiliten la ejecución del presente contrato, la parte afectada por los hechos imprevistos notificará por escrito a la otra y dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a la fecha de notificación, las partes podrán considerar: a) la suspensión del contrato hasta por seis (6) meses o b) la terminación inmediata del contrato por fuerza mayor o caso fortuito.

PARÁGRAFO: Si al cabo del período acordado de suspensión no cesan los hechos que imposibilitan la ejecución del contrato, éste se declarará terminado por fuerza mayor o caso fortuito.

DÉCIMA QUINTA.- TERMINACIÓN DEL CONTRATO: El presente contrato podrá terminarse en los siguientes eventos: a) Finalización del término del presente contrato; b) Solicitud de terminación por parte de la **INVESTIGADORA**, cuando requiera nueva solicitud de acceso, conforme a lo previsto en este contrato; c) Incumplimiento de la **INVESTIGADORA**; d) Disolución y/o Liquidación de la Unión Temporal CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA DE AMBIENTES EXTREMOS, GEBIX; e) Por fuerza mayor o caso fortuito; f) Cualquiera de las causales de nulidad absoluta establecidas en los artículos 44 y 45 de la Ley 80 de 1993; y g) Por voluntad expresa de la **INVESTIGADORA**. Al finalizar el término del presente contrato, el **MINISTERIO** emitirá concepto escrito acerca del informe definitivo de la investigación y lo comunicará a la **INVESTIGADORA** indicando las condiciones en que se realizará la terminación del contrato. El **MINISTERIO** podrá declarar la terminación del contrato en cualquiera de los siguientes casos: a) Por contravención de las condiciones estipuladas en el objeto del presente contrato; b) Cuando debido a la ejecución del contrato y, en particular, de la investigación, se ocasionen daños y perjuicios que afecten la salud humana, la biodiversidad, los recursos genéticos, los ecosistemas y/o los bienes de terceros, c) Cuando se compruebe falsedad o dolo en cualquiera de los documentos del presente contrato. El **MINISTERIO** notificará a la **INVESTIGADORA** el acto sancionatorio correspondiente, en el cual incluirá las condiciones de terminación del contrato. En caso de que el contrato se

29 ABR 2008

bmz

M.



Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial
República de Colombia

CONTRATO DE ACCESO A RECURSOS GENÉTICOS Y PRODUCTOS DERIVADOS,
CON FINES DE INVESTIGACIÓN Y PROSPECCIÓN BIOLÓGICA No. 15

MINISTERIO DE AMBIENTE, VIVIENDA Y DESARROLLO TERRITORIAL
UNIÓN TEMPORAL CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA DE
AMBIENTES EXTREMOS, GEBIX

declare terminado por fuerza mayor o caso fortuito, las partes suscribirán un acta que contenga el estado de la investigación, la descripción de los hechos que imposibilitan la ejecución del contrato y el acuerdo de terminación. Si en cualquier momento durante la ejecución del presente contrato, se comprueba alguna causal de nulidad absoluta, según los artículos 44 y 45 de la Ley 80 de 1993, la **INVESTIGADORA** entregará al **MINISTERIO** un informe del estado de la investigación. El **MINISTERIO** notificará por escrito a la **INVESTIGADORA** acerca del concepto sobre el estado de la misma y el respectivo concepto de nulidad. **PARÁGRAFO PRIMERO.-** Si en cualquier momento después de la terminación del contrato, el **MINISTERIO** encuentra que ha habido falsedad o dolo en el contenido del informe final o que se están utilizando ilegalmente los recursos genéticos o los productos derivados, podrá adelantar las acciones civiles y penales a que haya lugar conforme a la responsabilidad de la **INVESTIGADORA** y/o de terceros. **PARÁGRAFO SEGUNDO.-** Corresponde a las autoridades ambientales ejercer las atribuciones de policía cuando se hubiere incurrido en violación de las normas sobre protección ambiental y de los recursos naturales renovables, conforme a lo establecido en los artículos 83 y siguientes de la Ley 99 de 1993. **DÉCIMA SEXTA.- NOTIFICACIONES:** Los actos administrativos que se produzcan en relación con el presente contrato serán notificados por escrito a la **INVESTIGADORA**. **DÉCIMA SÉPTIMA.- DIRECCIONES:** Las comunicaciones que se produzcan en relación con el presente contrato se realizarán a las siguientes direcciones: a) El **MINISTERIO**: Calle 37 No. 8-40 de la ciudad de Bogotá, Dirección de Licencias, Permisos y Trámites Ambientales. b) La **INVESTIGADORA**: carrera 5 No. 66 A - 34 de Bogotá D.C. y a los correos electrónicos mzambrano@corpogen.org y grnemogas@unal.edu.co. **DÉCIMA OCTAVA.- PERFECCIONAMIENTO, LEGALIZACIÓN Y EJECUCIÓN DEL CONTRATO.** El presente contrato se entiende perfeccionado con su suscripción por las partes. **PARÁGRAFO:** Para legalizar el presente contrato, el **MINISTERIO** publicará un extracto del mismo junto con la Resolución que otorgue el acceso en la Gaceta Ambiental Oficial. **DÉCIMA NOVENA.- LEGISLACIÓN APLICABLE:** El presente contrato de acceso a Recursos Genéticos y Productos Derivados con Fines de Investigación y Prospección Biológica se rige por la Decisión 391 del 2 de julio de 1996 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, sobre el "Régimen Común sobre Acceso a los Recursos Genéticos" y por las leyes, reglamentaciones y normas vigentes en el territorio nacional de Colombia, en particular, pero no limitadas, a aquellas vigentes para investigación científica en diversidad biológica, acceso a recursos genéticos, propiedad intelectual y bioseguridad. **VIGÉSIMA.- IDIOMA DEL CONTRATO:** El idioma del presente contrato, incluso los documentos anexos al mismo, los informes de la **INVESTIGADORA** y las comunicaciones entre las partes, será el castellano. El presente contrato de acceso a recursos genéticos y productos derivados con fines de

29 ABR 2008



Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial
República de Colombia

CONTRATO DE ACCESO A RECURSOS GENÉTICOS Y PRODUCTOS DERIVADOS,
CON FINES DE INVESTIGACIÓN Y PROSPECCIÓN BIOLÓGICA No. 15

MINISTERIO DE AMBIENTE, VIVIENDA Y DESARROLLO TERRITORIAL
UNIÓN TEMPORAL CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA DE
AMBIENTES EXTREMOS, GEBIX

investigación y prospección biológica se suscribe en la ciudad de Bogotá, a los
veintinueve (29) días del mes de abril de 2008.

EL MINISTERIO,


DIANA MARCELA ZAPATA PÉREZ

Directora de Licencias, Permisos y Trámites Ambientales

LA INVESTIGADORA,

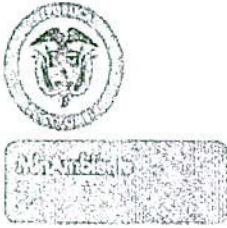


MARÍA MERCEDES ZAMBRANO EDER

C.C. No. 31.874.035 de Cali

UNIÓN TEMPORAL CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA DE
AMBIENTES EXTREMOS, GEBIX

29 ABR 2008



**CONTRATO DE ACCESO A RECURSOS GENÉTICOS PARA
INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA SIN INTERES COMERCIAL No. 76
MINISTERIO DE AMBIENTE Y DESARROLLO SOSTENIBLE Y
CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMATICA DE AMBIENTES
EXTREMOS - GEBIX**

El presente contrato de acceso a recursos genéticos y productos derivados para investigación científica sin interés comercial se suscribe, de una parte por **MARÍA CLAUDIA GARCÍA DÁVILA**, identificada con la cédula de ciudadanía No. 39.790.569 expedida en Bogotá, quien actúa en su condición de Director Técnico, Código 0100, Grado 22, de la Dirección de Bosques, Biodiversidad y Servicios Ecosistémicos del Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible, según Resolución No. 543 del 31 de mayo de 2013, debidamente facultada para suscribir el presente contrato, de conformidad con lo establecido en el numeral 14 del Artículo 16 del Decreto Ley 3570 de 2011, quien para los efectos del presente contrato se denominará el **MINISTERIO**; y por otra parte, la **UNIÓN TEMPORAL CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMATICA DE AMBIENTES EXTREMOS - GEBIX**, identificado con NIT 900.191.633-5, representada legalmente por **MARIA MERCEDES ZAMBRANO EDER** con cedula de ciudadanía N° 31.874.035 de Cali, quien para los efectos del presente contrato se denominará **LA INVESTIGADORA** y **CONSIDERANDO** Que: **1)** El artículo 81 de la Constitución Política, en el inciso segundo, determina que el Estado es el único ente facultado para regular la utilización, el ingreso o la salida de los recursos genéticos del país; por lo tanto, aspectos tales como la autorización de acceso a los recursos genéticos y el contrato mismo, no podrán ser transados por particulares. **2)** Que el 2 de julio de 1996, la Comunidad Andina por medio de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, aprobó la Decisión 391 – Régimen Común de Acceso a Recursos Genéticos, estableciendo como consideraciones la soberanía de los países en el uso y aprovechamiento de sus recursos, principio que ha sido enunciado por el Convenio sobre Diversidad Biológica, suscrito en Río de Janeiro en junio de 1992. **3)** Que la Decisión Andina 391 de 1996, tiene por objeto regular el acceso a los recursos genéticos y sus productos derivados, pertenecientes a los Países Miembros a fin de prever condiciones para una participación justa y equitativa en los beneficios derivados del acceso, sentar las bases para el reconocimiento y valoración de los recursos genéticos, sus productos derivados y de sus componentes intangibles asociados, especialmente cuando se trate de comunidades indígenas, afroamericanas o locales; promover la conservación de la diversidad biológica y la utilización sostenible de los recursos biológicos que contienen los recursos genéticos; promover la consolidación y desarrollo de las capacidades científicas, tecnológicas y técnicas a nivel local, nacional y subregional y fortalecer la capacidad negociadora de los Países Miembros. **4)** Que de conformidad con el artículo 5º numeral 20 de la Ley 99 de 1993, corresponde al Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible, coordinar, promover y orientar las acciones de investigación sobre el medio ambiente y los recursos naturales renovables, establecer el Sistema de Información Ambiental y organizar el inventario de biodiversidad y de los recursos genéticos nacionales. **5)** Que el artículo 5º numeral 21 de la norma anteriormente citada, establece que es función del Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible regular conforme a la ley, la obtención, uso, manejo, investigación, importación y exportación, así como la distribución y el comercio de especies y estirpes genéticas de fauna y flora silvestre. **6)** Que a su vez, el artículo 5º numeral 38 ibídem señala que es responsabilidad de este **MINISTERIO**,



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**CONTRATO DE ACCESO A RECURSOS GENÉTICOS PARA
INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA SIN INTERES COMERCIAL No. 76
MINISTERIO DE AMBIENTE Y DESARROLLO SOSTENIBLE Y
CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA DE AMBIENTES
EXTREMOS - GEBIX**

vigilar que el estudio, exploración e investigación de nacionales y extranjeros con respecto a nuestros recursos naturales renovables respete la soberanía nacional y los derechos de la Nación Colombiana sobre sus recursos genéticos. 7) Que el Gobierno Nacional, mediante el Decreto 730 del 14 de marzo de 1997, determinó que el Ministerio del Medio Ambiente, hoy Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible, es la Autoridad Nacional competente para actuar en los términos y para los efectos contenidos en la Decisión Andina 391 de 1996. 8) Que mediante Resolución 620 del 7 de julio de 1997, **EL MINISTERIO**, estableció el procedimiento interno para tramitar las solicitudes de acceso a los recursos genéticos y sus productos derivados. 9) Que la Sala de Consulta y Servicio Civil del Consejo de Estado, mediante concepto del 7 de agosto de 1997, radicación 977, Consejero Ponente: Cesar Hoyos Salazar, señaló que los recursos genéticos son bienes de dominio público y pertenecen a la Nación y forman parte de los recursos o riquezas naturales de la misma. 10) Que en consecuencia, *"El régimen jurídico de propiedad aplicable a los recursos genéticos, de utilidad real o potencial, es el establecido para los bienes de dominio público, en forma general en la Constitución Política, y de manera particular, en la Decisión 391 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, en el decreto ley 2811 de 1974, la ley 165 de 1994 y en las demás disposiciones legales que en el futuro se expidan sobre la materia"*. 11) Que la Decisión Andina 486 del año 2000, establece que los Países Miembros deberán asegurar que la protección conferida a los elementos de la propiedad industrial se concederá salvaguardando y respetando su patrimonio biológico y genético, así como los conocimientos tradicionales de sus comunidades indígenas, afroamericanas o locales. En tal virtud, la concesión de patentes que versen sobre invenciones desarrolladas a partir de material obtenido de dicho patrimonio o dichos conocimientos estará supeditada a que ese material haya sido adquirido de conformidad con el ordenamiento jurídico internacional, comunitario y nacional y dichas disposiciones se aplicarán e interpretarán de manera que no contravengan a las establecidas por la Decisión Andina 391 de 1996. 12) Que la Comisión del Acuerdo de Cartagena, mediante la Decisión 351 de 1993 aprobó el Régimen Común sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos, la cual tiene por finalidad reconocer una adecuada y efectiva protección a los autores y demás titulares de derechos, sobre las obras del ingenio, en el campo literario, artístico o científico, cualquiera que sea el género o forma de expresión y sin importar el mérito literario o artístico ni su destino. 13) Que mediante la Ley 23 de 1982, aclarada y modificada por la Ley 44 de 1993, se reglamentó lo relativo a los derechos de autor, señalando que estos recaen sobre las obras científicas, literarias y artísticas, las cuales comprenden todas las creaciones del espíritu en el campo científico, literario y artístico, cualquiera que sea el modo o forma de expresión y cualquiera que sea su destinación. 14) Que el Decreto 309 de 2000 reglamenta la investigación científica sobre diversidad biológica y contempla, entre otras cosas, que los proyectos que requieran la obtención y utilización de los recursos genéticos, sus productos derivados o sus componentes intangibles, quedarán sujetos a lo previsto en el mismo y demás normas legales vigentes que regulen el acceso a recursos genéticos. 15) Que mediante el Decreto Ley 3570 del 27 de septiembre de 2011, se



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**CONTRATO DE ACCESO A RECURSOS GENÉTICOS PARA
INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA SIN INTERES COMERCIAL No. 76
MINISTERIO DE AMBIENTE Y DESARROLLO SOSTENIBLE Y
CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA DE AMBIENTES
EXTREMOS - GEBIX**

modificaron los objetivos y la estructura del Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible **16)** Que el numeral 14 de artículo 16 del citado Decreto Ley asignó a la Dirección de Bosques, Biodiversidad y Servicios Ecosistémicos, la función de adelantar el trámite relacionado con las solicitudes de acceso a recursos genéticos, aceptar o negar la solicitud, resolver el recurso de reposición que se interponga y suscribir los contratos correspondientes. **17)** Que **EL MINISTERIO** en cumplimiento de lo establecido en el artículo 30 de la Decisión Andina 391 de 1996, adelantará el proceso de negociación el cual está consignado en Acta del día 28 de junio de 2013. **18)** Que corresponde al **MINISTERIO**, en nombre de la Nación, otorgar el acceso a los recursos genéticos, de acuerdo con la legislación nacional vigente y al presente contrato de acceso a recursos genéticos y productos derivados. **19)** Que en tal sentido mediante Auto No. 13 del 26 de Junio de 2012, se modificó el Auto No. 3238 del 13 de octubre de 2011, por el cual se admitió la solicitud de Acceso a Recursos Genéticos para el proyecto denominado "Conformación de una plataforma en Metagenómica y Bioinformática para la caracterización y el aprovechamiento de Recursos Genéticos en ambientes extremos", y se dio inicio al trámite administrativo previsto en la Decisión Andina 391 de 1996. **20)** Que **LA INVESTIGADORA** aportó comunicación suscrita por el Rector de la Universidad Nacional de Colombia, a través de la cual se identifica como la Institución Nacional de Apoyo. **21)** Que Parques Nacionales Naturales de Colombia, otorgó el Permiso de Investigación Científica en Diversidad Biológica N°. PIDB DTAO 021-10 del 23 de mayo de 2011, para el proyecto: "Conformación de una plataforma en Metagenómica y Bioinformática para la caracterización y el aprovechamiento de Recursos Genéticos en ambientes extremos", a nombre de **LA INVESTIGADORA**. **22)** Que mediante Resolución No. 425 del 7 de mayo de 2013, se aceptó la solicitud de acceso a recursos genéticos, presentada por **LA INVESTIGADORA**, para el desarrollo del proyecto: "Conformación de una plataforma en Metagenómica y Bioinformática para la caracterización y el aprovechamiento de Recursos Genéticos en ambientes extremos", y se recomienda el paso a la etapa de negociación y a la eventual firma del contrato de acceso a recursos genéticos y productos derivados sin interés comercial. **23)** Que la mencionada investigación no pretende fines comerciales en el uso del recurso genético que se especifica en el presente contrato, en las actividades de investigación, ni en los resultados previstos. Con fundamento en las anteriores consideraciones y en ejercicio del principio de autonomía de la voluntad, se acuerda suscribir el presente contrato, contenido en las siguientes cláusulas: **CLÁUSULA PRIMERA.- OBJETO DEL CONTRATO:** Mediante el presente contrato, **EL MINISTERIO** otorga **A LA INVESTIGADORA** el acceso a los recursos genéticos para investigación científica sin interés comercial, conforme se identifica y en las condiciones que se establecen: **1.) Nombre del Proyecto de Investigación.** "Conformación de una plataforma en Metagenómica y Bioinformática para la caracterización y el aprovechamiento de Recursos Genéticos en ambientes extremos", **2.) Objeto del Proyecto de Investigación.** Con las actividades de acceso que realizará **LA INVESTIGADORA**, se pretende explorar y aprovechar el potencial de la diversidad microbiana en ambientes extremos Colombianos, a través del establecimiento de



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**CONTRATO DE ACCESO A RECURSOS GENÉTICOS PARA
INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA SIN INTERES COMERCIAL No. 76
MINISTERIO DE AMBIENTE Y DESARROLLO SOSTENIBLE Y
CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMATICA DE AMBIENTES
EXTREMOS - GEBIX**

una plataforma en metagenómica y bioinformática. **CLAUSULA SEGUNDA.- ALCANCE DEL OBJETO:** Se obtendrán ADN de procariotas y eucariotas unicelulares presentes en muestras de suelos y aguas en diferentes ecosistemas del PNN los Nevados, metabolitos secundarios, enzimas y proteínas presentes en las muestras colectadas de microorganismos extremófilos del PNN los Nevados y posibles muestras de hojas y raíces de plantas, se realizará análisis y bioprospección de comunidades microbianas, caracterización de conocimientos y resultados de investigación con potencial biotecnológico, consolidación de la plataforma bioinformática del GEBIX, trabajo jurídico, propiedad intelectual y proyección y fortalecimiento del centro. **PARÁGRAFO: LA INVESTIGADORA** podrá realizar el depósito de las cepas de los microorganismos objeto del presente proyecto en una casa internacional de depósito avalada por el tratado de Budapest con fines de protección y conservación, para lo cual se remitirá a este Ministerio copia de los respectivos certificados de depósito. **CLAUSULA TERCERA.- OBLIGACIONES DE LA INVESTIGADORA .-** Con el proyecto, **LA INVESTIGADORA** se compromete: **a)** Circunscribir el acceso a los recursos genéticos, a las cantidades y a los usos, conforme con lo autorizado en este contrato y de acuerdo con el proyecto presentado al **MINISTERIO** con la solicitud de acceso, el cual forma parte integral de los documentos del presente contrato, los cuales obran en el expediente RGE0102; **b)** Informar al **MINISTERIO**, inmediatamente se identifiquen riesgos o amenazas, asociados a la salud humana, las poblaciones de animales y vegetales, los ecosistemas o el medio ambiente en general, en desarrollo del presente proyecto; **c)** Comprometerse para que en toda publicación y/o presentación pública de la investigación, en las actividades y/o los resultados que se obtengan con base en los recursos genéticos cuyo acceso se otorga, **LA INVESTIGADORA** mencione: **1)** El presente contrato suscrito con **EL MINISTERIO**, indicando su categoría de "Contrato de acceso a recursos genéticos y productos derivados para Investigación Científica sin Interés Comercial" y **2)** El recurso sobre el cual se investiga; **d)** Presentar al **MINISTERIO** y demás interesados que convoque la entidad, los resultados de la investigación; **e)** Garantizar que el recurso biológico que contiene el recurso genético al cual accede, será utilizado única y exclusivamente para realizar la investigación científica sin interés comercial; **f)** Entregar al **MINISTERIO** una (1) copia en medio impreso y magnético de los informes de la investigación y una (1) copia impresa de cada una de las publicaciones generadas en desarrollo de la investigación autorizada por el presente contrato; **g)** No transferir ni intercambiar con terceros a ningún título ni por dinero ni especie, todo o parte de los recursos genéticos autorizados, sin que previamente se autorice por **EL MINISTERIO**; salvo aquellas necesarias para el desarrollo de las actividades del objeto del contrato. **h)** No utilizar los resultados obtenidos en el proyecto autorizado en el presente contrato, para fines comerciales o de aplicación industrial para generación de beneficios económicos, sin la autorización respectiva; **i)** Obtener ante **EL MINISTERIO** en caso de que lo requiera, los respectivos permisos para la exportación e importación del material biológico o genético; **j)** Utilizar los resultados obtenidos en la investigación únicamente con finalidades científicas y académicas; **k)** Compartir con **EL**



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

56

**CONTRATO DE ACCESO A RECURSOS GENÉTICOS PARA
INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA SIN INTERES COMERCIAL No. 76
MINISTERIO DE AMBIENTE Y DESARROLLO SOSTENIBLE Y
CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA DE AMBIENTES
EXTREMOS - GEBIX**

MINISTERIO, la información sobre datos genéticos identificados y origen probable de las muestras, para efectos de su utilización en procesos de investigación, que se adelante en el territorio nacional o en otros países y que comprometa material biológico de origen colombiano sin perjuicio de la confidencialidad que en cada caso solicite la **INVESTIGADORA**; **l)** Informar oportunamente al **MINISTERIO** y a la Institución Nacional de Apoyo, sobre los avances de la investigación, la remisión de investigaciones y publicaciones derivadas de las actividades del proyecto y la liberación de la información en la base de datos del sistema de información sobre biodiversidad -SiB. **m)** Incluir un reconocimiento al origen Colombiano de los recursos genéticos, las entidades proveedoras de las muestras biológicas y el contrato de acceso suscrito con el Estado, en las publicaciones científicas que se generen, en desarrollo del proyecto: "Conformación de una plataforma en Metagenómica y Bioinformática para la caracterización y el aprovechamiento de Recursos Genéticos en ambientes extremos"; **n)** En los eventos en que se llegue a compartir información de los datos genéticos obtenidos del proyecto "Conformación de una plataforma en Metagenómica y Bioinformática para la caracterización y el aprovechamiento de Recursos Genéticos en ambientes extremos", en el marco del presente contrato; con bases de datos internacionales de acceso libre, en la medida que sea factible se establecerán los créditos respectivos frente al origen colombiano de las muestras, el respectivo proveedor del recurso y el marco legal de obtención, señalando las restricciones a que haya lugar o condiciones para su uso en el contexto internacional por equipos de investigación de otros países. **CLAUSULA CUARTA.- OBLIGACIONES DEL MINISTERIO:** Para la celebración y ejecución del presente contrato, **EL MINISTERIO**, se compromete **a)** Otorgar **A LA INVESTIGADORA**, el acceso a los recursos genéticos con fines de investigación científica sin interés comercial de conformidad con lo establecido en la Resolución No. 425 del 7 de mayo de 2013, por la cual se aceptó la solicitud de acceso a los recursos genéticos. **b)** Evaluar los informes presentados por **LA INVESTIGADORA**, de conformidad con los lineamientos señalados en la Decisión Andina 391 de 1996 y demás normas concordantes. **c)** Tomar las medidas que considere necesarias frente **A LA INVESTIGADORA** o terceros, para recuperar el material del recurso biológico y/o genético cuyo acceso se ha otorgado, en el evento que a la terminación del presente contrato, este material no haya sido depositado en una colección debidamente registrada o en su defecto al Instituto de Investigaciones Alexander von Humboldt. **CLAUSULA QUINTA.- INSTITUCIÓN NACIONAL DE APOYO.** En la ejecución del presente contrato, la Universidad Nacional de Colombia, se compromete en su calidad de Institución Nacional de Apoyo, acompañar y participar con **LA INVESTIGADORA** en las actividades de acceso a los recursos genéticos y colaborar con el **MINISTERIO**, en las actividades de seguimiento y control del acceso a los recursos genéticos. **CLAUSULA SEXTA.- PLAZO DE EJECUCIÓN DEL CONTRATO:** El término de ejecución del presente contrato será de sesenta (60) meses contados a partir de la ejecutoria del acto administrativo por medio del cual se adopte y suscriba el presente contrato. **CLAUSULA SEPTIMA.- PRORROGA:** En el evento en que **LA INVESTIGADORA** requiera la prórroga del



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**CONTRATO DE ACCESO A RECURSOS GENÉTICOS PARA
INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA SIN INTERES COMERCIAL No. 76
MINISTERIO DE AMBIENTE Y DESARROLLO SOSTENIBLE Y
CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA DE AMBIENTES
EXTREMOS - GEBIX**

presente contrato, dentro de los treinta (30) días antes de la fecha prevista de terminación del mismo deberá presentar solicitud escrita al **MINISTERIO**, informando sobre el estado de la investigación, las causas y el período solicitado de prórroga. Dentro de los treinta (30) días siguientes al recibo de la solicitud **EL MINISTERIO** informará **LA INVESTIGADORA** sobre la aceptación o denegación de la prórroga y los términos en que se suscribirá la misma. La prórroga se otorgará por una sola vez y no podrá ser mayor al término de treinta (30) meses.

CLAUSULA OCTAVA.- CESIÓN.- El presente contrato no podrá ser cedido en todo ni en parte, a persona natural o jurídica, nacional o extranjera, sin que medie autorización previa por parte del **MINISTERIO**.

CLAUSULA NOVENA.- PROPIEDAD INTELECTUAL: DERECHOS DE AUTOR. Los derechos de autor sobre las obras científicas resultantes de la investigación objeto de este contrato se ceñirán a las disposiciones contenidas en la Ley 23 de 1982, aclarada y modificada por la Ley 44 de 1993, Ley 1450 de 2011, Decisión 351 de 1993 y demás normas concordantes.

PROPIEDAD INDUSTRIAL. Los recursos genéticos tal como se encuentran en la naturaleza, de que trata el presente contrato no serán objeto de ningún derecho de propiedad industrial, ni serán susceptibles de depósito con fines de patentamiento. Los derechos de propiedad intelectual sobre productos o procedimientos obtenidos a partir de la investigación de que trata el presente contrato, se ceñirán a las disposiciones de la Decisión Andina 486 de 2000, sobre Régimen Común de Propiedad Industrial.

CLAUSULA DECIMA.- PUBLICACIONES: En toda publicación y/o presentación pública de la investigación, las actividades y/o los resultados que se obtengan con base en los recursos genéticos cuyo acceso se otorga en el presente contrato, comprometen a **LA INVESTIGADORA**, a hacer referencia: a) el presente contrato suscrito con **EL MINISTERIO**, indicando su categoría de "Contrato de acceso a recursos genéticos y productos derivados para Investigación Científica sin Interés Comercial"; y b) el recurso genético sobre el cual se investiga.

CLAUSULA DÉCIMA PRIMERA.- DISTRIBUCION DE BENEFICIOS DERIVADOS DEL ACCESO: LA INVESTIGADORA, retribuirá a la Nación el otorgamiento del acceso a los recursos genéticos, incluyendo condiciones preferenciales y concesionarias para el acceso a los productos o procedimientos protegidos por derechos de propiedad intelectual, que resulten de las actividades contempladas en el presente contrato y así mismo dando estricto cumplimiento a las obligaciones establecidas en la Cláusula Tercera del presente contrato.

CLAUSULA DÉCIMA SEGUNDA.- INFORMES: 1) deberá entregar en medio impreso y/o magnético cuatro (4) informes de avance, uno cada doce (12) meses desde la suscripción del presente contrato, y un (1) informe final, antes del vencimiento del término del presente contrato, según los lineamientos señalados en la Decisión Andina 391 de 1996. 2) Dichos informes deberán elaborarse de acuerdo con las actividades de acceso autorizadas y las obligaciones establecidas en el presente contrato. 3) Copia de los citados informes deberá ser remitida al Universidad Nacional de Colombia, en su calidad de Institución Nacional de Apoyo. 4) **EL MINISTERIO** evaluará dichos informes, emitirá concepto y lo comunicará por escrito a **LA INVESTIGADORA**, dentro de los treinta (30) días siguientes a su recepción. En dicha comunicación, **EL MINISTERIO** incluirá los requerimientos



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

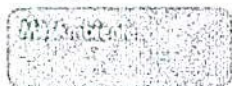
**CONTRATO DE ACCESO A RECURSOS GENÉTICOS PARA
INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA SIN INTERES COMERCIAL No. 76
MINISTERIO DE AMBIENTE Y DESARROLLO SOSTENIBLE Y
CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA DE AMBIENTES
EXTREMOS - GEBIX**

o comentarios para complementación, corrección o ajuste de los respectivos informes, conforme a lo dispuesto en el presente contrato. 5) Dentro de los treinta (30) días siguientes a la fecha de envío de la comunicación de requerimientos y ajustes, **LA INVESTIGADORA**, entregará al **MINISTERIO** respuesta escrita con las complementaciones, correcciones o ajustes al respectivo informe. 6) **EL MINISTERIO** evaluará dicha información, emitirá concepto y lo comunicará por escrito A **LA INVESTIGADORA**. **CLAUSULA DÉCIMA TERCERA- SUPERVISIÓN DEL CONTRATO:** **EL MINISTERIO** ejercerá la supervisión y control, sobre la ejecución del presente contrato a través de la Dirección de Bosques, Biodiversidad y Servicios Ecosistémicos o de las dependencias que hagan sus veces, o por los funcionarios que para estos efectos se designen o señalen. En ejercicio de esta supervisión se desarrollarán entre otras, las siguientes funciones: **a)** Velar por el cumplimiento de cada una de las obligaciones que se establecen en el presente contrato; **b)** Verificar el cumplimiento de la normatividad aplicable al presente contrato; **c)** Evaluar los informes de **LA INVESTIGADORA** y emitir concepto; **d)** Actuar como interlocutor y atender las comunicaciones de **LA INVESTIGADORA** y a todo interesado en el presente contrato; **e)** Mantener la información y documentación relacionada con el objeto del presente contrato en un archivo continuo de los documentos bajo las premisas de seguridad y confidencialidad que para estos permisos se requieren. **CLAUSULA DÉCIMA CUARTA.- EXONERACION DE RESPONSABILIDADES DEL MINISTERIO EN RELACION CON EL ACCESO.** **LA INVESTIGADORA** exonera de toda responsabilidad **AL MINISTERIO** por los daños y perjuicios que eventualmente se ocasionen por la obtención de los recursos genéticos, la realización de cualquier otra actividad comprendida o no en la investigación, la manipulación y transporte de los recursos genéticos, y el manejo de los resultados de la investigación. **CLAUSULA DÉCIMA QUINTA- FUERZA MAYOR:** En cualquier momento durante la ejecución del presente contrato, si surgieren hechos imprevistos, no ocasionados por acción u omisión de las partes y, en todo caso, fuera de su control y que imposibiliten la ejecución del presente contrato, la parte afectada por los hechos imprevistos notificará por escrito a la otra y dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a la fecha de notificación, las partes podrán considerar: **a)** la suspensión del contrato hasta por seis (6) meses o **b)** la terminación inmediata del contrato por fuerza mayor o caso fortuito. **PARÁGRAFO:** Si al cabo del período acordado de suspensión no cesan los hechos que imposibilitan la ejecución del contrato, éste se declarará terminado por fuerza mayor o caso fortuito. **CLAUSULA DÉCIMA SEXTA- TERMINACION DEL CONTRATO:** El presente contrato se dará por terminado en los siguientes eventos: **a)** Finalización del término del presente contrato; **b)** Incumplimiento de **LA INVESTIGADORA**; **c)** Por fuerza mayor o caso fortuito. **d)** Por voluntad expresa de **LA INVESTIGADORA**. **EL MINISTERIO**, al finalizar el término del presente contrato, emitirá concepto escrito acerca del informe definitivo de la investigación y lo comunicará a **LA INVESTIGADORA**, indicando las condiciones en que se realizará la terminación del contrato. **f)** **EL MINISTERIO** podrá declarar la terminación del contrato en cualquiera de los siguientes casos: **1)** Por contravención de las condiciones estipuladas en el objeto del presente contrato; **2)** Cuando



**CONTRATO DE ACCESO A RECURSOS GENÉTICOS PARA
INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA SIN INTERES COMERCIAL No. 76
MINISTERIO DE AMBIENTE Y DESARROLLO SOSTENIBLE Y
CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMATICA DE AMBIENTES
EXTREMOS - GEBIX**

se cambie el objeto de la investigación y con esto se ocasione daños y perjuicios que puedan afectar la salud humana, la biodiversidad, los recursos genéticos, los ecosistemas y/o los bienes de terceros en el desarrollo de las obligaciones, por acciones de **LA INVESTIGADORA** fuera del marco de la investigación 3) Cuando se compruebe falsedad o dolo en cualquiera de los documentos del presente contrato. **EL MINISTERIO** notificará a **LA INVESTIGADORA** el acto administrativo correspondiente, en el cual incluirá las condiciones de terminación del contrato. En caso de que el contrato se declare terminado por fuerza mayor o caso fortuito, las partes suscribirán un acta que contenga el estado de la investigación, la descripción de los hechos que imposibilitan la ejecución del contrato y el acuerdo de terminación. g) Una vez terminado el presente contrato, **LA INVESTIGADORA**, no utilizará los recursos genéticos con ningún propósito, ni pretenderá derechos de propiedad intelectual sobre los mismos, en el país ni en el exterior. En el evento en que se requiera utilizar los recursos genéticos objeto del presente contrato que hayan sido depositados en bancos o colecciones legalmente registradas se deberá solicitar el respectivo contrato ante la Autoridad Nacional Competente. h) Si en cualquier momento después de la terminación del contrato, **EL MINISTERIO** encuentra que ha habido falsedad o dolo en el contenido de los informes o que se está utilizando ilegalmente el recurso genético, podrá solicitar a las autoridades competentes que adelanten las acciones civiles, penales y administrativas a que haya lugar conforme a la responsabilidad de **LA INVESTIGADORA** y/o de terceros. i) En caso de presentarse infracción a las normas sobre protección ambiental y de los recursos naturales renovables, y una vez surtido el correspondiente proceso se dará aplicación a las sanciones establecidas en la Ley 1333 del 21 de julio de 2009, a que haya lugar. **CLAUSULA DÉCIMA SEPTIMA.- NOTIFICACIONES:** Los actos administrativos que se produzcan en relación con el presente contrato serán notificados personalmente a **LA INVESTIGADORA** en la Cr 5 N° 66A – 34 de la ciudad de Bogotá. **CLAUSULA DÉCIMA OCTAVA.- DIRECCIONES:** Las comunicaciones que se emitan en relación con el presente contrato se realizarán a las siguientes direcciones: a) **EL MINISTERIO:** en la Calle 37 N° 8-40 de la ciudad de Bogotá, Dirección de Bosques, Biodiversidad y Servicios Ecosistémicos. b) **LA INVESTIGADORA**, en la Cr 5 N° 66A – 34 de la ciudad de Bogotá. c) Institución Nacional de Apoyo: Universidad Nacional de Colombia, Calle 45 No. 26-85, edificio Uriel Gutierrez, 5° piso, oficina 567, de la ciudad de Bogotá. **CLAUSULA DÉCIMA NOVENA.- PERFECCIONAMIENTO, LEGALIZACIÓN Y EJECUCIÓN DEL CONTRATO.** El presente contrato se entiende perfeccionado con la suscripción por las partes y la posterior emisión de la resolución de perfeccionamiento a) Para legalizar el presente contrato, **EL MINISTERIO** publicará un extracto del mismo junto con la Resolución que otorgue el acceso a los recursos genéticos. **CLAUSULA VIGESIMA.- LEGISLACION APLICABLE:** El presente contrato de acceso a recursos genéticos y productos derivados para investigación científica sin interés comercial se rige por la Decisión 391 del 2 de julio de 1996 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, sobre el "Régimen Común sobre Acceso a los Recursos Genéticos" y por las leyes, reglamentaciones y normas vigentes en el territorio nacional de Colombia, en particular, pero no limitadas a aquellas vigentes para



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**CONTRATO DE ACCESO A RECURSOS GENÉTICOS PARA
INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA SIN INTERES COMERCIAL No. 76
MINISTERIO DE AMBIENTE Y DESARROLLO SOSTENIBLE Y
CENTRO COLOMBIANO DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA DE AMBIENTES
EXTREMOS - GEBIX**

investigación científica en diversidad biológica, acceso a recursos genéticos, permisos de importación y exportación de especímenes de la diversidad biológica, propiedad intelectual y bioseguridad. **CLAUSULA VIGÉSIMA PRIMERA.- IDIOMA DEL CONTRATO:** El idioma del presente contrato, incluso los documentos anexos al mismo, los informes y las comunicaciones entre las partes, será el castellano. El presente contrato de acceso a recursos genéticos y producto derivado, para investigación científica sin interés comercial se suscribe en la ciudad de Bogotá, a los veintiocho días (28) días del mes de junio de 2013.

M.C. Claudia G.

MARÍA CLAUDIA GARCÍA DÁVILA

Directora Bosques, Biodiversidad y Servicios
Ecosistémicos

M.M. Zambano

MARIA MERCEDES ZAMBRANO E.

Representante legal
Unión Temporal Centro Colombiano De
Genómica Y Bioinformática De Ambientes
Extremos - GEBIX

Proyectó: María Claudia Orjuela Márquez - Abogada Contratista ANLA
Revisado por: Beatriz Adriana Acevedo P. - Profesional Especializado *BA*
Expediente RGE0102

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

213

Poder especial para uso en
Colombia para Propiedad
Industrial (persona jurídica)

61

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

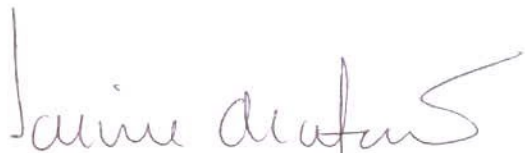
E. S. D.

Nosotros, **PATRICIA DEL PORTILLO OBANDO**, en su calidad de Directora Ejecutiva, mayor de edad, identificada con cédula de ciudadanía No. 20.525.312, en representación de la **CORPORACIÓN CORPOGEN**, con Nit: 830.009.610-5, y **JAIME ALBERTO CATAÑO CATAÑO**, en su calidad de Apoderado General, mayor de edad, identificado con cédula de ciudadanía No. 79'522.040, y Tarjeta Profesional de Abogado No 99.389 del C.S. de la J., en representación de la **PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA**, institución de educación superior, no oficial, de utilidad común, sin ánimo de lucro, con Personería Jurídica reconocida mediante Resolución número 73 del 12 de diciembre de 1933 expedida por el Ministerio de Gobierno, reconocida como Universidad mediante el Decreto número 1297 del 30 de Mayo de 1964, vigilada por el Ministerio de Educación Nacional, con domicilio principal en la ciudad de Bogotá D.C., conferimos poder a los doctores **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquén, **JORGE CHÁVARRO ARISTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá, para solicitar y obtener en Colombia Patente de Invención para "ENZIMA ESTERASA MODIFICADA ENANTIOSELECTIVA Y PROCESO PARA LA OBTENCIÓN DE LA MISMA".

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Señor Director,

Por la UNIVERSIDAD,



JAIME ALBERTO CATAÑO CATAÑO
C.C. 79'522.040
Apoderado General

Por CORPOGEN,



PATRICIA DEL PORTILLO OBANDO
C.C. 20.525.312
Representante Legal



NOTARIA COMPARECENCIA PERSONAL
 AUTENTICACION DE FIRMA Y HUELLA

El Notario [reina] y [Gonz] [38] del
 Circulo de Bogota C.C. 85 le dio fe del anterior
 escrito dirigido a:

fue presentado
 quien es [Alberto Catano Catano] [Jame]
 de [79522040]
 y manifiesta
 presenta
 contra

[Firma]

22 ABR 2014
 INDICERLECHO

DILIGENCIA DE PRESENTACIÓN PERSONAL
 Y RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO FIRMA Y HUELLA

El anterior escrito dirigido a: DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Fue presentado personalmente ante el suscrito Notario
 Sesenta y Cinco de Bogotá por: PATRICIA DEL
PUZAR DEL PORTUO OBANDO
 Quien se identificó con C.C. No. 20525312
 De facativa y T.P. No.

Y además declaró que el contenido del anterior
 documento es cierto y que la firma que lo autoriza fue
 puesta por él(ella). El(ella) compareciente imprime
 huella dactilar de su índice perfecto
 En constancia se firma en Bogotá D.C.

[Firma]

28 ABR 2014

NOTARIO SESENTA Y CINCO

AUGUSTO CONTI
 NOTARIO 85

EL SUBDIRECTOR DE INSPECCIÓN Y VIGILANCIA DEL
VICEMINISTERIO DE EDUCACIÓN SUPERIOR EN
CUMPLIMIENTO DE LAS FUNCIONES ATRIBUIDAS POR EL
DECRETO 5012 DE 2009 Y LA RESOLUCIÓN 7245 DE 2011

RL-0004221-2012

CERTIFICA:

Que el/(la) PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA (Código:1701), con domicilio en BOGOTÁ D.C., es una institución de educación superior, PRIVADA, de utilidad común, sin ánimo de lucro y su carácter académico es el de Universidad, con personería jurídica reconocida mediante RESOLUCION 73 de 12 de Diciembre de 1933 expedido(a) por el/la MINISTERIO DE GOBIERNO..

Que el término de duración de la institución es indefinido. Que la citada institución obtuvo reconocimiento institucional como Universidad mediante Decreto número 1297 del 30 de mayo de 1964, expedido por el Gobierno Nacional. Que mediante Resolución No.1320 del 12 de junio de 2003, expedida por el Ministerio de Educación Nacional le fue otorgada Acreditación Institucional. Que mediante Resolución 8038 del 06 de noviembre de 2008, expedida por el Ministerio de Educación Nacional, le fue ratificada reforma estatutaria.

Que la mencionada institución cuenta con seccional(es) en:

1702 CALI

Que al folio 353 distinguido con el registro 347 del libro de rectores y representantes legales de las instituciones de educación superior aparece inscrito(a) el/(la) PADRE JOAQUIN EMILIO SANCHEZ GARCIA, identificado(a) con cédula de ciudadanía No 4242274 expedida en Santa Rosa de Viterbo (Boyaca) como RECTOR , por un periodo comprendido entre el 1 de Octubre de 2007 y el 30 de Septiembre de 2013, que dicha inscripción se efectuó el 2 de Octubre de 2007 de conformidad con lo dispuesto en el/(la) ACTA FUNDA ., del 15 de Agosto de 2007, expedido(a) por el/(la) Gran Canciller.

Que al folio 353 distinguido con el registro 347 del libro de rectores y representantes legales de las instituciones de educación superior aparece inscrito(a) el/(la) PADRE JOAQUIN EMILIO SANCHEZ GARCIA, identificado(a) con cédula de ciudadanía No 4242274 expedida en Santa Rosa de Viterbo (Boyaca) como REPRESENTANTE LEGAL , por un periodo comprendido entre el 1 de Octubre de 2007 y el 30 de Septiembre de 2013, que dicha inscripción se efectuó el 2 de Octubre de 2007 de conformidad con lo dispuesto en el/(la) ACTA FUNDA 1, del 15 de Agosto de 2007, expedido(a) por el/(la) Gran Canciller.

La información consignada en este certificado corresponde a la última reportada por parte de la institución.

De conformidad con lo establecido por la ley 962 de 2005, los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco (5) días hábiles después de la fecha de inscripción, siempre que no sean objeto del recursos en la vía gubernativa.

El presente documento electrónico tiene validez por cumplir los requisitos de que trata la Ley 527 de 1999, el Decreto Reglamentario 1747 de 2000 y las demás normas que los complementen, modifiquen o reemplacen. Para verificar la autenticidad del presente certificado o ver el documento electrónico, deberá ingresar a www.mineducacion.gov.co, menú de Trámites, opción de Consulta de Certificados e ingresar el número de radicado.

Se expide la presente certificación en Bogotá D.C. a los 8 días del mes de Noviembre de 2012, por solicitud de la PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA PONTIFICIA UNIVER.



Calle 43 No. 57-14 Centro Administrativo Nacional, CAN, Bogotá, D.C. Colombia
Teléfono: (057) (1) 222 2800 - Fax (057) (1) 222 4953
www.mineducacion.gov.co

63

Propietario T=SUBDIRECCION DE INSPECCION Y VIGILANCIA, SN=PLATA PLATA, STREET=CALLE 43 NO. 57 14 CAN, S=BOGOTA D.C., OU=MINISTERIO DE EDUCACION, SERIALNUMBER=204018, O=D.1.3.6.1.4.1.23267.2.3=8999990017, O=D.1.3.6.1.4.1.23267.2.2=91298420, O=D.1.3.6.1.4.1.23267.2.1=52, O=MINISTERIO DE EDUCACION NACIONAL, L=BOGOTA D.C., G=JUAN, E=JPLATA@MINEDUCACION.GOV.CO, C=CO, CN=JUAN GUILLERMO PLATA PLATA

Fecha Firma 2012-11-08T16:13:27.415 Emisor CN=AC Subordinada Certicámara S.A., O=Sociedad Cameral de Certificación Digital - Certicámara S.A., C=CO



Calle 43 No. 57-14 Centro Administrativo Nacional, CAN, Bogotá, D.C. Colombia
Commutador: (057) (1) 222 2800 - Fax (057) (1) 222 4953
www.mineduccion.gov.co

CORPORACION CORPOGEN

NIT - 8300096105

Informe Existencia y Representación Legal

Fecha y Hora de 30/04/2014 11:44
la consulta:
Matrícula: S0004383
Dirección: CR 5 NO. 66 A -34
Teléfono: 8050122
Email: administracion@corpogen.org
Fecha última
Renovación: 2014-03-20

La Cámara de Comercio de Bogotá informa que los siguientes son los datos que aparecen en el Registro Mercantil que administra la entidad:

CERTIFICA:

INSCRIPCION: QUE POR CERTIFICACION NO. 0002603 DEL 11 DE ABRIL DE 1997 OTORGADO(A) EN ALCALDIA MAYOR DE BOGOTA, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 20 DE MAYO DE 1997 BAJO EL NUMERO 00005269 DEL LIBRO I DE LAS ENTIDADES SIN ANIMO DE LUCRO, FUE INSCRITA LA ENTIDAD DENOMINADA CORPORACION CORPOGEN.

CERTIFICA:

QUE DICHA ENTIDAD OBTUVO SU PERSONERIA JURIDICA NUMERO : 382 EL 22 DE AGOSTO DE 1995, OTORGADA POR: ALCALDIA MAYOR DE BOGOTA

CERTIFICA:

ENTIDAD QUE EJERCE LA FUNCION DE INSPECCION, VIGILANCIA Y CONTROL: ALCALDIA MAYOR DE BOGOTA

CERTIFICA:

REFORMAS:

DOCUMENTO	NO.	FECHA	ORIGEN	FECHA	NO. INSC.
0005546		1998/11/04	NOTARIA 37	1998/12/17	00019123
0000008		1999/03/18	ASAMBLEA DE ASOCIADOS	1999/06/17	00023573
0001826		2005/04/25	NOTARIA 45	2005/07/08	00087582
113		2010/10/26	ASAMBLEA DE ASOCIADOS	2010/10/27	00181314

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE EL TERMINO DE DURACION DE LA ENTIDAD ES INDEFINIDO

CERTIFICA:

OBJETO: SER UN CENTRO QUE DESARROLLA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA, BÁSICA O APLICADA, EN EL CAMPO DE LAS CIENCIAS BIOLÓGICAS Y BIOMÉDICAS Y EN GENERAL EN TODAS AQUELLAS ÁREAS AFINES Y DISCIPLINAS RELACIONADAS QUE PUDIEREN SURGIR EN EL FUTURO. PRESTAR SERVICIOS DE ALTA TECNOLOGÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS Y BIOTECNOLOGÍA A LA COMUNIDAD EN GENERAL CON MIRAS A MEJORAR EL NIVEL SOCIOECONÓMICO DE LA POBLACIÓN.

LA INFORMACIÓN QUE FIGURA EN BLANCO DENTRO DEL REPORTE, CORRESPONDE A INFORMACIÓN NO REPORTADA POR LA EMPRESA

ATENDER LAS SOLICITUDES DE SERVICIOS DE ÍNDOLE PROFESIONAL, TÉCNICO O INSTRUMENTAL EN LOS CAMPOS DE LAS CIENCIAS BIOMÉDICAS Y LA BIOTECNOLOGÍA, PARA EL USO DE LAS UNIVERSIDADES, HOSPITALES, LA INDUSTRIA PRIVADA, LAS ENTIDADES OFICIALES, ENTRE OTRAS. OFRECER SERVICIOS DE CAPACITACIÓN TEÓRICO-PRÁCTICA PARA EL USO DE TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCESOS UTILIZADOS EN LAS CIENCIAS BIOMÉDICAS Y LA BIOTECNOLOGÍA. FACILITAR LA UTILIZACIÓN DE ESTOS PROCEDIMIENTOS Y TECNOLOGÍAS DIRIGIDOS AL APROVECHAMIENTO DE LA ENORME BIODIVERSIDAD QUE OFRECE NUESTRO PAÍS PARA EL BENEFICIO DE LA COMUNIDAD EN GENERAL. CONTRIBUIR A LA SOLUCIÓN DE PROBLEMAS ESPECÍFICOS EN LAS ÁREAS DE LA SALUD, AGRICULTURA, VETERINARIA, MEDIO AMBIENTE E INDUSTRIA. APLICAR LAS METODOLOGÍAS Y PROCEDIMIENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN LA RECUPERACIÓN DE ESPECIES DE ORGANISMOS EN PELIGRO DE EXTINCIÓN Y EN EL MEJORAMIENTO DE ESPECIES DE VALOR ECONÓMICO EN LA OBTENCIÓN Y PRODUCTOS DE ORIGEN BIOLÓGICO. DESARROLLAR ESTRATEGIAS DE FORMACIÓN Y CAPACITACIÓN DE RECURSOS HUMANOS. ELABORAR Y COMERCIALIZAR PRODUCTOS EN EL CAMPO DE LA BIOTECNOLOGÍA, DE LAS CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR. DESARROLLAR PROYECTOS EN EL CAMPO DE LA BIOTECNOLOGÍA, DE LAS CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR.

CERTIFICA:

PATRIMONIO: 323.28

** ORGANOS DE ADMINISTRACION **

QUE POR ACTA NO. 131 DE ASAMBLEA GENERAL DEL 31 DE JULIO DE 2013, INSCRITA EL 25 DE FEBRERO DE 2014 BAJO EL NUMERO 00234993 DEL LIBRO I DE LAS ENTIDADES SIN ANIMO DE LUCRO, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
MIEMBRO CONSEJO DIRECTIVO	
OCAMPO MOURE WALTER ANTONIO	C.C. 000000019258621
MIEMBRO CONSEJO DIRECTIVO	
SALAZAR VALLEJO MARCELA	C.C. 000000039690637
MIEMBRO CONSEJO DIRECTIVO	
ZAMBRANO EDER MARIA MERCEDES	C.C. 000000031874035
MIEMBRO CONSEJO DIRECTIVO	
REYES MUÑOZ ALEJANDRO	C.C. 000000080181604
MIEMBRO CONSEJO DIRECTIVO	
ANZOLA LAGOS JUAN MANUEL	C.C. 000000079601596
MIEMBRO SUPLENTE CONSEJO DIRECTIVO	
DIAZ RODRIGUEZ LUIS FERNANDO	C.C. 000000079602281
MIEMBRO SUPLENTE CONSEJO DIRECTIVO	
GRANJA DE BRITO CLARISSA	C.E. 000000000303985

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ACTA NO. 114 DE CONSEJO DIRECTIVO DEL 10 DE DICIEMBRE DE 2010, INSCRITA EL 17 DE DICIEMBRE DE 2010 BAJO EL NUMERO 00183304 DEL LIBRO I DE LAS ENTIDADES SIN ANIMO DE LUCRO, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTOR EJECUTIVO	
DEL PORTILLO OBANDO PATRICIA DEL PILAR	C.C. 000000020525312
DIRECTOR EJECUTIVO SUPLENTE	
CEPEDA HERNANDEZ MARTHA LUCIA	C.C. 000000052089622

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: DENTRO DE LAS ATRIBUCIONES DE L DIRECTOR EJECUTIVO SE ENTIENDEN INCORPORADOS TODAS LAS OPERACIONES Y ACTOS CONEXOS CON LOS INDICADOS EN LOS ARTICULOS ANTERIORES , O ACCESORIOS A ELLOS, COMO LO SIGUIENTE: 1. DIRIGIR LA CORPORACION DE CONFORMIDAD CON LO DISPUESTO POR LA ASAMBLEA, EL CONSEJO DIRECTIVO Y LOS PRESENTES ESTATUTOS. 2. COMO REPRESENTANTE LEGAL DE LA CORPORACION Y EN DESARROLLO DE LAS FACULTADES QUE LE OTORQUE LOS PRESENTES ESTATUTOS, CELEBRAR Y SUSCRIBIR LOS ACTOS O CONTRATOS QUE PARA EL CUMPLIMIENTO DE SUS OBJETIVOS DEBAN CUMPLIRSE. 3. NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS APODERADOS, EMPLEADOS, TRABAJADORES, CONSULTORES Y ASESORES AL SERVICIO DE LA CORPORACION Y CELEBRA PARA TAL EFECTO LOS CONTRATOS CORRESPONDIENTE. 4. CELEBRAR Y PRESENTAR PARA APROBACION DEL CONSEJO DIRECTIVO LOS PLANES, PROGRAMAS Y PROYECTOS QUE HA DE EJECUTAR LA CORPORACION ANUALMENTE. 5. ELABORAR Y PRESENTAR PARA APROBACION DEL CONSEJO DIRECTIVO LOS PRESUPUESTOS ANUALES DE RENTA Y GASTOS. 6. PRESENTAR AL CONSEJO DIRECTIVO, AL FINAL DE CADA AÑO, UN BALANCE DE CUENTAS A 31 DE DICIEMBRE DE CADA AÑO. 7. PRESENTAR AL FINAL DE CADA AÑO AL CONSEJO DIRECTIVO UN INFORME GENERAL DE LAS ACTIVIDADES DESARROLLADAS, ECONOMICAS Y CIENTIFICAS, EL LA CUAL SERA PRESENTADO LUEGO A LA ASAMBLEA. 8. ADELANTAR TODAS LAS GESTIONES QUE SEAN NECESARIAS PARA OBTENER RECURSOS PARA LA CORPORACION. 9. DELEGAR TEMPORALMENTE EN APODERADOS GENERALES O ESPECIALES Y EN LOS EMPLEADOS Y TRABAJADORES AL SERVICIO DE LA CORPORACION, UNA O ALGUNAS DE LAS FUNCIONES QUE SEAN DE SU CARGO. LAS DELEGACIONES PERMANENTES REQUERIRAN EL VISTO BUENO DEL CONSEJO DIRECTIVO. 10. CONVOCAR AL CONSEJO DIRECTIVO Y A LA ASAMBLEA EN LOS TERMINOS REVISTOS EN LOS PRESENTES ESTATUTOS Y CUANDO LO EXIJAN LAS NECESIDADES O CONVENIENCIAS DE LA CORPORACION. 11. ASISTIR A TODAS LAS REUNIONES DEL CONSEJO DIRECTIVO, EN LAS CUALES SOLO TENDRA VOZ. 12. DIRIGIR TODAS LAS CAMP AÑ AS Y ACTIVIDADES QUE ORDENE U ORGANICE EL CONSEJO DIRECTIVO PARA EL DESARROLLO DE LOS OBJETIVOS DE LA CORPORACION Y, EN GENERAL, SALVAGUARDAR SU PATRIMONIO Y VELAR POR SU CRECIMIENTO. 13. CUMPLIR Y HACER CUMPLIR TODAS LAS DECISIONES DE LA ASAMBLEA Y DEL CONSEJO DIRECTIVO. 14. CUMPLIR TODAS LAS OBLIGACIONES Y EJERCITAR TODOS LOS DERECHOS QUE CORRESPONDAN A LA CORPORACION SEGUN LAS LEYES Y LOS ESTATUTOS.

** REVISORIA FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 108 DE ASAMBLEA GENERAL DEL 27 DE ABRIL DE 2010, INSCRITA EL 23 DE JULIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00176634 DEL LIBRO I DE LAS ENTIDADES SIN ANIMO DE LUCRO, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
BARRETO GUTIERREZ JOSE DEL CARMEN	C.C. 000000079661482



Fin del Informe de Existencia y Representación Legal. Este informe no es un certificado de existencia y representación legal, y en consecuencia no sirve como prueba de ningún efecto.

CESION DE DERECHOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

Los suscritos, **MARIA MERCEDES ZAMBRANO EDER, SANDRA BAENA GARZON y GINA PILAR LOPEZ RAMIREZ**, mayores de edad, identificados como aparece al pie de sus firmas, domiciliados en Bogotá, Colombia, declaramos bajo juramento ser inventores de la invención: **"ENZIMA ESTERASA MODIFICADA ENANTIOSELECTIVA Y PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE LA MISMA"** y declaramos así mismo que cedemos y transferimos, sin limitación alguna, a favor de la **PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA**, constituida y existente de conformidad con las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la Carrera 7a. No. 40-90, Bogotá, Colombia, NIT. 860013720-1, y **CORPORACIÓN CORPOGEN**, identificada con NIT. 830009610-5, entidad sin ánimo de lucro, registrada ante la Cámara de Comercio de Bogotá, con domicilio principal en la ciudad de Bogotá D.C, todos los derechos inherentes a dicha invención y que las citadas instituciones quedan facultadas para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en Colombia.

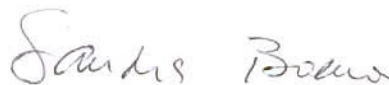
El presente documento se suscribe para ser presentado por la **PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA y CORPORACIÓN CORPOGEN**, como cotitulares, en el trámite de la solicitud de patente ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

Dado y firmado hoy 07 de abril de 2014 en Bogotá, D.C.



MARIA MERCEDES ZAMBRANO EDER
C.C. N°. 31.874.035

Dado y firmado hoy 07 de abril de 2014 en Bogotá, D.C.



SANDRA BAENA GARZON
C.C. N°. 31.472.621

Dado y firmado hoy 07 de abril de 2014 en Bogotá, D.C.



GINA PILAR LOPEZ RAMIREZ
C.C. N°. 52.716.033

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

69



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0045759

Bogotá D.C., Abril 30 de 2014 - 11:30:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	45503	29/04/2014		21.000.00
RECIBO DE CA	999999999	45523	29/04/2014		106.000.00
RECIBO DE CA	999999999	45538	29/04/2014		335.000.00
RECIBO DE CA	999999999	45550	29/04/2014		515.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

1 50005-01-01 SOLICITUDES

2249 DTO 25% PCT SOLICITUD DE PATENTE
DE INVENCION

386.250.00

386.250.00

\$386.250.00

SON: TRESCIENTOS OCHENTA Y SEIS MIL DOSCIENTOS CINCUENTA PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-093195- 00000-0000

Fecha: 2014-04-30 16:46:58 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve. 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 12

No: 21131-801-001-7.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 30 de 2014 - 11:30:33

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

70



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0045760

Bogotá D.C., Abril 30 de 2014 - 11:30:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	45503	29/04/2014		21.000.00
RECIBO DE CA	999999999	45523	29/04/2014		106.000.00
RECIBO DE CA	999999999	45538	29/04/2014		335.000.00
RECIBO DE CA	999999999	45550	29/04/2014		515.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO

19 50005-01-01 SOLICITUDES

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

31.000.00

589.000.00

\$589.000.00

=====

SON: **QUINIENTOS OCHENTA Y NUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-093195- 00000-0000

Fecha: 2014-04-30 16:46:58 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve. 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios 71 72

Código: 21131-801-001-7

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 30 de 2014 - 11:30:33

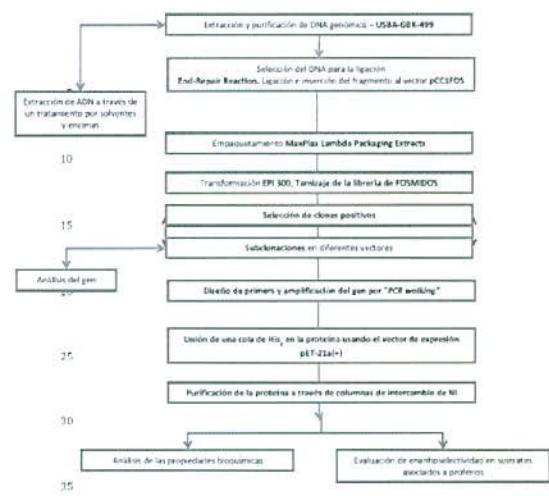
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País	(51) Int Cl: C12P 001/000 (71) Solicitante(s) CORPORACIÓN CORPOGEN Y PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA (72) Inventor(es) MARIA MERCEDES ZAMBRANO EDER Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(54) Titulo: ENZIMA ESTERASA MODIFICADA ENANTIOSELECTIVA Y PROCESO PARA LA OBTENCIÓN DE LA MISMA	

Resumen:

La presente invención se refiere a la obtención de una enzima lipolítica modificada que fue aislada, expresada y purificada a partir de expresión heteróloga. La secuencia del gen que codifica para la enzima basal fue obtenida a partir de un organismo termoacidófilo de la familia de Acidobacteraceae. Esta enzima basal que proviene de un organismo termoacidófilo, es capaz de hidrolizar sustratos lipídicos (triácil-gliceroles) unidos a ácidos grasos de cadena media (C₆-C₁₀) como la tributirina, tricaprilina, entre otros. También puede llevar a cabo otras reacciones inversas a la hidrólisis como reacciones de síntesis. Por otro lado, esta enzima tiene preferencia enantioselectiva sobre sustratos (S) de ésteres de profenos como ibuprofeno, naproxeno y otros.

La enzima basal lipolítica enantioselectiva fue modificada en su extremo C-terminal para adicionar una cola de aminoácidos histidina que le otorgan una mayor eficiencia en su proceso de purificación.

La invención por lo tanto, se refiere a un método para producir un polipéptido puro activo, el cual es denominado enzima lipolítica 499EST obtenida a través del hospedero *E. coli* BL 21 (DE3).





No. 14-093195- -00000-0000

Fecha: 2014-04-30 16:46:58 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 71 72

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

LISTADO DE SECUENCIAS

```

<210> 1
<211> 942
<212> DNA
<213> Acidicaldus
<220>
<221> source
<222> 1..942
<223> /organism="Acidicaldus"
      /note="499Est Nucleótidos"
      /mol_type="unassigned DNA"
<400> 1

```

```

atgccgcttg atgccacgc cgaggccgtc ctcgagatga tccgccaatc gggacggccg      60
ccctatgaaa cgctcacccc ggccgaggcg cgcggttgt accgccaggc gcgcgagggtg      120
ctgccccgg agccgccgcc cgtggcagag gtgcgcgata tctccctccc ccatcccgcc      180
gggccccgcc taccacccc cctctaccgg ccgcagcagg gcggcgcgcc gcttcccctc      240
ctcgtctatt tccacggcgg gggctgggtg atcggcgatc tcgaaaccca tgacgtggtc      300
tgccgcgaga tcgccaaccg ggccggcatc ggcgtgctct ccatcgatta ccgcctcgcc      360
cctgagcaca aattccccgc cgccgtcgag gacgccttcg ccgcgacgcg ctgggcggcg      420
aaagaggccc caagcctcgg cttcgatccg gccggctcg ccgtgggcgg ggacagcgcg      480
ggcggcaatc tcgtgccgt cgtctccctg ctgcgccgag agcagggcgg ccgctcgatt      540
gcctttcagc tcctgatcta tcccgcgacc gatctcggca tgacctatcc ctcccatcag      600
cgctgggcag agggctatct cctcacccgc cccaccatgg agtgggttcg cgcccattac      660
ctcacgcacc ccacccgcga gatcgccgat tggcgggtct ctccgctccg cgccccgat      720
ctccgcggcc tgccgcccgc cttcgtgctg accgccgaat acgaccgcgt ggtcgatgag      780
ggcgaggact acgccgcccg cctcgccgag gccggggtgc cggtcgcgac ccatcgcggtg      840
cccgcatga tccacggctt cctcaccatg ggcaaggcga tcccggcggc gaacgaggcg      900
ctcggcctca tcgccgaacg cctgcgcgca gactcgcct ga                                942

```

```

<210> 2
<211> 313
<212> PRT
<213> Acidicaldus
<220>
<221> Proteína
<400> 2

```

```

Met Pro Leu Asp Arg His Ala Glu Ala Val Leu Glu Met Ile Arg Gln
1          5          10         15
Ser Gly Arg Pro Pro Tyr Glu Thr Leu Thr Pro Ala Glu Ala Arg Gly
          20         25         30
Leu Tyr Arg Gln Ala Arg Glu Val Leu Ala Pro Glu Pro Pro Pro Val
          35         40         45
Ala Glu Val Arg Asp Leu Ser Leu Pro His Pro Ala Gly Pro Ala Leu
          50         55         60
Pro Thr Arg Leu Tyr Arg Pro Gln Gln Gly Gly Ala Pro Leu Pro Leu
65         70         75         80
Leu Val Tyr Phe His Gly Gly Gly Trp Val Ile Gly Asp Leu Glu Thr
          85         90         95
His Asp Val Val Cys Arg Glu Ile Ala Asn Arg Ala Gly Ile Gly Val
          100        105        110
Leu Ser Ile Asp Tyr Arg Leu Ala Pro Glu His Lys Phe Pro Ala Ala

```

115 120 125
 Val Glu Asp Ala Phe Ala Ala Thr Arg Trp Ala Ala Lys Glu Ala Pro
 130 135 140
 Ser Leu Gly Phe Asp Pro Ala Arg Leu Ala Val Gly Gly Asp Ser Ala
 145 150 155 160
 Gly Gly Asn Leu Ala Ala Val Val Ser Leu Leu Ala Arg Glu Gln Gly
 165 170 175
 Gly Pro Ser Ile Ala Phe Gln Leu Leu Ile Tyr Pro Ala Thr Asp Leu
 180 185 190
 Gly Met Thr His Pro Ser His Gln Arg Trp Ala Glu Gly Tyr Leu Leu
 195 200 205
 Thr Arg Pro Thr Met Glu Trp Phe Arg Ala His Tyr Leu Thr Asp Pro
 210 215 220
 Thr Arg Glu Ile Ala Asp Trp Arg Val Ser Pro Leu Arg Ala Pro Asp
 225 230 235 240
 Leu Arg Gly Leu Pro Pro Ala Phe Val Leu Thr Ala Glu Tyr Asp Pro
 245 250 255
 Leu Val Asp Glu Gly Glu Asp Tyr Ala Ala Arg Leu Ala Ala Ala Gly
 260 265 270
 Val Pro Val Ala Thr His Arg Val Pro Gly Met Ile His Gly Phe Leu
 275 280 285
 Thr Met Gly Lys Ala Ile Pro Ala Ala Asn Glu Ala Leu Gly Leu Ile
 290 295 300
 Ala Glu Arg Leu Arg Ala Ala Leu Ala
 305 310

<210> 3
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Escherichia coli
 <220>
 <221> source
 <222> 1..21
 <223> /organism="Escherichia coli"
 /note="INICIADOR"
 /mol_type="unassigned DNA"

<400> 3
 catatgccgc ttgatcgcca c

21

<210> 4
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Escherichia coli
 <220>
 <221> source
 <222> 1..25
 <223> /organism="Escherichia coli"
 /note="INICIADOR"
 /mol_type="unassigned DNA"

<400> 4
 aagcttggcg agtgctgcgc gcagg

25