



No. 14-133473- -00000-0000

Fecha: 2014-06-19 15:29:57
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 5



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: SISTEMA QUE PROVEE UNA REACCION CATALIZADA POR PERHIDROLASAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 8/64

71. SOLICITANTE: COLGATE-PALMOLIVE COMPANY y E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

DOMICILIO: New York, Estados Unidos de América y Wilmington, Estados Unidos de América

74. APODERADA SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO No. 14-133473- -00000-0000 Fecha: 2014-06-19 15:29:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 5
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☐ Capítulo I	☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/US2012/070367	Fecha 18 de Diciembre de 2012
	Publicación Internacional No.	WO 2013/096318 A2	Fecha 27 de Junio de 2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
	SISTEMA QUE PROVEE UNA REACCIÓN CATALIZADA POR PERHIDROLASAS		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 8/64		
5	SOLICITANTE(S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
	COLGATE-PALMOLIVE COMPANY y E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN: 300 Park Avenue New York y 1007 No. TELÉFONO:		
	Market Street Legal-Patents, CORREO ELECTRONICO:		
	CIUDAD: New York 10022 y Wilmington, 19898		
	PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América		
7	INVENTOR (ES) VER HOJA INFORMACION COMPLEMENTARIA		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	DIRECCIÓN	CIUDAD	ESTADO
			PAÍS RESIDENCIA
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)		
	☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.		
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	LÓPEZ DÍAZ	SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ
	DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6	No. TELÉFONO 6181088
	CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO notificaciones@clarkemodet.com.co.
	PAÍS	Colombia	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
	Estados Unidos de América	US	61/577.429
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2011/12/19

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 14-058432 14-058709	Fecha 04/06/2014 04/06/2014
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción Nº de folios 57		9. ☒ Poderes, si fuera el caso. Colgate-Palmolive	
2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: 12		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras Nº folios: 2		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☒ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0058432

Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 07:44:01

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597595	03/06/2014	99.651.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				<u>\$515.000.00</u>

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 14-133473-00000-0000**Fecha: 2014-06-19 15:29:57
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR. NUEVASCR
Eve. 379 FASENACIONAL II
Folios: 5

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

Junio 4 de 2014 - 07:44:16

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0058709

Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 09:25:04

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 83.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	58593	04/06/2014		31.561.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
2	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	62.000.00
				\$62.000.00

SON: **SESENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-133473- -00000-0000

Fecha: 2014-06-19 15:29:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

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

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

Junio 4 de 2014 - 09:25:18

Handwritten signature

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: <u>14</u> / <u>06</u> / <u>19</u> AAAA MM DD	
		Recorrido: 3	
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-133473	0	2
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
	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

El CO Anexo contiene un total de 1 Archivo.
 1 en Formato pdf, el cual fue procesado.



No. 14-133473- -00000-0000

Fecha: 2014-06-19 15:29:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

1 486/00

PATENTE DE INVENCION ☐

MC

- ☐ 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 ☐

ANEXO INVENTORES

- 1.) **BOYD, Thomas J.**
(226 High Street Metuchen, New Jersey 08840, Estados Unidos de América);
- 2.) **XU, Guofeng**
(40 Silvers Lane Plainsboro, New Jersey 08536, Estados Unidos de América);
- 3.) **ADAMS, Richard**
(111 Kingsland Circle Monmouth Junction, New Jersey 08852, Estados Unidos de América);
- 4.) **PIERCE, Robert**
(10 Runyon Drive Basking Ridge, New Jersey 07920, Estados Unidos de América);
- 5.) **SAMAROO, Derek**
(1254 Inman Avenue Edison, New Jersey 08820, Estados Unidos de América);
- 6.) **VISCIO, David**
(7937 East Rusty Spur Trail Prescott Valley, Arizona 86315, Estados Unidos de América);
- 7.) **FOSSER, Kari A.**
(118 Somerset Road Wilmington, Delaware 19808, Estados Unidos de América);
- 8.) **DICOSIMO, Robert**
(1607 Masters Way Chadds Ford, Pennsylvania 19317-9720, Estados Unidos de América);
- 9.) **WANG, Hong**
(605 Kazio Court Kennett Square, Pennsylvania 19348, Estados Unidos de América).

SISTEMA QUE PROVEE UNA REACCIÓN CATALIZADA

POR PERHIDROLASAS

ANTECEDENTES

Con frecuencia se desea mantener los componentes de una formulación separados antes de utilizarlos, por ejemplo, por cuanto los componentes pueden ser muy inestables para su almacenamiento a largo plazo si se combinan. En estos casos, se desea estar en la capacidad de combinar los componentes de la formulación en el momento de utilizarlos de una manera eficaz y sencilla.

Un ejemplo de una formulación donde puede desearse mantener los componentes de la formulación separados son las formulaciones de blanqueamiento dental que incluyen ingredientes reactivos tales como peróxidos o peroxiácidos o sus precursores. Por ejemplo, se puede desear combinar A+B o A+B+C para obtener un blanqueador inestable X, pero mantener A y B separados hasta ese momento. La dificultad surge en que, durante su uso, la combinación debe ser rápida, y la difusión del agente blanqueador, X, sobre la superficie dental debe ser eficaz. Desafortunadamente, la combinación de múltiples geles u otros materiales moderadamente viscosos por lo general no es una manera eficaz de combinar agentes químicos rápidamente; si un consumidor típico fuese a combinarlos manualmente, esto conllevaría a regiones de la muestra bien combinadas y pobremente combinadas. Tan solo hay que mezclar manualmente dos pinturas viscosas de uso doméstico entre sí para visualizar el problema con facilidad: en lugar de una combinación eficaz de los dos colores, el flujo laminar hace que los colores existan en franjas adyacentes. El superar este problema directamente requiere de más tiempo y de un mayor esfuerzo de mezclado del que el usuario típico estaría dispuesto a dedicar a la tarea y, cuando la especie reactiva X comienza a descomponerse en minutos, este método es inútil.

Por consiguiente, existe una necesidad de productos que permitan combinar los ingredientes eficaz y efectivamente al momento de utilizarlos.

RESUMEN

La invención proporciona un sistema de múltiples cámaras, donde una cámara contiene una solución líquida de baja viscosidad y otra contiene un líquido, un polvo o una mezcla de polvos, donde las cámaras las separa una barrera frágil o rompible, de forma tal que al comprimir una cámara, la barrera se rompe y se pueden combinar los componentes de las cámaras para formar una solución, una emulsión, una suspensión o un gel moldeable, que pueda dispensarse a través de una descarga en la segunda cámara, donde la solución líquida de baja viscosidad incluye una proteína que tiene actividad perhidrolasa que contiene el motivo distintivo de la familia 7 de carbohidrato esterasas, y la otra cámara o cámaras contiene un donante de acilo, por ejemplo, un éster de ácido carboxílico, y una fuente de peróxido, de forma tal que al combinarse el contenido de las cámaras, la proteína que tiene actividad perhidrolasa catalice una reacción entre el peróxido liberado por la fuente de peróxido y el donante de acilo para formar un perácido. Aplicado a los dientes, este perácido es sumamente eficaz para blanquear los dientes, de forma tal que se puede lograr una acción blanqueadora eficaz en un período más corto y con niveles inferiores de peróxido.

En una modalidad particular, una cámara contiene una solución acuosa de baja viscosidad que incluye una proteína que tiene actividad perhidrolítica (es decir, una carbohidrato esterasa de la familia 7), y la otra cámara contiene un gelante, un peróxido, y un compuesto de éster de ácido carboxílico, todos en la forma de polvos, de forma tal que cuando la barrera se rompe y se permite combinar el contenido de las cámaras, el peróxido y el éster de ácido carboxílico pueden reaccionar, donde la reacción la cataliza la perhidrolasa, para formar un perácido, en un gel moldeable formado por el líquido y el gelante, gel moldeable éste que puede luego moldearse y aplicarse a los dientes, por ejemplo, utilizando un molde o una cinta, durante un tiempo suficiente, por ejemplo, de 10-30 minutos, para permitir que los dientes se blanqueen.

Otras áreas de aplicación de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada incluida más adelante en la presente. Se entenderá que, aunque indican la modalidad preferente de la invención, se prevé que la descripción detallada y los ejemplos específicos tengan fines meramente ilustrativos y que no se prevé limiten el alcance de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS SECUENCIAS BIOLÓGICAS

Las siguientes secuencias cumplen con 37 C.F.R. §§ 1.821-1.825 (“Requisitos para Solicitudes de Patente que Contienen Secuencias de Nucleótidos y/o de Aminoácidos – Las Normas de las Secuencias”) y son consistentes con la Norma ST.25 (2009) de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (WIPO, por sus siglas en inglés) y con los requisitos para listados de secuencias del Convenio Europeo de Patentes (EPC, por sus siglas en inglés) y con las Reglas 5.2 y 49.5(a-bis) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT, por sus siglas en inglés), y la Sección 208 y el Anexo C de las Instrucciones Administrativas. Los símbolos y el formato utilizados en los datos de secuencias de nucleótidos y aminoácidos cumplen con las reglas expuestas en 37 C.F.R. § 1.822.

La SEQ ID NO: 1 es la secuencia de aminoácidos de la perhidrolasa de variante *Thermotoga maritima* C277S.

La SEQ ID NO: 2 es la secuencia de aminoácidos de la proteína de fusión que incluye la perhidrolasa de variante *Thermotoga maritima* C277S acoplada a un dominio de unión dental (también conocido como “EZ-7” en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO2012/087970A2 otorgada a Butterick *et al.*).

La SEQ ID NO: 3 es la secuencia de ácidos nucleicos que codifica una cefalosporina C deacetilasa de *Bacillus subtilis* ATCC® 31954™.

La SEQ ID NO: 4 es la secuencia de aminoácidos de una cefalosporina C deacetilasa de *Bacillus subtilis* ATCC® 31954™.

La SEQ ID NO: 5 es la secuencia de aminoácidos de una cefalosporina C deacetilasa de la cepa 168 *Bacillus subtilis* subespecie *subtilis*.

La SEQ ID NO: 6 es la secuencia de aminoácidos de una cefalosporina C deacetilasa de *B. subtilis* ATCC® 6633™.

La SEQ ID NO: 7 es la secuencia de aminoácidos de una cefalosporina C deacetilasa de *B. licheniformis* ATCC® 14580™.

La SEQ ID NO: 8 es la secuencia de aminoácidos de una acetil xilano esterasa de *B. pumilus* PS213.

La SEQ ID NO: 9 es la secuencia de aminoácidos de una acetil xilano esterasa de *Clostridium thermocellum* ATCC® 27405™.

La SEQ ID NO: 10 es la secuencia de aminoácidos de una acetil xilano esterasa de *Thermotoga neapolitana*.

La SEQ ID NO: 11 es la secuencia de aminoácidos de una acetil xilano esterasa de *Thermotoga maritima* MSB8.

La SEQ ID NO: 12 es la secuencia de aminoácidos de una acetil xilano esterasa de *Thermoanaerobacterium* sp. JW/SL YS485.

La SEQ ID NO: 13 es la secuencia de aminoácidos de una cefalosporina C deacetilasa de *Bacillus halodurans* C-125.

La SEQ ID NO: 14 es la secuencia de aminoácidos de una cefalosporina C deacetilasa de *Bacillus clausii* KSM-K16.

La SEQ ID NO: 15 es la secuencia de aminoácidos de una variante de la acetil xilano esterasa de *Thermotoga neapolitana* de la Publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. No. 2010-0087529 (incorporada en la presente a título de referencia en su totalidad), donde el residuo Xaa en la posición 277 es Ala, Val, Ser, o Thr.

La SEQ ID NO: 16 es la secuencia de aminoácidos de una variante de la acetil xilano esterasa de *Thermotoga maritima* MSB8 de la Publicación de la Solicitud

de Patente de los EE.UU. No. 2010-0087529, donde el residuo Xaa en la posición 277 es Ala, Val, Ser, o Thr.

La SEQ ID NO: 17 es la secuencia de aminoácidos deducida de una variante de la acetil xilano esterasa de *Thermotoga lettingae* de la Publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. No. 2010-0087529, donde el residuo Xaa en la posición 277 es Ala, Val, Ser, o Thr.

La SEQ ID NO: 18 es la secuencia de aminoácidos de una variante de la acetil xilano esterasa de *Thermotoga petrophila* de la Publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. No. 2010-0087529, donde el residuo Xaa en la posición 277 es Ala, Val, Ser, o Thr.

La SEQ ID NO: 19 es la secuencia de aminoácidos de una variante de la acetil xilano esterasa de *Thermotoga* especie RQ2 derivada de "RQ2(a)" de la Publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. No. 2010-0087529, donde el residuo Xaa en la posición 277 es Ala, Val, Ser, o Thr.

La SEQ ID NO: 20 es la secuencia de aminoácidos de una variante de la acetil xilano esterasa de *Thermotoga* especie RQ2 derivada de "RQ2(b)" de la Publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. No. 2010-0087529, donde el residuo Xaa en la posición 278 es Ala, Val, Ser, o Thr.

La SEQ ID NO: 21 es la secuencia de aminoácidos de una acetil xilano esterasa de *Thermotoga lettingae*.

La SEQ ID NO: 22 es la secuencia de aminoácidos de una acetil xilano esterasa de *Thermotoga petrophila*.

La SEQ ID NO: 23 es la secuencia de aminoácidos de una primera acetil xilano esterasa de *Thermotoga* especie RQ2 descrita como "RQ2(a)".

La SEQ ID NO: 24 es la secuencia de aminoácidos de una segunda acetil xilano esterasa de *Thermotoga* especie RQ2 descrita como "RQ2(b)".

La SEQ ID NO: 25 es la secuencia de aminoácidos de una cefalosporina C deacetilasa de *Thermoaneorobacterium saccharolyticum*.

La SEQ ID NO: 26 es la secuencia de aminoácidos de la acetil xilano esterasa de *Lactococcus lactis* (número de acceso GENBANK® ABX75634.1).

La SEQ ID NO: 27 es la secuencia de aminoácidos de la acetil xilano esterasa de *Mesorhizobium loti* (número de acceso GENBANK® BAB53179.1).

La SEQ ID NO: 28 es la secuencia de aminoácidos de la acetil xilano esterasa de *Geobacillus stearothermophilus* (número de acceso GENBANK® AAF70202.1).

Las SEQ ID NO 29-163 son las secuencias de aminoácidos de los péptidos que tienen afinidad hacia una superficie de la cavidad oral.

Las SEQ ID NO: 164-177 son las secuencias de aminoácidos de los enlazadores/espaciadores de péptidos.

Las SEQ ID NO: 178-197 son las secuencias de aminoácidos de diversos constructos de fusión de perhidrolasas diana que incluyen una enzima perhidrolítica acoplada a través de un enlazador peptídico a un dominio de unión que tiene afinidad hacia una superficie oral (véase la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO2012/087970A2 otorgada a Butterick *et al.*).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La presente invención se comprenderá con mayor claridad a partir de la descripción detallada y las figuras adjuntas, donde:

La Figura 1 ilustra una modalidad de la invención que es un envase de dos cámaras de acuerdo con la invención, donde el envase se sella con calor alrededor del perímetro (1), y tiene una primera cámara (2) que contiene un componente líquido y una segunda cámara (4) que incluye un componente en polvo, separadas por un sello frágil (3), de forma tal que cuando se comprime la primera cámara (2), se rompe el sello frágil (3) y el líquido fluye hacia el interior de la segunda cámara (4) y se combina con el polvo, donde la mezcla resultante puede luego dispensarse rompiendo el borde ranurado (5) para permitir que la mezcla fluya o se exprima por la boquilla (6).

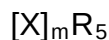
La Figura 2 ilustra otra modalidad de la invención, que permite combinar los componentes justo antes de utilizarlos, conforme se describe en la Figura 1, pero utilizando una envase de tres cámaras que tiene una boquilla que puede abrir el consumidor para dispensar el producto. En esta modalidad, el envase incluye una primera cámara (7), una segunda cámara (8), una tercera cámara (9), donde las cámaras las separa sellos frágiles (3), y una boquilla con una punta rompible (6) para dispensar los materiales luego de combinarlos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La siguiente descripción de la o las modalidades preferentes es de naturaleza meramente ilustrativa y no se prevé que de manera alguna limite la invención, su aplicación, o usos.

Conforme se utilizan en la presente, los términos “sustrato”, “sustrato adecuado”, “donante de acilo”, y “sustrato de éster de ácido carboxílico” de forma intercambiable se refieren específicamente a:

- (a) uno o más ésteres que tienen la estructura



donde

X es un grupo éster de la fórmula $R_6C(O)O$;

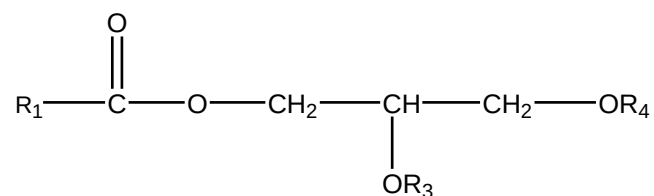
R_6 es un grupo hidrocarbilo C1 a C7 lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4, donde R_6 opcionalmente incluye uno o más enlaces éter cuando R_6 es C2 a C7;

R_5 es un grupo hidrocarbilo C1 a C6 lineal, ramificado, o cíclico o un grupo heteroaromático cíclico de cinco miembros o un grupo aromático o heteroaromático cíclico de seis miembros opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; donde cada átomo de carbono en R_5 individualmente incluye no más de un grupo hidroxilo o no más de un grupo éster, y donde R_5 opcionalmente incluye uno o más enlaces éter;

m es un número entero que oscila entre 1 y el número de átomos de carbono en R_5 ,

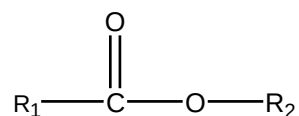
donde los uno o más ésteres tienen una solubilidad en agua de al menos 5 ppm a 25 °C; o

(b) uno o más glicéridos que tienen la estructura



donde R_1 es un alquilo C1 a C7 de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con un hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4 y R_3 y R_4 individualmente son H o $R_1\text{C}(\text{O})$; o

(c) uno o más ésteres de la fórmula



donde R_1 es un alquilo C1 a C7 de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con un hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4 y R_2 es un alquilo C1 a C10 de cadena recta o ramificada, alquenilo, alquinilo, arilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroarilo, $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$, o $(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O})_n\text{H}$ y n es 1 a 10; o

(d) uno o más monosacáridos acetilados, disacáridos acetilados, o polisacáridos acetilados; o

(e) cualquier combinación de (a) a (d).

Conforme se utiliza en la presente, el término “perácido” es sinónimo de peroxiácido, ácido peroxicarboxílico, ácido peroxi, ácido percarboxílico y ácido peroxoico.

Conforme se utiliza en la presente, el término “ácido peracético” se abrevia como “PAA” y es sinónimo de ácido peroxiacético, ácido etanoperoxoico y todos los demás sinónimos del Número de Registro CAS 79-21-0.

Conforme se utiliza en la presente, el término “monoacetina” es sinónimo de monoacetato de glicerol, monoacetato de glicerina, y monoacetato de glicerilo.

Conforme se utiliza en la presente, el término “diacetina” es sinónimo de diacetato de glicerol, diacetato de glicerina, diacetato de glicerilo, y todos los demás sinónimos del Número de Registro CAS 25395-31-7.

Conforme se utiliza en la presente, el término “triacetina” es sinónimo de triacetato de glicerina, triacetato de glicerol, triacetato de glicerilo, 1,2,3-triacetoxipropano, triacetato de 1,2,3-propanotriol y todos los demás sinónimos del Número de Registro CAS 102-76-1.

Conforme se utilizan en la presente, los términos “azúcar acetilado” y “sacárido acetilado” se refieren a mono-, di- y polisacáridos que incluyen al menos un grupo acetilo. Algunos ejemplos de modo no taxativo incluyen pentaacetato de glucosa, tetraacetato de xilosa, xilano acetilado, fragmentos de xilano acetilado, 1,2,3,5-tetraacetato de β -D-ribofuranosa; tri-O-acetil-D-galactal; y tri-O-acetil-glucal.

Conforme se utilizan en la presente, los términos “hidrocarbilo”, “grupo hidrocarbilo”, y “fracción hidrocarbilo” significan una configuración de cadena recta, de cadena ramificada o cíclica de átomos de carbono conectados por enlaces simples, dobles, o triples carbono a carbono y/o por enlaces éter, y sustituidos en conformidad con átomos de hidrógeno. Estos grupos hidrocarbilo pueden ser alifáticos y/o aromáticos. Algunos ejemplos de grupos hidrocarbilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, metilciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, bencilo, y fenilo. En una modalidad preferente, el grupo hidrocarbilo es una configuración de cadena recta, de cadena ramificada o cíclica de átomos de carbono conectados por enlaces simples carbono a carbono y/o por enlaces éter, y sustituidos en conformidad con átomos de hidrógeno.

Conforme se utilizan en la presente, los términos “monoésteres” y “diésteres” de 1,2-etanodiol; 1,2-propanodiol; 1,3-propanodiol; 1,2-butanodiol; 1,3-butanodiol;

2,3-butanodiol; 1,4-butanodiol; 1,2-pentanodiol; 2,5-pentanodiol; 1,5-pentanodiol; 1,6-pentanodiol; 1,2-hexanodiol; 2,5-hexanodiol; 1,6-hexanodiol; y sus combinaciones, se refieren a los compuestos que incluyen al menos un grupo éster de la fórmula $RC(O)O$, donde R es un grupo hidrocarbilo C1 a C7 lineal. En una modalidad, el sustrato de éster de ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste en diacetato de propilenglicol (PGDA), diacetato de etilenglicol (EDGA), y sus combinaciones.

Conforme se utiliza en la presente, el término “diacetato de propilenglicol” es sinónimo de 1,2-diacetoxipropano, diacetato de propileno, diacetato de 1,2-propanodiol, y todos los demás sinónimos del Número de Registro CAS 623-84-7.

Conforme se utiliza en la presente, el término “diacetato de etilenglicol” es sinónimo de 1,2-diacetoxietano, diacetato de etileno, diacetato de glicol, y todos los demás sinónimos del Número de Registro CAS 111-55-7.

Conforme se utilizan en la presente, los términos “mezcla de reacción enzimática adecuada”, “componentes de reacción adecuados”, “mezcla de reacción acuosa adecuada”, “mezcla de reacción”, y “componentes que generan perácidos” se refieren a los materiales y el agua en la que se ponen en contacto los reactivos y el catalizador de la enzima perhidrolítica. Los componentes que generan perácidos incluyen al menos una enzima que tiene actividad perhidrolítica, donde la enzima perhidrolítica es al menos una perhidrolasa CE-7 (opcionalmente en la forma de una proteína de fusión dirigida a una superficie corporal), al menos un sustrato de éster de ácido carboxílico adecuado, una fuente de peróxígeno, y agua.

Conforme se utiliza en la presente, el término “perhidrólisis” se define como la reacción de un determinado sustrato con peróxido para formar un perácido. Típicamente, se lleva a cabo la reacción de un peróxido inorgánico con el sustrato elegido en la presencia de un catalizador para producir el ácido peroxicarboxílico. Conforme se utiliza en la presente, el término “perhidrólisis química” incluye las

reacciones de perhidrólisis en las que se combina un sustrato (un precursor del ácido peroxicarboxílico) con una fuente de peróxido de hidrógeno, donde el ácido peroxicarboxílico se forma en la ausencia de un catalizador enzimático. Conforme se utiliza en la presente, el término “perhidrólisis enzimática” incluye las reacciones de perhidrólisis en las que se combina un sustrato de éster de ácido carboxílico (un precursor del perácido; el “donante de acilo”) con una fuente de peróxido de hidrógeno y agua, donde el catalizador enzimático cataliza la formación del perácido.

Conforme se utiliza en la presente, el término “actividad perhidrolasa” se refiere a la actividad del catalizador por unidad de masa (por ejemplo, miligramo) de proteína, peso celular seco, o peso del catalizador inmovilizado.

Conforme se utiliza en la presente, “una unidad de actividad enzimática” o “una unidad de actividad” o “U” se define como la cantidad de actividad perhidrolasa necesaria para producir 1 μmol del producto ácido peroxicarboxílico por minuto a una temperatura específica.

Conforme se utilizan en la presente, los términos “catalizador enzimático” y “catalizador de perhidrolasa” se refieren a un catalizador que incluye una enzima que tiene actividad de perhidrólisis y puede asumir la forma de una célula microbiana completa, una o más células microbianas permeables, una o más componentes celulares de un extracto de células microbianas, una enzima parcialmente purificada, o una enzima purificada. El catalizador enzimático también puede modificarse químicamente (tal como por pegilación o por medio de su reacción con reactivos de reticulación). El catalizador de perhidrolasa puede también inmovilizarse sobre un soporte soluble o insoluble utilizando métodos ampliamente conocidos por aquellos con experiencia en la técnica; véase, por ejemplo, Immobilization of Enzymes and Cells; Gordon F. Bickerstaff, Editor; Humana Press, Totowa, NJ, USA; 1997.

Conforme se utiliza en la presente, “acetil xilano esterasas” se refiere a una enzima (E.C. 3.1.1.72; AXEs) que cataliza la desacetilación de los xilanos acetilados y otros sacáridos acetilados.

Conforme se utilizan en la presente, los términos “cefalosporina C deacetilasa” y “cefalosporina C acetil hidrolasa” se refieren a una enzima (E.C. 3.1.1.41) que cataliza la desacetilación de cefalosporinas tales como cefalosporina C y ácido 7-aminocefalosporánico (Mitsushima *et al.*, (1995) *Appl. Env. Microbiol.* 61(6):2224-2229). En la presente se proporcionan las secuencias de aminoácidos de diversas cefalosporina C deacetilasas que tienen una actividad perhidrolítica considerable.

Conforme se utiliza en la presente, el término “*Bacillus subtilis* ATCC[®] 31954[™]” se refiere a una célula bacteriana depositada en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC, por sus siglas en inglés) que tiene el número de acceso de depósito internacional ATCC[®] 31954[™]. Conforme se describe en la presente, se proporciona una enzima que tiene una actividad perhidrolasa considerable de *B. subtilis* ATCC[®] 31954[™] como SEQ ID NO: 4 (véase la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2010-0041752).

Conforme se utiliza en la presente, el término “*Thermotoga maritima* MSB8” se refiere a una célula bacteriana que se informa tiene actividad acetil xilano esterasa (GENBANK[®] NP_227893.1; véase la Publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. No. 2008-0176299). Se proporciona la secuencia de aminoácidos de la enzima que tiene actividad perhidrolasa de *Thermotoga maritima* MSB8 como la SEQ ID NO: 11. Se proporcionan variantes de la perhidrolasa de *Thermotoga maritima* MSB8 como las SEQ ID NO: 1 y 16.

Conforme se utilizan en la presente, una “molécula de ácido nucleico aislada”, un “polinucleótido aislado”, y un “fragmento de ácido nucleico aislado” se utilizan de forma intercambiable y se refieren a un polímero de ARN o ADN que es mono- o bicatenario y que opcionalmente contiene bases nucleotídicas sintéticas, no

naturales o alteradas. Una molécula de ácido nucleico aislada en la forma de un polímero de ADN puede consistir de uno o más segmentos de ADNc, ADN genómico o ADN sintético.

El término “aminoácido” se refiere a la unidad estructural química básica de una proteína o un polipéptido. En la presente se utilizan las siguientes abreviaturas para identificar aminoácidos específicos:

<u>Aminoácido</u>	<u>Abreviatura de</u> Tres Letras	<u>Abreviatura de</u> Una Letra
Alanina	Ala	A
Arginina	Arg	R
Asparagina	Asn	N
Ácido aspártico	Asp	D
Cisteína	Cys	C
Glutamina	Gln	Q
Ácido glutámico	Glu	E
Glicina	Gly	G
Histidina	His	H
Isoleucina	Ile	I
Leucina	Leu	L
Lisina	Lys	K
Metionina	Met	M
Fenilalanina	Phe	F
Prolina	Pro	P
Serina	Ser	S
Treonina	Thr	T
Triptófano	Trp	W
Tirosina	Tyr	Y

<u>Aminoácido</u>	<u>Abreviatura de</u> Tres Letras	<u>Abreviatura de</u> Una Letra
Valina	Val	V
Cualquier aminoácido o como se define en la presente	Xaa	X

Conforme se utilizan en la presente, una “molécula de ácido nucleico aislada”, un “polinucleótido aislado”, y un “fragmento de ácido nucleico aislado” se utilizan de forma intercambiable y se refieren a un polímero de ARN. Conforme se utilizan en la presente, los términos “motivo distintivo” y “motivo de diagnóstico” se refieren a estructuras conservadas que comparten una familia de enzimas que tienen una actividad definida. Se puede utilizar el motivo distintivo para definir y/o identificar la familia de enzimas estructuralmente relacionadas que tienen una actividad enzimática similar hacia una familia definida de sustratos. El motivo distintivo puede ser una única secuencia de aminoácidos contiguos o una agrupación de motivos conservados no contiguos que juntos forman el motivo distintivo. Típicamente, el o los motivos conservados se representan con una secuencia de aminoácidos. En una modalidad, las enzimas perhidrolíticas utilizadas en las presentes composiciones y métodos incluyen un motivo distintivo de la carbohidrato esterasa CE-7.

Conforme se utiliza en la presente, el término “software de análisis de secuencias” se refiere a cualquier algoritmo informático o programa de software que sea de utilidad en el análisis de secuencias de nucleótidos o de aminoácidos. El “software de análisis de secuencias” puede estar disponible a nivel comercial o puede desarrollarse independientemente. El software típico de análisis secuencias de modo no taxativo incluye la suite GCG de programas (Wisconsin Package Versión 9.0, Accelrys Software Corp., San Diego, CA), BLASTP, BLASTN, BLASTX (Altschul *et al.*, *J. Mol. Biol.* 215:403-410 (1990)), y DNASTAR (DNASTAR, Inc. 1228 S. Park St. Madison, WI 53715 USA), CLUSTALW (por

ejemplo, versión 1.83; Thompson *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 22(22):4673-4680 (1994)), y el programa FASTA que incorpora el algoritmo de Smith-Waterman (W. R. Pearson, *Comput. Methods Genome Res.*, [Proc. Int. Symp.] (1994), Fecha de Reunión 1992, 111-20. Editor(es): Suhai, Sandor. Editor: Plenum, New York, NY), Vector NTI (Informax, Bethesda, MD) y Sequencher v. 4.05. Dentro del contexto de la presente solicitud, se entenderá que cuando se utiliza el software de análisis de secuencias en el análisis, los resultados del análisis se basan en los “valores por defecto” del programa en cuestión, a no ser que se especifique algo diferente. Conforme se utilizan en la presente, “valores por defecto” significan cualquier conjunto de valores o parámetros fijados por el fabricante del software que originalmente se cargan con el software cuando se inicializa por primera vez.

El término “superficie corporal” se refiere a cualquier superficie del cuerpo humano que pueda fungir como diana de un agente beneficioso, tal como un agente beneficio perácido. Los presentes métodos y composiciones se dirigen a aplicaciones y productos para el cuidado oral. Como tal, la superficie corporal incluye un material/superficie de la cavidad oral. En una modalidad, el material de la cavidad oral incluye el esmalte dental.

Conforme se utilizan en la presente, los términos “blanqueamiento dental” y “blanqueamiento de los dientes” se utilizan de forma intercambiable para referirse a mejorar el brillo (por ejemplo, blanquear) de uno o más dientes.

Conforme se utilizan en la presente, “manchas intrínsecas” en los dientes se refieren al color resultante de los cromógenos dentro del esmalte y que yacen bajo la dentina. El color intrínseco de los dientes humanos tiende a tornarse más amarillo con la edad, debido al adelgazamiento del esmalte y al oscurecimiento de la dentina amarilla subyacente. La eliminación de una mancha intrínseca usualmente requiere el uso de peróxidos u otros agentes químicos oxidantes, que penetran el esmalte y decoloran los cromógenos internos.

A diferencia de las manchas intrínsecas, se forman “manchas extrínsecas” sobre la superficie de los dientes cuando se adhieren materiales cromogénicos exógenos al esmalte, usualmente dentro de la película natural que recubre los dientes. La mayoría de las personas acumulan cierto grado de manchas extrínsecas desagradables sobre sus dientes con el tiempo. Este proceso de coloración lo promueven factores tales como: (1) la ingesta de alimentos y bebidas que contienen taninos tales como café, té, o vino tinto; (2) el uso de productos de tabaco; y/o (3) la exposición a ciertas sustancias catiónicas (por ejemplo, estaño, hierro, y clorhexidina). Estas sustancias tienden a adherirse a la estructura de hidroxiapatita del esmalte, lo que conlleva a decoloración de los dientes y una reducción concomitante en la blancura de los dientes. Durante un período de años, las manchas extrínsecas pueden penetrar la capa de esmalte y tener como resultado manchas intrínsecas.

Conforme se utiliza en la presente, el término “desmanchar” o “desmanchado” se refiere al proceso de eliminación de una mancha de una superficie de la cavidad oral. La o las manchas pueden ser manchas intrínsecas, manchas extrínsecas, o una combinación de ambas.

Conforme se utiliza en la presente, “cantidad eficaz de la enzima perhidrolasa” se refiere a la cantidad de la enzima perhidrolasa necesaria para lograr la actividad enzimática necesaria en la aplicación específica. Estas cantidades eficaces son determinadas con facilidad por una persona con conocimientos básicos en la técnica y se basan en numerosos factores, tales como la variante particular de la enzima utilizada.

Conforme se utiliza en la presente, el término “fuente de peroxígeno” se refiere a los compuestos capaces de proporcionar peróxido de hidrógeno a una concentración de alrededor de 1 mM o más cuando se encuentran en una solución acuosa, lo que de modo no taxativo incluye peróxido de hidrógeno, aductos de peróxido de hidrógeno (por ejemplo, un aducto de urea-peróxido de

hidrógeno (peróxido de carbamida)), perboratos, y percarbonatos. Conforme se describe en la presente, la fuente de peroxígeno en las presentes cintas blanqueadoras asume la forma de partículas granulares, donde el usuario hidrata las partículas granulares de peróxido para liberar una cantidad eficaz de peróxido de hidrógeno. Conforme se describe en la presente, la concentración de peróxido de hidrógeno proporcionada por el compuesto de peroxígeno en la formulación de reacción acuosa inicialmente es al menos 0,1 mM o más luego de combinar los componentes de reacción. En una modalidad, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es al menos 0,5 mM. En una modalidad, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es al menos 1 mM. En otra modalidad, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es al menos 10 mM. En otra modalidad, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es al menos 100 mM. En otra modalidad, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es al menos 200 mM. En otra modalidad, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es 500 mM o más. En incluso otra modalidad, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es 1000 mM o más. La relación molar de peróxido de hidrógeno a sustrato enzimático, por ejemplo, triglicérido, (H_2O_2 : sustrato) en la formulación puede ser de alrededor de 0,002 a 20, preferentemente de alrededor de 0,1 a 10, y más preferentemente de alrededor de 0,1 a 1.

Conforme se utiliza en la presente, el término “oligosacárido” se refiere a compuestos que contienen entre 2 y al menos 24 unidades monosacárido unidas por enlaces glicosídicos. El término “monosacárido” se refiere a un compuesto de la fórmula empírica $(\text{CH}_2\text{O})_n$, donde $n \geq 3$, el esqueleto de carbono no es ramificado, cada átomo de carbono salvo uno contiene un grupo hidroxilo, y el átomo de carbono restante es un aldehído o cetona en el átomo de carbono 1. El

término “monosacárido” también se refiere a las formas hemiacetal o hemicetal intracelulares cíclicas.

Conforme se utiliza en la presente, el término “adhesivo hidratable” se refiere a un material adhesivo capaz de hidratarse. El adhesivo hidratable se mantiene esencialmente seco y no adherente hasta hidratarse. Luego de su hidratación, el adhesivo hidratable se torna lo suficientemente adhesivo como para unirse a la superficie de un diente.

Conforme se utiliza en la presente, el término “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad de material necesaria para lograr el efecto deseado.

Conforme se utiliza en la presente, el término “esencialmente no adhesivo hasta hidratarse” se refiere a la falta de fuerza adhesiva suficiente para adherirse a la superficie de los dientes antes de hidratarse.

“Identidad de secuencia” significa la identidad de los aminoácidos utilizando un programa de alineación de secuencias, por ejemplo, ClustalW o BLAST, por ejemplo, generalmente como se describe en Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ, “Basic local alignment search tool”, J Mol Biol (1990) 215 (3): 403-410, y Goujon M, McWilliam H, Li W, Valentin F, Squizzato S, Paern J, Lopez R, Nucleic Acids Research (2010) 38 Suppl: W695-9.

Los donantes de acilo utilizados en la presente invención, por ejemplo, para formar perácidos luego de su reacción con peróxido, se seleccionan de uno o más de (i) ácidos carboxílicos C_{2-18} , por ejemplo, ácidos carboxílicos C_{2-6} (por ejemplo, ácido acético), lo que incluye los ácidos carboxílicos de alquiles inferiores lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos con hidroxilo y/o alcoxi C_{1-4} ; (ii) sus ésteres hidrolizables y aceptables (por ejemplo, mono-, di-, y tri-glicéridos y sacáridos acilados) y (iii) sus combinaciones. Por ejemplo, los donantes de acilo incluyen 1,2,3-triacetoxipropano (a veces denominado en la presente triacetina o triacetato de glicerina) y sacáridos acilados, por ejemplo, sacáridos acetilados. En

una modalidad particular, los ésteres con este uso pueden, por ejemplo, ser ésteres que tienen una solubilidad en agua de al menos 5 ppm a 25 °C.

Los donantes de acilo y/o enzimas pueden opcionalmente encapsularse. Existe una variedad de opciones de encapsulación ampliamente conocidas en la técnica, tanto naturales como sintéticas. Los almidones modificados y la goma arábiga son particularmente ideales por cuanto son de grado alimenticio, son relativamente poco costosos, son rápidos de disolver, y pueden adsorber niveles bastante altos de aceites líquidos. Se debe considerar cualquier impacto sobre la viscosidad final.

En algunas modalidades, los gránulos incluyen un agente antisensibilidad capaz de desensibilizar los nervios o de ocluir los túbulos dentinarios. En algunas modalidades, el agente antisensibilidad se selecciona de una fuente de iones de potasio, un silicato, una fuente de iones de estaño, un aminoácido básico, una arcilla, y una combinación de ellos. En algunas modalidades, la fuente de iones de potasio es una sal de potasio oralmente aceptable y está presente en una cantidad eficaz para reducir la sensibilidad dentinal. En algunas modalidades, la fuente de iones de potasio se selecciona de cloruro de potasio, nitrato de potasio y una combinación de ellos. En algunas modalidades, el aminoácido básico es arginina. En algunas modalidades, el aminoácido básico se selecciona de fosfato de arginina, bicarbonato de arginina, y clorhidrato de arginina. En algunas modalidades, el silicato es silicato de calcio.

Perhidrolasas CE-7

Las presentes composiciones y el presente método incluyen enzimas que tienen actividad perhidrolítica que estructuralmente se clasifican como miembros de la familia 7 de carbohidrato esterasas (familia CE-7) de enzimas (véase Coutinho, P.M., Henrissat, B. "Carbohydrate-active enzymes: an integrated database approach" en Recent Advances in Carbohydrate Bioengineering, H.J. Gilbert, G. Davies, B. Henrissat y B. Svensson editores, (1999) The Royal Society of

Chemistry, Cambridge, pp. 3-12.). Se demostró que la familia CE-7 de enzimas es particularmente eficaz para producir ácidos peroxicarboxílicos a partir de una variedad de sustratos de ésteres de ácidos carboxílicos cuando se combinan con una fuente de peroxígeno (Patentes de los EE.UU. 7.794.378; 7.951.566; 7.723.083; y 7.964.378 y Publicación de las Solicitudes de Patente de los EE.UU. No. 2008-0176299, 2010-0087529, 2011-0081693, y 2011-0236335 otorgadas a DiCosimo *et al.*; cada una incorporada en la presente a título de referencia).

Los miembros de la familia CE-7 incluyen las cefalosporina C deacetilasas (CAHs, por sus siglas en inglés; E.C. 3.1.1.41) y las acetil xilano esterasas (AXEs, por sus siglas en inglés; E.C. 3.1.1.72). Los miembros de la familia de las esterasas CE-7 comparten un motivo distintivo conservado (Vincent *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 330:593-606 (2003)). Las perhidrolasas que incluyen el motivo distintivo de CE-7 (“perhidrolasas CE-7”) y/o una estructura esencialmente similar se pueden utilizar en las composiciones y métodos descritos en la presente. Los medios para identificar moléculas biológicas esencialmente similares son ampliamente conocidos en la técnica (por ejemplo, protocolos de alineación de secuencias, hibridaciones de ácidos nucleicos y/o la presencia de un motivo distintivo conservado). En un aspecto, la perhidrolasa incluye una enzima que incluye el motivo distintivo de CE-7 y al menos 20%, preferentemente al menos 30%, más preferentemente al menos 33%, más preferentemente al menos 40%, más preferentemente al menos 42%, más preferentemente al menos 50%, más preferentemente al menos 60%, más preferentemente al menos 70%, más preferentemente al menos 80%, más preferentemente al menos 90%, y más preferentemente al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ó 99% de identidad de aminoácidos con una de las secuencias proporcionadas en la presente.

Conforme se utiliza en la presente, la frase “enzima que estructuralmente se clasifica como una enzima CE-7”, “perhidrolasa CE-7” o “que estructuralmente se

clasifica como una enzima de la familia 7 de carbohidrato esterasas” se utiliza para referirse a las enzimas que tienen actividad perhidrolítica y que se clasifican estructuralmente como una carbohidrato esterasa CE-7. Esta familia de enzimas puede definirse mediante la presencia de un motivo distintivo (Vincent et al., *supra*). El motivo distintivo de las esterasas CE-7 incluye tres motivos conservados (numeración de la posición del residuo con respecto a la secuencia de referencia SEQ ID NO: 1; una variante C277S de la perhidrolasa de *Thermotoga maritima*).

Arg118-Gly119-Gln120;

Gly186-Xaa187-**Ser188**-Gln189-Gly190; e

His303-Glu304.

Típicamente, el Xaa en la posición del residuo de aminoácidos 187 es glicina, alanina, prolina, triptófano, o treonina. Dos de los tres residuos de aminoácidos pertenecientes a la tríada catalítica están en negrillas. En una modalidad, el Xaa en la posición del residuo de aminoácidos 187 se selecciona del grupo que consiste en glicina, alanina, prolina, triptófano, y treonina.

Un análisis adicional de los motivos conservados dentro de la familia CE-7 de carbohidrato esterasas indica la presencia de un motivo conservado adicional (LXD en las posiciones de aminoácidos 272-274 de la SEQ ID NO: 1) que se puede utilizar para definir mejor una perhidrolasa perteneciente a la familia CE-7 de carbohidrato esterasas. En otra modalidad, el motivo distintivo antes definido puede incluir un (cuarto) motivo conservado adicional definido como:

Leu272-Xaa273-**Asp274**.

El Xaa en la posición del residuo de aminoácidos 273 típicamente es isoleucina, valina, o metionina. El cuarto motivo incluye el residuo de ácido aspártico (negrilla) que pertenece a la tríada catalítica (**Ser188-Asp274-His303**).

Las perhidrolasas CE-7 pueden asumir la forma de proteínas de fusión que tienen al menos un componente peptídico que tiene afinidad hacia al menos una

superficie corporal. En una modalidad, todas las alineaciones utilizadas para determinar si una perhidrolasa diana (proteína de fusión) incluye el motivo distintivo de CE-7 se basan en la secuencia de aminoácidos de la enzima perhidrolítica sin el componente peptídico que tiene la afinidad hacia una superficie corporal.

Se puede utilizar un número de algoritmos de alineación global ampliamente conocidos (es decir, software de análisis de secuencias) para alinear dos o más secuencias de aminoácidos que representan las enzimas que tienen actividad perhidrolasa para determinar si la enzima consiste del presente motivo distintivo. Se comparan la o las secuencias alineadas con la secuencia de referencia (SEQ ID NO: 1) para determinar la existencia del motivo distintivo. En una modalidad, se utiliza una alineación CLUSTAL (tal como CLUSTALW) utilizando una secuencia de aminoácidos de referencia (como se utiliza en la presente, la secuencia de perhidrolasas (SEQ ID NO: 1)) para identificar las perhidrolasas que pertenecen a la familia de las esterasas CE-7. La numeración relativa de los residuos de aminoácidos conservados se basa en la numeración de residuos de la secuencia de aminoácidos de referencia para dar razón de las pequeñas inserciones o eliminaciones (por ejemplo, típicamente cinco aminoácidos de menos) dentro de la secuencia alineada.

Algunos ejemplos de otros algoritmos adecuados que se pueden utilizar para identificar las secuencias que incluyen el presente motivo distintivo (cuando se comparan con la secuencia de referencia) incluyen, de modo no taxativo, Needleman y Wunsch (*J. Mol. Biol.* 48, 443-453 (1970); una herramienta de alineación global) y Smith-Waterman (*J. Mol. Biol.* 147:195-197 (1981); una herramienta de alineación local). En una modalidad, se aplica una alineación de Smith-Waterman utilizando los parámetros por defecto. Un ejemplo de parámetros por defecto adecuados incluye el uso de una matriz de evaluación

BLOSUM62 con penalización de la apertura de GAP = 10 y una penalización de la extensión de GAP = 0,5.

En una modalidad, las perhidrolasas adecuadas incluyen las enzimas que incluyen el motivo distintivo de CE-7 y al menos 20%, preferentemente al menos 30%, 33%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ó 99% de identidad de aminoácidos con la SEQ ID NO: 1.

Algunos ejemplos de las carbohidrato esterasas CE-7 adecuadas que tienen actividad perhidrolítica incluyen, de modo no taxativo, las enzimas que tienen una secuencia de aminoácidos tal como las SEQ ID NO: 1, y 4-28. En una modalidad, la enzima incluye una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en 1, 10, 11, 15, y 16.

Conforme se utiliza en la presente, el término “variante de CE-7”, “variante de perhidrolasa” o “variante” se refiere a las perhidrolasas CE-7 que tienen una modificación genética que tiene como resultado al menos una adición, eliminación, y/o sustitución de aminoácidos cuando se comparan con la enzima correspondiente (típicamente la enzima de tipo silvestre) de la que se deriva la variante; siempre que se conserven el motivo distintivo de CE-7 y la actividad perhidrolítica asociada. También se pueden utilizar perhidrolasas de la variante CE-7 en las presentes composiciones y métodos. Se incluyen ejemplos de las variantes CE-7 como las SEQ ID NO: 1, 15, 16, 17, 18, 19, y 20. En una modalidad, las variantes pueden incluir las SEQ ID NO: 1 y 16.

Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que también se pueden utilizar secuencias de perhidrolasas CE-7 esencialmente similares (conservando los motivos distintivos) en las presentes composiciones y métodos. En una modalidad, se definen secuencias esencialmente similares por su capacidad de hibridización, bajo condiciones sumamente rigurosas, con las moléculas de ácido nucleico asociadas con las secuencias ilustradas en la presente. En otra modalidad, se pueden utilizar algoritmos de alineación de secuencias para definir

enzimas esencialmente similares en función de la identidad porcentual con las secuencias de ADN o aminoácidos proporcionadas en la presente.

Conforme se utiliza en la presente, una molécula de ácido nucleico se “hibrida” en otra molécula de ácido nucleico, tal como un ADNc, un ADN genómico, o un ARN, cuando una cadena única de la primera molécula puede hibridar con la otra molécula bajo condiciones apropiadas de temperatura y fuerza iónica de la solución. Las condiciones de hibridación y lavado son ampliamente conocidas y se ilustran en Sambrook, J. y Russell, D., T. Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Tercera Edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor (2001). Las condiciones de temperatura y fuerza iónica determinan la “severidad” de la hibridación. Se pueden ajustar las condiciones de severidad para identificar moléculas moderadamente similares, tales como las secuencias homólogas de organismos lejanamente relacionados, a moléculas de alta similitud, tales como los genes que duplican enzimas funcionales de organismos estrechamente relacionados. Los lavados Post-hibridación típicamente determinan las condiciones de severidad. Un conjunto de condiciones preferentes utiliza una serie de lavados partiendo de SSC 6X, SDS al 0,5% a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se repite con SSC 2X, SDS al 0,5% a 45°C durante 30 minutos, y luego se repite dos veces con SSC 0,2X, SDS al 0,5% a 50°C durante 30 minutos. Un conjunto más preferente de condiciones utiliza temperaturas superiores en las que los lavados son idénticos a los que anteceden, excepto que se incrementa la temperatura de los últimos dos lavados de 30 minutos en SSC 0,2X, SDS al 0,5% a 60°C. Otro conjunto preferente de condiciones de hibridación de alta severidad es SSC 0,1X, SDS al 0,1%, 65°C y lavado con SSC 2X, SDS al 0,1% seguido de un lavado final de SSC 0,1X, SDS al 0,1%, 65°C.

La hibridación requiere que los dos ácidos nucleicos contengan secuencias complementarias aunque, dependiendo de la severidad de la hibridación, son

posibles incompatibilidades entre bases. La severidad apropiada de la hibridación de ácidos nucleicos depende de la longitud de los ácidos nucleicos y del grado de complementación, variables ampliamente conocidas en la técnica. Mientras mayor sea el grado de similitud u homología entre dos secuencias de nucleótidos, mayor será el valor de T_m de los híbridos de ácidos nucleicos que tienen esas secuencias. La estabilidad relativa (correspondiente a un T_m superior) de las hibridaciones de ácidos nucleicos disminuye en el siguiente orden: ARN: ARN, ADN: ARN, ADN: ADN. En los híbridos de más de 100 nucleótidos de longitud, se han derivado ecuaciones para el cálculo de T_m (Sambrook y Russell, *supra*). En las hibridaciones con ácidos nucleicos más cortos, es decir, oligonucleótidos, la posición de las incompatibilidades asume más importancia, y la longitud del oligonucleótido determina su especificidad (Sambrook y Russell, *supra*). En un aspecto, la longitud de un ácido nucleico hibridable es al menos alrededor de 10 nucleótidos. Preferentemente, una longitud mínima de un ácido nucleico hibridable es de al menos alrededor de 15 nucleótidos en longitud, más preferentemente al menos alrededor de 20 nucleótidos en longitud, incluso más preferentemente al menos 30 nucleótidos en longitud, incluso más preferentemente al menos 300 nucleótidos en longitud, y más preferentemente al menos 800 nucleótidos en longitud. Además, una persona con experiencia en la técnica apreciará que, de ser necesario, se pueden ajustar la temperatura y la concentración de sales de la solución de lavado de acuerdo con factores tal como la longitud de la sonda.

Conforme se utiliza en la presente, el término "identidad porcentual" es una relación entre dos o más secuencias de polipéptidos o dos o más secuencias de polinucleótidos, que se determina mediante la comparación de las secuencias. En la técnica, "identidad" también significa el grado de relevancia de secuencias entre las secuencias de polipéptidos o polinucleótidos, según sea el caso, determinado por la correspondencia entre las cadenas de estas secuencias. Se

pueden calcular la “identidad” y la “similitud” con facilidad mediante métodos conocidos, lo que de modo no taxativo incluye los descritos en: Computational Molecular Biology (Lesk, A. M., editores) Oxford University Press, NY (1988); Biocomputing: Informatics y Genome Projects (Smith, D. W., editor) Academic Press, NY (1993); Computer Analysis of Sequence Data, Parte I (Griffin, A. M., y Griffin, H. G., editores) Humana Press, NJ (1994); Sequence Analysis in Molecular Biology (von Heinje, G., editor) Academic Press (1987); y Sequence Analysis Primer (Gribskov, M. y Devereux, J., editores) Stockton Press, NY (1991). Los métodos para determinar la identidad y similitud se codifican en programas informáticos a la disposición del público. Se pueden llevar a cabo alineaciones de secuencias y cálculos de la identidad porcentual utilizando el programa Megalign de la suite de cálculo bioinformática LASERGENE (DNASTAR Inc., Madison, WI), el programa AlignX de Vector NTI v. 7.0 (Informax, Inc., Bethesda, MD), o la Suite de Software Abierto EMBOSS (EMBL-EBI; Rice *et al.*, *Trends in Genetics* 16, (6):276-277 (2000)). Se puede llevar a cabo la alineación múltiple de las secuencias utilizando el método CLUSTAL (tal como CLUSTALW; por ejemplo, versión 1.83) de alineación (Higgins y Sharp, *CABIOS*, 5:151-153 (1989); Higgins *et al.*, *Nucleic Acids Res.* 22:4673-4680 (1994); y Chenna *et al.*, *Nucleic Acids Res* 31 (13):3497-500 (2003)), a la disposición en el Laboratorio Europeo de Biología Molecular a través del Instituto Europeo de Bioinformática) con los parámetros por defecto. Los parámetros adecuados en las alineaciones de proteínas CLUSTALW incluyen una penalización de Existencia de GAP=15, una extensión de GAP = 0,2, una matriz = Gonnet (por ejemplo, Gonnet250), un ENDGAP de la proteína = -1, un GAPDIST de la proteína =4, y un KTUPLE=1. En una modalidad, se utiliza una alineación rápida o lenta con los ajustes por defecto y se prefiere utilizar una alineación lenta. Alternativamente, los parámetros que utilizan el método CLUSTALW (por ejemplo, versión 1.83) se pueden modificar para también usar KTUPLE =1, PENALIZACIÓN DE GAP =10, extensión de GAP =1, matriz =

BLOSUM (por ejemplo, BLOSUM64), VENTANA=5, y PRINCIPALES DIAGONALES GUARDADAS=5.

En un aspecto, las moléculas de ácido nucleico aisladas adecuadas codifican un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 20%, preferentemente al menos 30%, 33%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ó 99% idéntica a las secuencias de aminoácidos documentadas en la presente. En otro aspecto, las moléculas de ácido nucleico aisladas adecuadas codifican un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 20%, preferentemente al menos 30%, 33%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ó 99% idéntica a las secuencias de aminoácidos documentadas en la presente. Las moléculas de ácido nucleico adecuadas no sólo tienen las homologías que anteceden, sino que también típicamente codifican un polipéptido que tiene alrededor de 210 a 340 aminoácidos de longitud, alrededor de 300 a alrededor de 340 aminoácidos, preferentemente alrededor de 310 a alrededor de 330 aminoácidos, y más preferentemente alrededor de 318 a alrededor de 325 aminoácidos en longitud, donde cada polipéptido se caracteriza por tener actividad perhidrolítica.

Perhidrolasas Diana

Conforme se utilizan en la presente, los términos “perhidrolasa diana” y “enzima diana que tiene actividad perhidrolítica” se refieren a una proteína de fusión que incluye al menos una enzima perhidrolítica (de tipo silvestre o una variante de la misma) fusionada/acoplada a al menos un componente peptídico que tiene afinidad hacia una superficie diana, preferentemente una superficie corporal diana. La enzima perhidrolítica dentro de la perhidrolasa diana puede ser cualquier carbohidrato esterasa CE-7 que tenga actividad perhidrolítica. La perhidrolasa CE-7 puede identificarse por la presencia del motivo distintivo de CE-

7 que se alinea con una secuencia de referencia SEQ ID NO: 1, donde el motivo distintivo incluye:

- i) un motivo RGQ en las posiciones correspondientes a las posiciones 118-120 de la SEQ ID NO: 1;
- ii) un motivo GXSQG en las posiciones correspondientes a las posiciones 186-190 de la SEQ ID NO: 1; y
- iii) un motivo HE en las posiciones correspondientes a las posiciones 303-304 de la SEQ ID NO: 1.

Conforme se utiliza en la presente, una molécula de ácido nucleico se “hibrida” en otra molécula de ácido nucleico, tal como un ADNc, un ADN genómico, o un ARN, cuando una cadena única de la primera molécula puede hibridar con la otra molécula bajo condiciones apropiadas de temperatura y fuerza iónica de la solución. En una modalidad, las enzimas perhidrolíticas pueden ser aquellas que tienen una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 20%, preferentemente al menos 30%, 33%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ó 99% idéntica a cualquiera de las secuencias de aminoácidos documentadas en la presente (es decir, las SEQ ID NO: 1, y 4-28).

En otra modalidad, la proteína de fusión incluye una enzima perhidrolítica que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, y 4-28.

Conforme se utilizan en la presente, los términos “componente peptídico”, “componente peptídico que tiene afinidad hacia una superficie de la cavidad oral”, “dominio de unión a la cavidad oral”, y “OCBD” se refieren al componente de la proteína de fusión que no forma parte de la enzima perhidrolítica que incluye al menos un polímero de dos o más aminoácidos unido por un enlace peptídico; donde el componente posee afinidad hacia la superficie diana de la cavidad oral. En un aspecto preferente, el OCBD posee afinidad hacia al esmalte dental.

En una modalidad, el componente peptídico que tiene afinidad hacia una superficie corporal puede ser un anticuerpo, un fragmento de un anticuerpo Fab, un anticuerpo de un fragmento variable de cadena única (scFv), un anticuerpo de *Camelidae* (Muyldermans, S., *Rev. Mol. Biotechnol.* (2001) 74:277-302), una proteína de despliegue de andamios no anticuerpo (Hosse *et al.*, *Prot. Sci.* (2006) 15(1): 14-27 y Binz, H. *et al.* (2005) *Nature Biotechnology* 23, 1257-1268 para una revisión de diversos enfoques asistidos con andamios) o un polipéptido monocatenario que carece de un pliegue de inmunoglobulina. En otro aspecto, el componente peptídico que tiene afinidad hacia el tejido/superficie de la cavidad oral (tal como el esmalte dental) es un péptido monocatenario que carece de un pliegue de inmunoglobulina.

El componente peptídico que tiene afinidad hacia una superficie de la cavidad oral puede separarse de la enzima perhidrolítica con un enlazador peptídico opcional. Ciertos enlazadores/espaciadores de péptidos tienen una longitud de 1 a 100 o de 1 a 50 aminoácidos. En algunas modalidades, los espaciadores peptídicos tienen una longitud de alrededor de 1 a alrededor de 25, de 3 a alrededor de 40, o de 3 a alrededor de 30 aminoácidos. En otras modalidades, son espaciadores que tienen una longitud de alrededor de 5 a alrededor de 20 aminoácidos. Se pueden utilizar múltiples enlazadores peptídicos. En una modalidad, al menos un enlazador peptídico está presente y puede repetirse hasta 10 veces.

El componente peptídico que tiene afinidad hacia una superficie de la cavidad oral puede separarse de la enzima perhidrolítica con un enlazador peptídico opcional. Ciertos enlazadores/espaciadores de péptidos tienen una longitud de 1 a 100 o de 1 a 50 aminoácidos. En algunas modalidades, los espaciadores peptídicos tienen una longitud de alrededor de 1 a alrededor de 25, de 3 a alrededor de 40, o de 3 a alrededor de 30 aminoácidos. En otras modalidades, son espaciadores que tienen una longitud de alrededor de 5 a alrededor de 20 aminoácidos. Se pueden

utilizar múltiples enlazadores peptídicos. En una modalidad, al menos un enlazador peptídico está presente y puede repetirse hasta 10 veces.

En una realización, el péptido de fusión comprende al menos una cavidad oral superficie de unión a péptido seleccionado entre el grupo que consiste en SEQ ID NOs: 178-197.

El componente peptídico que tiene afinidad hacia una superficie de la cavidad oral puede separarse de la perhidrolasa CE-7 con un enlazador peptídico opcional. Ciertos enlazadores/espaciadores de péptidos tienen una longitud de 1 a 100 o de 1 a 50 aminoácidos. En algunas modalidades, los espaciadores peptídicos tienen una longitud de alrededor de 1 a alrededor de 25, de 3 a alrededor de 40, o de 3 a alrededor de 30 aminoácidos. En otras modalidades, son espaciadores que tienen una longitud de alrededor de 5 a alrededor de 20 aminoácidos. Se pueden utilizar múltiples enlazadores peptídicos. Se proporcionan algunos ejemplos de enlazadores peptídicos como las SEQ ID NO: 164 – 177.

Como tales, los ejemplos de perhidrolasas CE-7 diana pueden incluir, de modo no taxativo, cualquiera de las perhidrolasas CE-7 que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO 1, y 4-28 acoplada a un componente peptídico que posee afinidad hacia una superficie de la cavidad oral. En una modalidad preferente, los ejemplos de perhidrolasas diana pueden, de modo no taxativo, incluir cualquiera de las perhidrolasas CE-7 que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, y 28 acoplada a uno o más péptidos de unión a la superficie corporal con afinidad hacia una superficie de la cavidad oral (opcionalmente a través de un espaciador peptídico). En una modalidad preferente, la perhidrolasa diana incluye una perhidrolasa CE-7 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1 y 16.

En una modalidad, la perhidrolasa es una perhidrolasa CE-7 en la forma de una proteína de fusión que tiene la siguiente estructura general:

PAH-[L]_y-OCBD u OCBD-[L]_y-PAH

donde PAH es la enzima que tiene actividad perhidrolítica, por ejemplo, que tiene un motivo distintivo de CE-7, por ejemplo, la SEQ ID NO: 1, y OCBD es un componente peptídico que tiene afinidad hacia una superficie de la cavidad oral; y L es un enlazador opcional; e y es un número entero que oscila entre 0 y 10. En una modalidad, el enlazador (L) está presente y es un enlazador peptídico que tiene una longitud que oscila entre 1 y 100 aminoácidos.

Por ejemplo, la SEQ ID NO: 2 es una proteína de fusión que tiene una secuencia de perhidrolasas de la SEQ ID NO: 1 acoplada a un dominio dirigido al extremo C con una afinidad hacia los tejidos orales.

Las perhidrolasas utilizadas en los productos y métodos de la invención pueden asumir la forma de una sal libre protegida (por ejemplo, acetilada).

En otra modalidad, la superficie diana es un material que forma parte del empaque y o que se libera en la cavidad oral. El componente peptídico se selecciona por su afinidad hacia uno o más de los materiales utilizados tales como polímeros, plásticos y películas. El diseño de la proteína de fusión perhidrolasa diana CE-7 hace posible la liberación controlada y eliminación de la perhidrolasa del usuario manteniéndola sobre un dispositivo removible tal como un molde o cinta dental.

Afinidad de Unión

El componente peptídico que tiene afinidad hacia la superficie de la cavidad oral incluye una afinidad de unión a una superficie de la cavidad oral de 10^{-5} molar (M) o menos. En ciertas modalidades, el componente peptídico es uno o más péptidos de unión y/o dominios de unión a la superficie de la cavidad oral que tienen una afinidad de unión de 10^{-5} molar (M) o menos hacia el esmalte dental. En algunas modalidades, los péptidos o dominios de unión tienen un valor de

afinidad de unión de 10^{-5} M o menos en la presencia de una sal al menos alrededor de 50 – 500 mM. El término “afinidad de unión” se refiere a la fuerza de la interacción de un péptido de unión con su sustrato respectivo. Se puede definir o medir la afinidad de unión en términos de la constante de disociación del péptido de unión (“ K_D ”), o de “ MB_{50} ”.

“ K_D ” corresponde a la concentración del péptido a la que se ocupa a medias el sitio de unión en la diana, es decir, cuando la concentración de la diana con el péptido unido (material diana unido) es igual a la concentración de la diana sin el péptido unido. Mientras menor sea la constante de disociación, más estrecha será la unión del péptido. Por ejemplo, un péptido con una constante de disociación nanomolar (nM) se une más estrechamente que un péptido con una constante de disociación micromolar (μ M). Ciertas modalidades de la invención tienen un valor de K_D de 10^{-5} o menos.

“ MB_{50} ” se refiere a la concentración del péptido de unión que genera una señal que es 50% de la señal máxima obtenida en un ensayo de unión a base de ELISA. Véase, por ejemplo, el Ejemplo 3 de la Publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. 2005/022683; aquí incorporado a título de referencia. El MB_{50} proporciona una indicación de la fuerza de la interacción o afinidad de unión de los componentes del complejo. Mientras menor sea el valor de MB_{50} , mayor será, es decir, “mejor” será la interacción del péptido con su sustrato correspondiente. Por ejemplo, un péptido con un MB_{50} nanomolar (nM) se une más más estrechamente que un péptido con un MB_{50} micromolar (μ M). Ciertas modalidades de la invención tienen un valor de MB_{50} de 10^{-5} M o menos.

En algunas modalidades, el componente peptídico que tiene afinidad hacia una superficie de la cavidad oral puede tener una afinidad de unión, medida mediante los valores de K_D o MB_{50} , inferior o igual a alrededor de 10^{-5} M, inferior o igual a alrededor de 10^{-6} M, inferior o igual a alrededor de 10^{-7} M, inferior o igual a

alrededor de 10^{-8} M, inferior o igual a alrededor de 10^{-9} M, o inferior o igual a alrededor de 10^{-10} M.

En algunas modalidades, los péptidos que se unen a la superficie de la cavidad oral y/o los dominios que se unen a la superficie de la cavidad oral pueden tener una afinidad de unión, medida mediante los valores de K_D o MB_{50} , inferior o igual a alrededor de 10^{-5} M, inferior o igual a alrededor de 10^{-6} M, inferior o igual a alrededor de 10^{-7} M, inferior o igual a alrededor de 10^{-8} M, inferior o igual a alrededor de 10^{-9} M, o inferior o igual a alrededor de 10^{-10} M.

Conforme se utiliza en la presente, el término “afinidad fuerte” se refiere a una afinidad de unión que tiene un valor de K_D o MB_{50} inferior o igual a alrededor de 10^{-5} M, preferentemente inferior o igual a alrededor de 10^{-6} M, más preferentemente inferior o igual a alrededor de 10^{-7} M, más preferentemente inferior o igual a alrededor de 10^{-8} M, inferior o igual a alrededor de 10^{-9} M, o más preferentemente inferior o igual a alrededor de 10^{-10} M.

Polvos Enzimáticos

En algunas modalidades, las composiciones de cuidado personal pueden utilizar un catalizador enzimático en la forma de un polvo enzimático estable. Los métodos para la elaboración y estabilización de formulaciones que incluyen un polvo enzimático se describen en la Publicación de las Solicitudes de Patente de los EE.UU. No. 2010-0086534 y 2010-0086535.

En una modalidad, la enzima puede estar presente en el polvo enzimático en una cantidad en un intervalo de alrededor de 5 por ciento en peso (% en peso) a alrededor de 75 % en peso en función del peso seco del polvo enzimático. Un intervalo preferente porcentaje en peso de la enzima en la mezcla de polvo enzimático/secada por aspersión se ubica alrededor de 10 % en peso a 50 % en peso, y un intervalo más preferente de porcentaje en peso de la enzima en la mezcla de polvo enzimático/secada por aspersión se ubica alrededor de 20 % en peso a 33 % en peso.

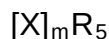
En una modalidad, el polvo enzimático puede además incluir un excipiente. En un aspecto, el excipiente se incluye en una cantidad en un intervalo de entre alrededor de 95 % en peso a alrededor de 25 % en peso en función del peso seco del polvo enzimático. Un intervalo % en peso preferente del excipiente en el polvo enzimático se ubica entre alrededor de 90 % en peso y 50 % en peso, y un intervalo % en peso más preferente del excipiente en el polvo enzimático se ubica entre alrededor de 80 % en peso y 67 % en peso.

En una modalidad, el excipiente utilizado para preparar un polvo enzimático puede ser un excipiente oligosacárido. En una modalidad, el excipiente oligosacárido tiene un peso molecular promedio numérico de al menos alrededor de 1250 y un peso molecular promedio ponderado de al menos alrededor de 9000. En algunas modalidades, el excipiente oligosacárido tiene un peso molecular promedio numérico de al menos alrededor de 1700 y un peso molecular promedio ponderado de al menos alrededor de 15000. Algunos oligosacáridos específicos pueden incluir, de modo no taxativo, maltodextrina, xilano, manano, fucoidano, galactomanano, quitosana, rafinosa, estaquiosa, pectina, insulina, levano, graminano, amilopectina, sacarosa, lactulosa, lactosa, maltosa, trehalosa, celobiosa, nigerotriosa, maltotriosa, melezitosa, maltotriosa, rafinosa, cestosa, y sus combinaciones. En una modalidad preferente, el excipiente oligosacárido es maltodextrina. Los excipientes a base de oligosacáridos también pueden incluir, de modo no taxativo, éteres de celulosa no iónicos solubles en agua, tales como hidroximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, y sus combinaciones. En incluso otra modalidad, el excipiente puede seleccionarse de modo no taxativo a partir de uno o más de los siguientes compuestos: trehalosa, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, glucosa, celobiosa, α -ciclodextrina, y carboximetilcelulosa.

Sustratos de Ésteres / Donantes de Acilo Adecuados

Los sustratos de ésteres de ácidos carboxílicos adecuados pueden incluir los ésteres que tienen la fórmula:

(a) uno o más ésteres que tienen la estructura



donde

X es un grupo éster de la fórmula $R_6C(O)O$;

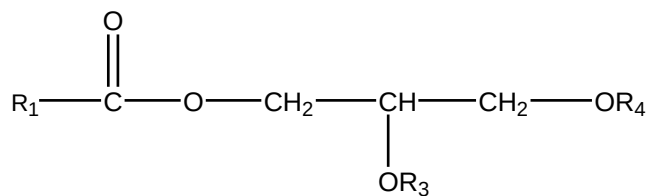
R_6 es un grupo hidrocarbilo C1 a C7 lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4, donde R_6 opcionalmente incluye uno o más enlaces éter cuando R_6 es C2 a C7;

R_5 es un grupo hidrocarbilo C1 a C6 lineal, ramificado, o cíclico o un grupo heteroaromático cíclico de 5 miembros o un grupo aromático o heteroaromático cíclico de seis miembros opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; donde cada átomo de carbono en R_5 individualmente incluye no más de un grupo hidroxilo o no más de un grupo éster o grupo ácido carboxílico, y donde R_5 opcionalmente incluye uno o más enlaces éter;

m es un número entero que oscila entre 1 y el número de átomos de carbono en R_5 ,

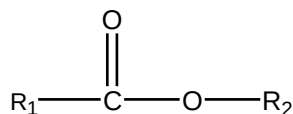
donde los uno o más ésteres tienen una solubilidad en agua de al menos 5 ppm a 25 °C; o

(b) uno o más glicéridos que tienen la estructura



donde R_1 es un alquilo C1 a C7 de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con un hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4 y R_3 y R_4 individualmente son H o $R_1C(O)$; o

(c) uno o más ésteres de la fórmula



donde R_1 es un alquilo C1 a C7 de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con un hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4 y R_2 es un alquilo C1 a C10 de cadena recta o ramificada, alqueno, alquino, arilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroarilo, $(CH_2CH_2O)_n$, o $(CH_2CH(CH_3)-O)_nH$ y n es 1 a 10; o

(d) uno o más monosacáridos acetilados, disacáridos acetilados, o polisacáridos acetilados; o

(e) cualquier combinación de (a) a (d).

Los sustratos adecuados también pueden incluir uno o más sacáridos acilados seleccionados del grupo que consiste en mono-, di-, y polisacáridos acetilados. En otra modalidad, los sacáridos acilados se seleccionan del grupo que consiste en xilano acetilado; fragmentos de xilano acetilado; xilosa acetilada (tal como tetraacetato de xilosa); glucosa acetilada (tal como α -D-pentaacetato de glucosa; β -D-pentaacetato de glucosa; 2,3,4,6-tetraacetato de 1-tio- β -D-glucosa); pentaacetato de β -D-galactosa; hexaacetato de sorbitol; octaacetato de sacarosa; 1,2,3,5-tetraacetato de β -D-ribofuranosa; 1,2,3,4-tetraacetato de β -D-ribofuranosa; tri-O-acetil-D-galactal; tri-O-acetil-D-glucal; tetraacetato de β -D-xilofuranosa, pentaacetato de β -D-glucopiranososa; 1,2,3,4-tetraacetato de β -D-glucopiranososa; 2,3,4,6-tetraacetato de β -D-glucopiranososa; 2-acetamido-2-desoxi-1,3,4,6-tetraacetil- β -D-glucopiranososa; 2-acetamido-2-desoxi-3,4,6-triacetil-1-cloruro- α -D-glucopiranososa; pentaacetato de β -D-manopiranososa, y celulosa acetilada. En una modalidad preferente, el sacárido acetilado se selecciona del grupo que consiste en 1,2,3,5-tetraacetato de β -D-ribofuranosa; tri-O-acetil-D-galactal; tri-O-acetil-D-glucal; octaacetato de sacarosa; y celulosa acetilada.

En otra modalidad, los sustratos adicionales adecuados pueden también incluir 5-acetoximetil-2-furaldehído; 3,4-diacetoxi-1-butenol; ácido 4-acetoxibenzoico; acetato de vainillina; acetato de éter metílico de propilenglicol; lactato de metilo; lactato de etilo; glicolato de metilo; glicolato de etilo; metoxiacetato de metilo;

metoxiacetato de etilo; 3-hidroxibutirato de metilo; 3-hidroxibutirato de etilo; y 2-acetil citrato de trietilo.

En otra modalidad, se seleccionan los sustratos adecuados del grupo que consiste en: monoacetina; diacetina; triacetina; monopropionina; dipropionina; tripropionina; monobutirina; dibutirina; tributirina; pentaacetato de glucosa; tetraacetato de xilosa; xilano acetilado; fragmentos de xilano acetilado; 1,2,3,5-tetraacetato de β -D-ribofuranosa; tri-O-acetil-D-galactal; tri-O-acetil-D-glucal; los monoésteres o diésteres de 1,2-etanodiol; 1,2-propanodiol; 1,3-propanodiol; 1,2-butanodiol; 1,3-butanodiol; 2,3-butanodiol; 1,4-butanodiol; 1,2-pentanodiol; 2,5-pentanodiol; 1,5-pentanodiol; 1,6-pentanodiol; 1,2-hexanodiol; 2,5-hexanodiol; 1,6-hexanodiol; y sus combinaciones. En otra modalidad, el sustrato es un poliol C1 a C6 que incluye uno o más grupos éster. En una modalidad preferente, uno o más de los grupos hidroxilo del poliol C1 a C6 se sustituyen con uno o más grupos acetoxi (tales como diacetato de 1,3-propanodiol; diacetato de 1,2-propanodiol; diacetato de 1,4-butanodiol; diacetato de 1,5-pentanodiol, etc.). En otra modalidad, el sustrato es diacetato de propilenglicol (PGDA), diacetato de etilenglicol (EGDA), o una combinación de ellos.

En otra modalidad, se seleccionan los sustratos adecuados del grupo que consiste en monoacetina, diacetina, triacetina, monopropionina, dipropionina, tripropionina, monobutirina, dibutirina, y tributirina. En incluso otro aspecto, el se selecciona el sustrato del grupo que consiste en diacetina y triacetina. En una modalidad más preferente, el sustrato adecuado incluye triacetina.

El éster de ácido carboxílico está presente a una concentración suficiente para producir la concentración deseada de ácido peroxicarboxílico luego de la perhidrólisis catalizada enzimáticamente. El éster de ácido carboxílico no tiene que ser totalmente soluble en la formulación de reacción, pero tiene una solubilidad suficiente para permitir la conversión del éster con el catalizador de perhidrolasa en el correspondiente ácido peroxicarboxílico. El éster de ácido

carboxílico está presente en la formulación de reacción a una concentración de 0,05 % en peso a 40 % en peso de la formulación de reacción, preferentemente a una concentración de 0,1 % en peso a 20 % en peso de la formulación de reacción, y más preferentemente a una concentración de 0,5 % en peso a 10 % en peso de la formulación de reacción.

La fuente de peroxígeno se proporciona en la forma de gránulos y puede incluir aductos de peróxido de hidrógeno (por ejemplo, un aducto de urea-peróxido de hidrógeno (peróxido de carbamida)) sales de perborato, sales de percarbonato y sales de peróxido. La concentración del compuesto de peroxígeno en la formulación de reacción puede oscilar entre 0,0033 % en peso y alrededor de 50 % en peso, preferentemente entre 0,033 % en peso y alrededor de 40 % en peso, más preferentemente entre 0,1 % en peso y alrededor de 30 % en peso.

Se ha documentado que muchos catalizadores de perhidrolasas (células completas, células completas permeables, y extractos de células completas parcialmente purificadas) poseen actividad catalasa (EC 1.11.1.6). Las catalasas catalizan la conversión de peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua. En un aspecto, el catalizador de perhidrólisis carece de actividad catalasa. En otro aspecto, se puede agregar un inhibidor de catalasas a la formulación de reacción. De ser necesario, una persona con experiencia en la técnica puede ajustar la concentración del inhibidor de catalasas. La concentración del inhibidor de catalasas típicamente oscila entre 0,1 mM y alrededor de 1 M; preferentemente entre alrededor de 1 mM y alrededor de 50 mM; más preferentemente entre alrededor de 1 mM y alrededor de 20 mM.

En otra modalidad, el catalizador enzimático carece de una actividad catalasa considerable o puede diseñarse para disminuir o erradicar la actividad catalasa. La actividad catalasa en una célula huésped puede regularse de forma descendente o erradicarse mediante la alteración de la expresión del o de los genes responsables de la actividad catalasa utilizando técnicas ampliamente

conocidas, lo que de modo no taxativo incluye la mutagénesis con transposones, la expresión antisentido de ARN, la mutagénesis dirigida, y la mutagénesis aleatoria.

La concentración de ácido peroxicarboxílico generada (por ejemplo, ácido peracético) por la perhidrólisis de al menos un éster de ácido carboxílico es de al menos alrededor de 0,1 ppm, preferentemente al menos 0,5 ppm, 1 ppm, 5 ppm, 10 ppm, 20 ppm, 100 ppm, 200 ppm, 300 ppm, 500 ppm, 700 ppm, 1000 ppm, 2000 ppm, 5000 ppm ó 10.000 ppm de perácido a los 10 minutos, preferentemente a los 5 minutos, de iniciar la reacción de perhidrólisis. Evidentemente, una persona con experiencia en la técnica puede ajustar los componentes de reacción para lograr la concentración de perácido deseada.

En un aspecto, el tiempo de reacción necesario para producir la concentración de perácido deseada no es superior a alrededor de dos horas, preferentemente no es superior a alrededor de 30 minutos, más preferentemente no es superior a alrededor de 10 minutos, y más preferentemente es de alrededor de 5 minutos o menos.

Método de Ensayo por HPLC para Determinar la Concentración de Ácido Peroxicarboxílico y Peróxido de Hidrógeno

Se puede utilizar una variedad de métodos analíticos para analizar los reactivos y productos, lo que de modo no taxativo incluye titulación, cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés), cromatografía de gases (GC, por sus siglas en inglés), espectrometría de masas (MS, por sus siglas en inglés), electroforesis capilar (CE, por sus siglas en inglés), el procedimiento analítico descrito por U. Pinkernell *et al.*, (*Anal. Chem.*, 69(17):3623-3627 (1997)), y el ensayo con 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolina)-6-sulfonato (ABTS) (U. Pinkernell *et al. Analyst*, 122: 567-571 (1997) y Dinu *et al. Adv. Funct. Mater.*, 20: 392-398 (2010)) que se describe en los presentes ejemplos.

En una modalidad, la invención proporciona un envase para un producto de cuidado oral que incluye múltiples cámaras y se diseña para mantener los ingredientes en cada cámara separados y no reactivos hasta el momento de utilizarlos. Por ejemplo, la presente invención proporciona un diseño de un envase estructural químicamente estable que permite una enzima que cataliza el producto de blanqueamiento dental alcance una cinética de estado pre-estable en milisegundos luego que los ingredientes se exponen entre sí y se combinan. El contenido del envase se dispensa a través de un medio de apertura, por ejemplo, a través de una boquilla con una tapa o tapón removible o que se torna funcional cuando una sección preferentemente ranurada del envase la rompe el consumidor, permitiendo dispensar limpia y convenientemente el producto a través de una boquilla conformada.

Cada cámara tiene la capacidad de almacenar, por ejemplo, 0,1 – 30 gramos de un ingrediente. El producto de cuidado oral es un producto de blanqueamiento dental que aporta una cantidad total del producto que sale de todas las cámaras, por ejemplo, entre 1,0 y 5,0 gramos, por ejemplo, 1-2 gramos, para lograr el beneficio previsto. La capacidad volumétrica de las cámaras se diseña para alojar ingredientes con una gravedad específica de, por ejemplo, 1,0 a 1,1 y preferentemente con una gravedad específica en el intervalo de 1,02 a 1,05.

En una modalidad, el envase se fabrica utilizando un proceso de termoformado de al menos dos películas flexibles con un espesor de 50 micrones a 500 micrones y preferentemente un espesor de 300 micrones. Las dos películas pueden ser opacas, traslúcidas o transparentes y pueden ser cualquier combinación cuando se ensamblan en el proceso de termoformado. Ambos materiales confieren características de barrera contra el vapor de agua, por ejemplo, con menos de 3% de pérdida de humedad durante un período de tiempo de tres años, por ejemplo, menos de 1% de pérdida de humedad durante el mismo período. Las películas

también proporcionan una barrera de sabor. La pérdida de sabor se puede determinar tanto por cromatografía de gases como por evaluación organoléptica.

Las películas son químicamente resistentes a los materiales allí contenidos. Por ejemplo, en una modalidad, son resistentes a una solución al 0,1 % a 10% de peróxido de hidrógeno en peso, por ejemplo, una solución hasta 0,3% de peróxido de hidrógeno en peso.

En una modalidad, uno de los dos materiales flexibles es un laminado polimérico y la capa interna del laminado se selecciona para unirse con el primer material flexible pero separarse cuando se aplica presión manualmente a la cámara con un sello frágil. La fuerza necesaria para romper el sello se aplica manualmente y puede variar entre 2 pulgadas-lbf y 5 pulgadas-lbf.

Luego de romper el sello frágil entre los compartimientos, los ingredientes en cada cámara se ponen en contacto estrecho entre sí. Se permite que el consumidor combine los ingredientes individuales durante un período de tiempo para superar la tasa cinética de estado pre-estable o la fase de rotura. El tiempo de la cinética de estado pre-estable o fase de rotura puede expresarse en milisegundos. Esto da tiempo suficiente para la formación y consumo de los intermedios enzima-sustrato hasta alcanzarse sus concentraciones de estado estable. Luego de lograrse el estado estable, el consumidor puede romper una sección preferentemente ranurada del envase de múltiples cámaras y dispensar la mezcla sobre un molde dental. El molde se aplica a los dientes durante un período de tiempo de 15 minutos a 45 minutos y tiene un beneficio blanqueador eficaz.

Las modalidades ilustrativas de la invención por consiguiente incluyen, por ejemplo, envases, composiciones de cuidado oral, y métodos de blanqueamiento dental, por ejemplo:

1. Envase 1, un envase que incluye un material deformable configurado para formar al menos dos cámaras selladas, que tiene una primera cámara, una

segunda cámara, y opcionalmente cámaras adicionales, donde las cámaras se separan entre sí con una o más barreras que son frágiles o rompibles,

donde

la primera cámara contiene una solución líquida de baja viscosidad que incluye una enzima que tiene actividad perhidrolítica, donde la enzima tiene un motivo distintivo de la familia 7 de carbohidrato esterasas (CE-7) que se alinea con una secuencia de referencia SEQ ID NO: 1, motivo distintivo éste que incluye:

- i) un motivo RGQ en las posiciones correspondientes a las posiciones 118-120 de la SEQ ID NO: 1;
- ii) a motivo GXSQG en las posiciones correspondientes a las posiciones 186-190 de la SEQ ID NO: 1; y
- iii) un motivo HE en las posiciones correspondientes a las posiciones 303-304 de la SEQ ID NO: 1; y

the segunda cámara incluye al menos un sustrato donante de acilo, said sustrato seleccionado del grupo que consiste en:

- i) ésteres que tienen la estructura



donde X = un grupo éster de la fórmula $R_6C(O)O$

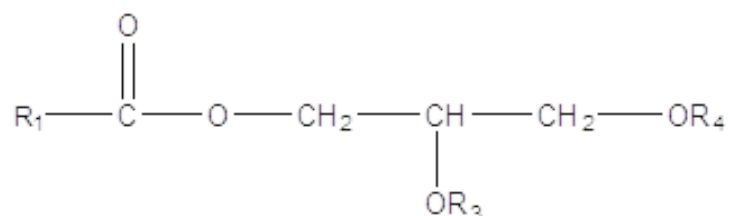
R_6 = grupo hidrocarbilo C1 a C7 lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo o grupos alcoxi C1 a C4, donde R_6 opcionalmente incluye uno o más enlaces éter for $R_6 = C2$ to C7;

R_5 = un grupo hidrocarbilo C1 a C6 lineal, ramificado, o cíclico o un grupo heteroaromático cíclico de 5 miembros o grupo aromático o heteroaromático cíclico de seis miembros opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo; donde cada átomo de carbono en R_5 individualmente incluye no más de un grupo hidroxilo o no más de un grupo éster o grupo ácido carboxílico; donde R_5 opcionalmente incluye uno o más enlaces éter;

M es un número entero que oscila entre 1 y el número de átomos de carbono en R_5 ; y

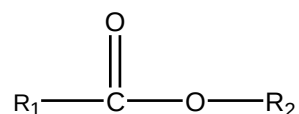
donde dichos ésteres have solubilidad en agua de al menos 5 ppm a 25 °C;

ii) glicéridos que tienen la estructura



donde R_1 = alquilo C1 a C7 de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con un hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4 y R_3 y R_4 individualmente son H o $R_1\text{C(O)}$;

iii) uno o más ésteres de la fórmula



donde R_1 es un alquilo C1 a C7 de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con un hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4 y R_2 es un alquilo C1 a C10 de cadena recta o ramificada, alquénilo, alquínilo, arilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroarilo, $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$, o $(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O})_n\text{H}$ y n es 1 a 10; y

iv) sacáridos acetilados seleccionados del grupo que consiste en monosacáridos acetilados, disacáridos acetilados, y polisacárido acetilado; y

donde el segundo o opcional additional cámara contiene a fuente de peróxido, such that cuando one o más barreras entre las cámaras breaks, por ejemplo, upon apretando la primera cámara, la solución líquida de baja viscosidad mixes con the fuente de peróxido y el sustrato donante de acilo, y la enzima que tiene actividad perhidrolítica catalyzes a reacción entre el peróxido publicado por la fuente de peróxido y el sustrato donante de acilo to forma un perácido; y

el envase has an opening means, por ejemplo, a scored región, cap o plug to allow opening de el envase, to provide an outlet through which la mezcla can be dispensed.

1.1. Envase 1 donde la enzima que tiene actividad perhidrolítica incluye una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

- a) SEQ ID NO: 1; y
- b) an secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80% identidad de la secuencia de aminoácidos to SEQ ID NO: 1.

Envase 1 o 1.1 donde la enzima que tiene actividad perhidrolítica además incluye a dominio de unión fused to the N- o C-terminus de la enzima, said dominio de unión having afinidad for an tejido oral o for la cinta blanqueadora dental.

1.2. cualquier de the foregoing packages donde el dominio de unión having afinidad for an tejido oral incluye una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ D NOs: 178-197.

1.3. Cualquiera de los paquetes precedentes, en donde la enzima que tiene actividad perhydrolytic tiene afinidad por un tejido oral y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del SEQ ID NO: 2 y una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80% identidad de secuencia aminoacídica con la SEQ ID NO: 2.

1.4. Cualquiera de los paquetes anteriores en el que el material deformable es de plástico o de aluminio.

1.5. Cualquiera de los paquetes anteriores en el que la viscosidad de la solución líquida bajo tiene una viscosidad suficientemente baja para asegurar una mezcla eficiente con el contenido de la segunda cámara, por ejemplo, por debajo de 5.000 cps, por ejemplo, por debajo de 500 cps.

1,6. Cualquiera de los paquetes anteriores en el que la viscosidad de la solución líquida bajo comprende un tampón.

1,7. Cualquiera de los paquetes anteriores en el que el sustrato donador de acilo

se selecciona entre (i) uno o más C2-18, por ejemplo, ácidos carboxílicos C2-6 ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético), incluyendo inferior lineales o ramificados, ácidos carboxílicos de alquilo, opcionalmente sustituido con hidroxilo y / o alcoxi C1-4, (ii) uno o más ésteres hidrolizables y aceptables de los mismos (por ejemplo, mono-, di-, y tri-glicéridos y sacáridos acilados) y (iii) mezclas de los mismos.

1,8. Cualquiera de los paquetes anteriores en el que el sustrato donador de acilo se selecciona de 1,2,3-triacetoxipropano (a veces denominado en este documento como triacetina o triacetato de glicerina) y sacáridos acilados, por ejemplo, sacáridos acetilado.

1,9. Cualquiera de los paquetes anteriores que comprenden un sustrato donador de acilo que comprende un compuesto éster que tiene una solubilidad en agua de al menos 5 ppm a 25 ° C.

1,10. Cualquiera de los paquetes precedentes, en donde la fuente de peróxido se selecciona de peróxidos sólidos y los donantes de peróxido de sólidos y mezclas de los mismos, por ejemplo, seleccionado de sales o complejos de peróxido (por ejemplo, tal como peroxyphosphate, peroxycarbonato, perborato, peroxyasilicate, o sales de persulfato, por ejemplo calcio peroxyphosphate, perborato de sodio, peróxido de carbonato de sodio, peroxyphosphate sodio y persulfato de potasio); hipocloritos; peróxido de urea; hidrógeno complejos de polímero peróxido tal como peróxido de hidrógeno polivinilpirrolidona complejos de polímero; por ejemplo, peróxidos de metales zinc y peróxido de calcio, por ejemplo un peróxido sólido seleccionado entre el peróxido de urea, polivinilpirrolidona-complejos de peróxido de hidrógeno, percarbonato de sodio, perborato sódico, y peróxidos de metales, por ejemplo, zinc y peróxido de calcio.

1,11. El paquete precedentes, en donde la fuente de peróxido es peróxido de urea.

1,12. El paquete precedentes, en donde la fuente de peróxido comprende un

peróxido de hidrógeno-polivinilpirrolidona complejo.

1,13. Cualquiera de los paquetes precedentes, en donde los ingredientes de las cámaras están presentes en cantidades suficientes para proporcionar, tras la mezcla, un agente de blanqueo en una cantidad y concentración eficaz para blanquear los dientes.

1,14. Cualquiera de los paquetes anteriores en el que la segunda cámara contiene un agente gelificante en forma de polvo.

1,15. El paquete anterior en el que el agente gelificante se selecciona de entre los gelificantes de carbómero (por ejemplo, Carbopol 971P), gomas de polisacáridos, tales como goma de xantano, almidones alimentarios modificados, gelatina animal o a base de pescado, y sílices.

1,16. El paquete anterior en el que el agente gelificante es un gelificante carbómero.

1,17. Cualquiera de los paquetes anteriores en el que la segunda cámara contiene un agente gelificante en forma de polvo en una cantidad relativa para proporcionar una viscosidad de 100.000 a 150.000 cps, por ejemplo, alrededor de 125.000 cps, tras la mezcla con el contenido de la primera cámara, por ejemplo, en el que el agente gelificante está presente en cantidades de 5% a 50% en peso de la mezcla final de los contenidos de las cámaras primera y segunda.

1,18. Cualquiera de los paquetes precedentes, en donde la primera cámara contiene una solución acuosa de baja viscosidad que comprende una enzima que tiene actividad perhydrolytic y un tampón, y la segunda cámara contiene un agente gelificante, una fuente de peróxido, y un compuesto que contiene acetil-, todos en forma de polvo, tales que cuando la barrera frangible se rompe y los contenidos de las dos cámaras se dejó mezclar, el peróxido y el compuesto que contiene acetil reaccionar puede, siendo la reacción catalizada por la actividad de la proteína que tiene perhydrolase, para formar ácido peracético, en un gel formado por extruible el líquido y el agente gelificante, que entonces gel extruible

puede ser extruido y aplica a los dientes, por ejemplo, usando una bandeja o tira, durante un tiempo suficiente, por ejemplo, 10-30 minutos, para permitir que los dientes de blanquear.

1,19. Cualquiera de los paquetes anteriores, que comprende además un dispositivo aplicador tal como una bandeja dental o tira para aplicar una mezcla de los contenidos de las cámaras primera y segunda a los dientes.

1,20. El paquete en el que antecede, cuando la mezcla se dispensa, la apertura de la segunda cámara está conectada directamente a una bandeja para que la mezcla se extruye en la bandeja.

2. Composición 2, que es una composición de múltiples partes para el cuidado oral que comprende una primera parte que está físicamente separada de la segunda parte durante el almacenamiento y se combinan con la segunda parte justo antes del uso, por ejemplo, dentro de 10 minutos de uso, en el que la primera parte comprende una enzima que tiene actividad perhydrolytic como se describe para cualquiera de los paquetes anteriores, y la segunda parte comprende una fuente de peróxido y un donante de carboxi seleccionado de ácidos carboxílicos y compuestos de acilo, en el que la fuente de peróxido y el donante reaccionan carboxi en la presencia de la perhydrolase para formar una perácido, por ejemplo, una fuente de peróxido y un donante de carboxi como se describe para cualquiera de los paquetes anteriores, por ejemplo,

2,1. La composición anterior en el que el donante de carboxi se selecciona de C₂₋₁₈ ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético), y ésteres hidrolizables y aceptables de los mismos (por ejemplo, mono-, di-, y tri-glicéridos) y mezclas de los mismos

2,2. La composición anterior en el que el donante es 1,2,3-carboxi triacetoxyp propane (a veces denominado en este documento como triacetina o triacetato de glicerina).

2,3. Cualquiera de las composiciones anteriores en el que la fuente de peróxido

es un peróxido sólido seleccionado entre el peróxido de urea, polivinilpirrolidona-complejos de peróxido de hidrógeno, percarbonato de sodio, perborato sódico, y peróxidos de metales, por ejemplo, zinc y peróxido de calcio.

2,4. Cualquiera de las composiciones anteriores en el que la fuente de peróxido es peróxido de urea.

2,5. Cualquiera de las composiciones anteriores en el que la fuente de peróxido comprende un peróxido de hidrógeno-polivinilpirrolidona complejo.

2,6. Cualquiera de las composiciones anteriores, cuando se envasa en un paquete como se ha descrito, por ejemplo, Paquete 1 y ss.

2. Un método (Método 3) de blanqueamiento dental comprising activating a dos parte cuidado oral composición de acuerdo con la descripción que antecede, by combining the dos parts, y applying una cantidad eficaz de la mezcla thus obtained to los dientes, por ejemplo, usando un aplicador, por ejemplo, a molde dental o una cinta, for a tiempo suficiente, por ejemplo, al menos 10 minutos, por ejemplo, 10-30 minutos, para blanquear los dientes.

Los ácidos peroxicarboxílicos ("perácidos") se conocen como agentes antimicrobianos eficaces y blanqueo. La patente de EE.UU. 5.302.375 a Viscio, D., describe composiciones orales para el blanqueamiento de ácido peracético que comprende disolver en un vehículo, en el que el ácido peracético se genera dentro del vehículo in situ mediante la combinación de agua, ácido acetilsalicílico, y una soluble en agua percarbonato de metal alcalino. La patente de EE.UU. 5.279.816 a Church et al. describe el uso de una composición que comprende ácido peracético para blanquear los dientes manchados o decolorados. Las patentes de EE.UU. 6.221.341 y 7.189.385 a Montgomery, R., revelar peroxi ácidos de blanqueamiento de dientes composiciones adecuadas para uso en un método para blanquear los dientes. Más específicamente, una composición de ácido peracético puede ser producido mediante la combinación de un precursor

de peróxido de hidrógeno, un éster de ácido acético de glicerina, y agua para generar, a través de perhidrólisis química, el ácido peracético.

Enzymatic perhidrólisis is not described in these references. Publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. No. 2009-0311198 to Concar *et al.* discloses an oral composición comprising a *M. smegmatis* enzima que tiene actividad perhidrolítica to bleach dientes.

Muchos hidrolasas y esterasas, por ejemplo, lipasas, hidrolasas serina esterasas y carbohidratos, catalizar perhidrólisis, la formación reversible de perácidos de ácidos carboxílicos y peróxido de hidrógeno. Perhydrolases, esterasas, lipasas y generalmente contienen una tríada catalítica que consiste en una serina (Ser), un glutamato (Glu) o aspartato (Asp), y una histidina (His). Muchos perhydrolases (por ejemplo, libres de metales haloperoxidasas) contienen una tríada catalítica Ser-His-Asp y catalizar la formación reversible de perácido a partir de peróxido de hidrógeno y ácidos carboxílicos. Sin estar limitado por la teoría, se cree que perhidrólisis tiene lugar con un mecanismo de esterasas como en el que un ácido carboxílico reacciona con la serina del sitio activo para formar una acil enzima intermedio, que luego reacciona con peróxido de hidrógeno para formar un perácido.

perhydrolases numerosos han sido descritos en la técnica. La inclusión de proteasas específicas de variantes de subtilisina Carlsberg tienen actividad perhydrolytic en un producto para el cuidado del cuerpo se describe en la patente de EE.UU. 7.510.859 a Wieland *et al.* Enzimas Perhydrolytic más allá de las proteasas variantes específicas no se describen ni existen ejemplos de trabajo que demuestran la producción enzimática de perácido como un agente de atención beneficio personal. Solicitud de patente EE.UU. Nos. 2008-0176783 A1; 2008-0176299 A1; A1 2009-0.005.590, y 2010-0041752 A1 a DiCosimo *et al.* revelar enzimas estructuralmente clasificadas como miembros de la CE-7 familia de esterasas de hidratos de carbono (es decir, la cefalosporina C desacetilasas

[CAHS] y acetil xilano esterasas [ejes]) que se caracteriza por una actividad perhydrolytic significativo para la conversión de éster de ácido carboxílico sustratos (en presencia de una fuente adecuada de peroxígeno, tal como peróxido de hidrógeno) en los ácidos peroxicarboxílicos en concentraciones suficientes para su uso como un desinfectante y / o un agente de blanqueo. Algunos miembros de la CE-7 familia de esterasas de carbohidratos han sido demostrado que tiene actividad perhydrolytic suficiente para producir 4000 a 5000 ppm de ácido peracético a partir de ésteres de acetilo de alcoholes, dioles y glicerol en 1 minuto y hasta 9000 ppm entre 5 minutos y 30 minutos una vez que los componentes de reacción se mezclaron (DiCosimo et al., EE.UU. 2009 hasta 0.005.590 A1). La patente de EE.UU. N ° 2010-0087529 publicación de solicitud de A1 describe variantes CE-7 enzimas que tienen actividad mejorada perhydrolytic.

En una realización, la invención utiliza un perhydrolase que contiene el dominio catalítico de un miembro de la familia de carbohidrato esterasa 7 que tiene actividad perhydrolytic ("CE-7 perhydrolase"). Aunque las CE-7 perhydrolases tienen actividad perhydrolytic excepcional, su uso en productos cosméticos para el cuidado personal no ha sido divulgada antes de la aplicación provisional antes mencionada.

Los donantes de acilo en la presente invención se seleccionan entre (i) uno o más C2-18 ésteres de ácidos carboxílicos, por ejemplo, C2-6 ésteres de ácidos carboxílicos, incluidos inferior lineales o ramificados, ácidos carboxílicos de alquilo, opcionalmente sustituidos con hidroxilo y / o C1 alcoxi -4 y (ii) mezclas de los mismos. Por ejemplo, los donantes de acilo incluyen 1,2,3-triacetoxipropano (a veces denominado en este documento como triacetina o triacetato de glicerina) y sacáridos acilados, por ejemplo, sacáridos acetilado. En una realización particular, ésteres de este uso puede ser, por ejemplo, ésteres que tienen solubilidad en agua de al menos 5 ppm a 25 ° C.

Los donadores de acilo u otros materiales pueden estar opcionalmente encapsulados. Hay una variedad de opciones de encapsulación bien conocidos en la técnica, tanto naturales como sintéticos. Los almidones modificados y goma arábica son particularmente adecuados ya que son de grado alimenticio, relativamente barato, rápido para disolver, y puede adsorber niveles bastante altos de aceites líquidos. Cualquier impacto sobre la viscosidad final necesita ser considerado.

Como se señaló anteriormente, la invención puede comprender agentes gelificantes, por ejemplo los gelificantes de carbómero (por ejemplo, Carbopol 971P), gomas de polisacáridos, tales como goma de xantano, almidones alimentarios modificados, gelatina animal o a base de pescado, y sílices. Formulaciones de adhesivo de gel para el uso con agentes de blanqueamiento de dientes son conocidas en la técnica, por ejemplo como se describe en las patentes de EE.UU. 7.862.801; 5.746.598; 6.730.316; 7.128.899. El gelificante es útil para espesar soluciones de blanqueamiento a un punto en que no se quedará sin una bandeja dental o de los dientes a áreas de tejido blando. Esto permite que el agente de blanqueo para permanecer en contacto con los dientes durante períodos prolongados de tiempo y protege a los tejidos blandos. El uso de una bandeja dental y un blanqueador viscoso permite un blanqueador de baja concentración para blanquear eficazmente dientes de una persona durante un período de 1-2 semanas de tiempo con el mínimo riesgo para el paciente. Gelificantes para este uso deben ser seleccionadas y ajustadas para proporcionar una viscosidad después de la aplicación de 100.000 a 150.000 cps, por ejemplo, aproximadamente 125.000 cps,

En una realización particular, el paquete o la composición de varias partes como se ha descrito anteriormente comprende un agente gelificante carbómero, por ejemplo un ácido poliacrílico modificado polímero hidrófilo tal como CARBOPOL[®] fabricado por Lubrizol. Los carbómeros son capaces de formar geles viscosos a

concentraciones superiores a tan poco como 5% en peso. Todos los ingredientes para su uso en las formulaciones descritas en este documento debe ser aceptable por vía oral. Por "aceptable por vía oral", como el término se usa en este documento se entiende un ingrediente que está presente en la formulación como se describe en una cantidad y forma que no hace que la formulación seguro para su uso en la cavidad oral.

En algunas realizaciones, la enzima que tiene actividad perhydrolytic comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de: a) SEQ ID NO: 1, y b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80% identidad de secuencia aminoacídica con la SEQ ID NO: 1.

En algunas realizaciones, la enzima que tiene actividad perhydrolytic comprende además un dominio de unión fusionada al extremo N-o C-terminal de la enzima, dicho dominio de unión que tiene afinidad por un tejido oral.

En algunas realizaciones, la enzima que tiene actividad perhydrolytic tiene afinidad por un tejido oral y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de: a) SEQ ID NO: 2, y b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80% secuencia de aminoácidos identidad con la SEQ ID NO: 2.

En algunas realizaciones, la enzima inmovilizada se adsorbe en el material insoluble, atrapado en perlas insolubles, unido covalentemente al material insoluble a través de una reacción química, unido por dominio de unión del péptido que tiene afinidad por el material insoluble, o atrapado en una matriz insoluble.

Algunas realizaciones proporcionan un método de blanqueamiento de los dientes o el tratamiento de gingivitis, la placa dental o halitosis, que comprende la preparación de un líquido que comprende agente de blanqueamiento de acuerdo con el método de la reivindicación anterior, y administrar el líquido a la cavidad oral, por ejemplo, por enjuagarse la boca con el líquido durante un período de 15 segundos a un minuto y después expectora el líquido.

En algunas realizaciones, el producto suministra un agente de blanqueo en un enjuague bucal, en el que el agente blanqueador es un perácido producido por la reacción catalizada por enzima de peróxido de hidrógeno y triacetina. En algunas realizaciones, dos composiciones - un peróxido que comprende hidrógeno y el otro que comprende triacetina - se mantienen en la botella de enjuague bucal (primer compartimento). Algunas realizaciones comprenden - en la parte superior de la botella - un segundo compartimento que está conectado, por ejemplo, usando la inserción o articulaciones de tipo rosca. En algunas realizaciones, el segundo compartimento es, por ejemplo, flujo a través de un cartucho que contiene una enzima que tiene actividad perhydrolytic inmovilizado en las superficies de los materiales transportados, tales como hidroxiapatita o partículas de celulosa. En algunas realizaciones, el segundo compartimento sirve como el componente de activación de la boca de lavado. En algunas realizaciones, el peróxido de hidrógeno y triacetina se separan de la enzima que tiene actividad perhydrolytic. En algunas realizaciones, durante el uso, la mezcla fluye a través del cartucho y entra en contacto con la enzima que tiene actividad perhydrolytic en las superficies, y la reacción es catalizada para producir un perácido rápidamente. En algunas realizaciones, - después de su uso - la mezcla se separa de nuevo de la enzima. Como se usa en todo, los intervalos se usa como abreviatura para describir todos y cada valor que está dentro de la gama. Cualquier valor dentro del intervalo puede ser seleccionado como el terminal de la gama. Además, todas las referencias citadas en la presente memoria se incorporan por referencia en su totalidad. En el caso de un conflicto en una definición en la presente descripción y que de una referencia citada, los controles presente descripción. A menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes y las cantidades expresadas en este documento y en otras partes de la especificación debe

entenderse que se refieren a porcentajes en peso. Las cantidades dadas se basan en el peso del material activo.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

En un empaque de dos cámaras, se almacenaron separadamente 1.0 mL de buffer de fosfato pH 7, contentivos de 0.04 mg de enzima perhidrolasa de un polvo de múltiples componentes. El polvo de múltiples componentes está ilustrado en las Tablas IA, IB, y IC, e incluye la triacetina encapsulada & saborizante, peróxido de urea granular, y un agente gelificante carbómero. La relación de los polvos bien mezclados, IA: IB: IC, en este ejemplo es de 92.3:1.7:6. Las dos cámaras estaban separadas con una barrera sellada por calor impermeable al agua, que es menos fuerte que los sellos exteriores alrededor del empaque (véase por ejemplo la Figura 1). Para ser utilizado, el consumidor presiona en la cámara de buffer/enzima, lo que rompe el frágil sello interno y presiona la buffer/enzima en la cámara de polvo. Los polvos se mezclaron rápidamente con el líquido, disolviendo la fuente de peróxido, el almidón con la triacetina adsorbida & el saborizante, y, más lentamente, el agente gelificante hidratante. Transcurridos varios segundos de mezclar estos componentes, se formó el gel efectivamente, y estaba listo para ser aplicado a un molde. Se aplicaron aproximadamente 0.5 gramos del gel recién formado tanto al dispositivo de liberación superior como al inferior, lo que tuvo un rendimiento de una dosis de 4.3 mg de peróxido de urea (equivalente a 1.5 mg de peróxido de hidrógeno), 10 mg de triacetina, y 0.01 mg de enzima hidrolasa.

Al abrir la abertura del empaque, por medio de una abertura pre-ranurada (véase la Figura 1), el usuario puede aplicar molde, y luego wear el molde durante 20-30 minutos. Alternativamente, el gel pudo ser aplicado a una cinta flexible tal como un polietileno flexible no poroso o una película lentamente soluble.

TABLA 1A – Triacetina encapsulada

Ingrediente	Peso %
Almidón (CAPSUL®, National Starch)	94.6
Triacetina	4.3
Saborizante	1.1
Total	100

TABLA 1B – Peróxido

Ingrediente	Peso %
Gránulos de peróxido de urea, 5-10 micrones	100

TABLA 1C – Sólido Agente gelificante

Ingrediente	Peso %
Agente gelificante carbómero (CARBOPOL® 971P, Lubrizol)	100

Ejemplo 2

Se inmovilizó una enzima perhidrolítica ilustrativa sobre una matriz de sólido permeable. La matriz fue cargada en una inyectora y se presionó una solución que incluía peróxido de hidrógeno y triacetina a través de la matriz para generar y dispensar ácido peracético (PAA).

Se preparó el prototipo de la matriz enzimática como se indica a continuación: Se incubó 0.1 g de polvo de hidroxiapatita con 1500 microlitros de enzima 5micromolar que tenía una región perhidrolítica y un dominio de enlace de hidroxiapatita, en 10 mM de buffer de fosfato pH 7.2 durante 1 hora, a 37°C. El polvo fue posteriormente lavado 3x con 1 ml de buffer de fosfato 10 mM, descendiendo, moviendo con la pipeta el líquido, suspendiéndolo nuevamente en buffer, y repitiendo en cada oportunidad. El polvo fue entonces nuevamente suspendido en 500 microlitros de buffer de fosfato 10 mM y cargado en una

inyectora de 3 ml con una punta de filtro de una inyectora de 25 ml (membrana de 5 micrones), y se dispensó el exceso de líquido a través del filtro. Se cargaron 500 microlitros de buffer de reacción que incluían 100 mM de buffer de fosfato, 100 mM de triacetan, y 100 mM de peróxido de hidrógeno en la inyectora, dispensados a través del filtro, y recolectados. Se recolectaron 90 microlitros del producto y entonces la reacción se detuvo con 40 microlitros de H_3PO_4 1.3 M. La mezcla resultante fue posteriormente diluida 1:10 en buffer de fosfato y añadida al reactivo de detección, incubado por 10 minutos y leído a A_{405} nm. Se midió la proporción de PAA generada. Entonces, se repitió el procedimiento sin enzima, como un control.

Se generaron aproximadamente 900 ppm de PAA por este método, comparado con 32 ppm sin la enzima perhidrolasa. Los reactivos se pusieron en contacto con la enzima inmovilizada al menos por 60 segundos:

Tabla 2A

Muestra	PAA (ppm)	Desviación Standard
Enzima	903.818	122.922
Sin Enzima	32.438	2.414

El experimento se repitió tres veces con enzima y tres veces sin la enzima; permitiendo un contacto de no más de 15 segundos con la enzima. Se produjo PAA consistentemente a niveles de ca. 300-350 ppm con enzima y aproximadamente 65 ppm sin enzima. Los resultados están descritos a continuación en la Tabla 2B.

Tabla 2B

Muestra	PAA (ppm)	Desviación Standard
Enzima 1	363.380	74.462
Enzima 2	356.309	43.188
Enzima 3	308.960	55.096
Sin Enzima 1	66.066	2.663

Sin Enzima 2	63.299	0.533
Sin Enzima 3	65.759	0.533

Se obtuvieron resultados similares utilizando una inyectora más grande (10 ml):

Muestra	PAA (ppm)	Desviación Standard
Enzima	333.864	65.987
Sin Enzima	62.223	1.399

La reacción en la presencia de la enzima inmovilizada es reproducible en consecuencia, rápidamente y eficientemente, para proporcionar niveles de PAA que muchas veces son los niveles que se necesitan para eliminar una bacteria, y serían suficientes para blanquear los dientes.

REIVINDICACIONES:

1. Un empaque que incluye un material deformable configurado para formar al menos dos cámaras selladas, empaque éste que incluye:
 - una primera cámara;
 - una segunda cámara; y
 - opcionalmente cámaras adicionales,
 donde las cámaras están separadas por una o más barreras que son frágiles o desgarrables,

 donde la primera cámara contiene una solución líquida de baja viscosidad que incluye una enzima que tiene actividad perhidrolítica, enzima ésta que tiene un motivo distintivo de la familia de carbohidrato esterasas 7 (CE-7) que se alinea con una secuencia de referencia SEQ ID NO: 1, motivo distintivo éste que incluye:
 - i) un motivo RGQ en las posiciones correspondientes a las posiciones 118-120 de la SEQ ID NO: 1;
 - ii) un motivo GX SQG en las posiciones correspondientes a las posiciones 186-190 de la SEQ ID NO: 1; y
 - iii) un motivo HE en las posiciones correspondientes a las posiciones 303-304 de la SEQ ID NO: 1; y
 la segunda cámara incluye al menos un donante de sustrato de acilo, siendo dicho sustrato seleccionado a partir del grupo conformado por:
 - i) ésteres que tienen la estructura

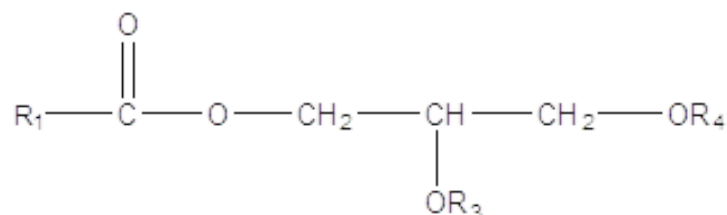
$$[X]_m R_5$$
 donde X = un grupo éster de la fórmula $R_6C(O)O$
 R_6 = mitad hidrocarbilo C1 a C7, ramificada o cíclica, lineal, opcionalmente sustituida con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4s, donde R_6 opcionalmente incluye uno o más enlaces éter para $R_6 = C2$ a C7;

R_5 = una mitad hidrocarbilo C1 a C6 ramificada o cíclica, lineal, o una mitad heteroaromática cíclica de cinco miembros o una mitad heteroaromática o aromática cíclica de seis miembros opcionalmente sustituida con un grupo hidroxilo; donde cada átomo de carbono en R_5 incluye individualmente no más de un grupo hidroxilo o no más de un grupo éster o grupo ácido carboxílico; donde R_5 opcionalmente incluye uno o más enlaces éter;

M es un número entero que oscila entre 1 y el número de átomos de carbono en R_5 ; y

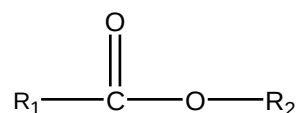
donde dichos ésteres tienen una solubilidad en agua de al menos 5 ppm, a una temperatura de 25 °C;

ii) glicéridos que tienen la estructura



donde R_1 = alquilo C1 a C7 de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxi C1 a C4 y R_3 y R_4 son individualmente H o $R_1\text{C}(\text{O})$;

iii) uno o más ésteres de la fórmula



donde R_1 es un alquilo C1 a C7 de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxi C1 a C4 y R_2 es un alquilo C1 a C10 de cadena recta o ramificada, alqueno, alquino, arilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroarilo, $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$, o $(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O})_n\text{H}$ y n es 1 a 10; y

iv) sacáridos acetilados seleccionados a partir del grupo conformado por monosacáridos acetilados, disacáridos acetilados, y polisacáridos acetilados; y

donde la segunda cámara o cámara adicional opcional contiene una fuente de peróxido,

de forma tal que cuando una o más barreras entre las cámaras se rompen luego de comprimir la primera cámara, la solución líquida de baja viscosidad se mezcla con la fuente de peróxido y el donante de sustrato de acilo, y la enzima que tiene actividad perhidrolítica cataliza una reacción entre el peróxido liberado por la fuente de peróxido y el donante de sustrato de acilo para formar un perácido; y

el empaque tiene medios de abertura, por ejemplo una región ranurada, capa o tapón para permitir la abertura del empaque, para proporcionar una salida a través de la cual se puede dispensar la mezcla .

2. El empaque de la reivindicación 1, donde la enzima que tiene actividad perhidrolítica incluye una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir de:
 - a) SEQ ID NO: 1; y
 - b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80% de identidad de las secuencias de aminoácidos con la SEQ ID NO: 1.
3. El empaque de la reivindicación 1 ó 2, donde la enzima que tiene actividad perhidrolítica incluye adicionalmente un dominio de enlace fusionado al extremo C o N de la enzima, dominio de enlace éste que tiene afinidad por un tejido oral.
4. Cualquiera de los empaques que anteceden donde el dominio de enlace que tiene afinidad por un tejido oral incluye una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo conformado por las SEQ ID NOs: 178-197.

5. Cualquiera de los empaques que anteceden donde la enzima que tiene actividad perhidrolítica tiene afinidad por un tejido oral e incluye una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir de la SEQ ID NO: 2, y una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80% de identidad de las secuencias de aminoácidos con la SEQ ID NO: 2.
6. El empaque de cualquiera de las reivindicaciones que anteceden donde el material en la segunda cámara se encuentra en la forma de un polvo.
7. El empaque de cualquiera de las reivindicaciones que anteceden donde la fuente de peróxido es una fuente de peróxido sólido seleccionada a partir de peróxido de urea, complejos de polivinilpirrolidona-peróxido de hidrógeno, percarbonato de sodio, perborato de sodio, y peróxidos metálicos por ejemplo peróxido de zinc y peróxido de calcio.
8. El empaque de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden donde la segunda cámara contiene un agente gelificante, de forma tal que luego de mezclarlo y formar el perácido, se forma un gel extrudable por medio del líquido y el agente gelificante, que incluye el perácido, gel extrudable éste que puede ser extrudado posteriormente y aplicado a una superficie dental, durante un tiempo suficiente para blanquear un diente.
9. El empaque de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, donde el agente gelificante se encuentra en la forma de polvo.
10. El empaque de acuerdo con la reivindicación 9, donde el agente gelificante es seleccionado a partir de un agente gelificante carbómero, una goma de polisacárido, un almidón alimenticio modificado, una gelatina de origen animal o de pescado, un sílice; y una combinación de dos o más de los mismos.
11. Un empaque de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden donde

- a. la solución acuosa de baja viscosidad incluye adicionalmente un buffer, y
- b. la segunda cámara contiene un agente gelificante, una fuente de peróxido, y un compuesto que contiene acetilo, todos en forma de polvo,

de forma tal que cuando la barrera frágil es comprometida y los contenidos de las dos cámaras se pueden mezclar, el peróxido y el compuesto que contiene acetilo reaccionan en la presencia de la enzima que tiene actividad perhidrolítica para formar ácido peracético, en un gel extrudable formado por medio del líquido y el agente gelificante.

12. Una composición de múltiples partes para el cuidado oral que incluye una primera parte que está físicamente separada de una segunda parte durante el almacenamiento y combinada con una segunda parte inmediatamente previo a su uso, donde la primera parte incluye una enzima que tiene actividad perhidrolítica, enzima ésta que tiene un motivo distintivo de la familia de carbohidrato esterasas 7 (CE-7) que se alinea con una secuencia de referencia SEQ ID NO: 1, motivo distintivo éste que incluye:

- i) un motivo RGQ en las posiciones correspondientes a las posiciones 118-120 de la SEQ ID NO: 1;
- ii) un motivo GXSQG en las posiciones correspondientes a las posiciones 186-190 de la SEQ ID NO: 1; y
- iii) un motivo HE en las posiciones correspondientes a las posiciones 303-304 de la SEQ ID NO: 1; y

la segunda parte incluye una fuente de peróxido y al menos un donante de sustrato de acilo, siendo dicho sustrato seleccionado a partir del grupo conformado por:

- i) ésteres que tienen la estructura



donde X = un grupo éster de la fórmula $R_6C(O)O$

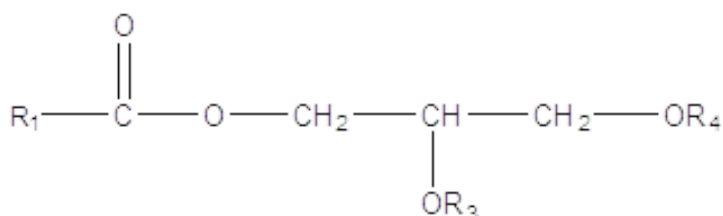
R_6 = mitad hidrocarbilo C1 a C7, ramificada o cíclica, lineal, opcionalmente sustituida con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4s, donde R_6 opcionalmente incluye uno o más enlaces éter para R_6 = C2 a C7;

R_5 = una mitad hidrocarbilo C1 a C6 ramificada o cíclica, lineal, o una mitad heteroaromática cíclica de cinco miembros o una mitad heteroaromática o aromática cíclica de seis miembros opcionalmente sustituida con un grupo hidroxilo; donde cada átomo de carbono en R_5 incluye individualmente no más de un grupo hidroxilo o no más de un grupo éster o grupo ácido carboxílico; donde R_5 opcionalmente incluye uno o más enlaces éter;

M es un número entero que oscila entre 1 y el número de átomos de carbono en R_5 ; y

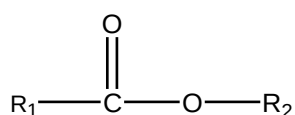
donde dichos ésteres tienen una solubilidad en agua de al menos 5 ppm, a una temperatura de 25 °C;

ii) glicéridos que tienen la estructura



donde R_1 = alquilo C1 a C7 de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxi C1 a C4 y R_3 y R_4 son individualmente H o $R_1C(O)$;

iii) uno o más ésteres de la fórmula



donde R_1 es un alquilo C1 a C7 de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxi C1 a C4 y R_2 es un alquilo C1 a C10 de cadena recta o ramificada, alqueno, alquino, arilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroarilo, $(CH_2CH_2O)_n$, o $(CH_2CH(CH_3)-O)_nH$ y n es 1 a 10; y

iv) sacáridos acetilados seleccionados a partir del grupo conformado por monosacáridos acetilados, disacáridos acetilados, y polisacáridos acetilados; y

donde la fuente de peróxido y al menos un donante de sustrato de acilo reaccionan en la presencia de la enzima que tiene actividad perhidrolítica para formar un perácido.

13. La composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 12, donde la fuente de peróxido es una fuente de peróxido sólido seleccionado a partir de peróxido de urea, complejos de polivinilpirrolidona-peróxido de hidrógeno, percarbonato de sodio, perborato de sodio, y peróxidos metálicos.
14. La composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 12 ó reivindicación 13, donde la fuente de peróxido es peróxido de urea.
15. Un método para blanquear los dientes que incluye
 - a. activar un empaque de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición de múltiples partes para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 12, combinando los materiales en las diferentes cámaras o partes respectivamente; y
 - b. la aplicación de una cantidad efectiva de la mezcla obtenida en consecuencia a los dientes durante un tiempo suficiente para blanquear los dientes.

RESUMEN

En el presente documento se describen empaques para el almacenar y dispensar formulaciones de múltiples partes para el blanqueamiento de los dientes que incluyen un material deformable configurado para formar dos o más cámaras selladas, por ejemplo, donde la primera cámara contiene una solución líquida de baja viscosidad que incluye una enzima que tiene actividad perhidrolítica, y la segunda cámara contiene una fuente de peróxido y al menos un donante de sustrato de acilo. De igual forma se proporcionan las formulaciones particulares de múltiples partes para el blanqueamiento de los dientes utilizando este principio y los métodos de uso de las mismas.

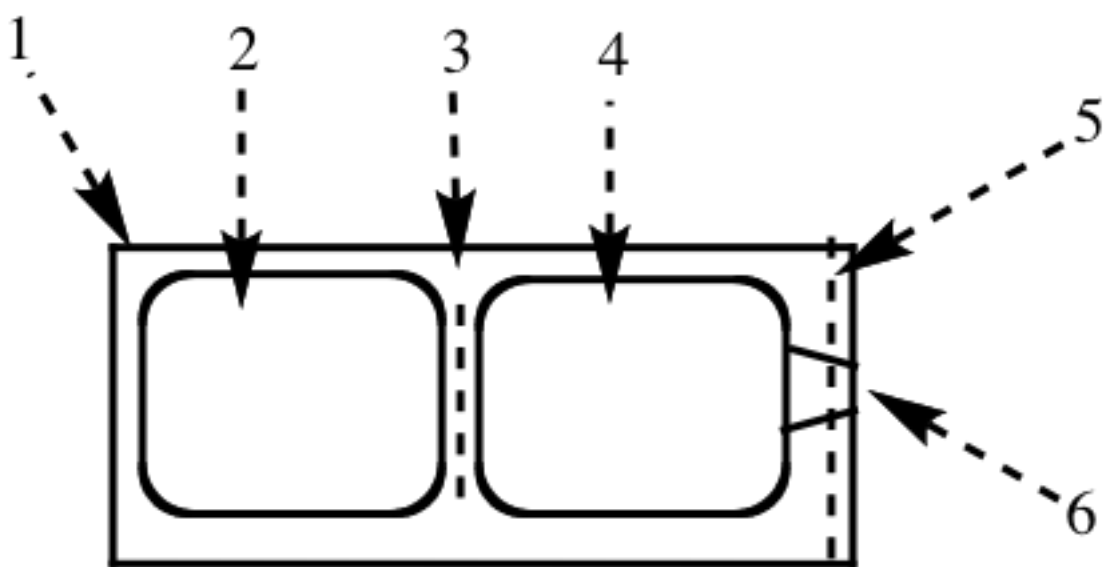


Figura 1

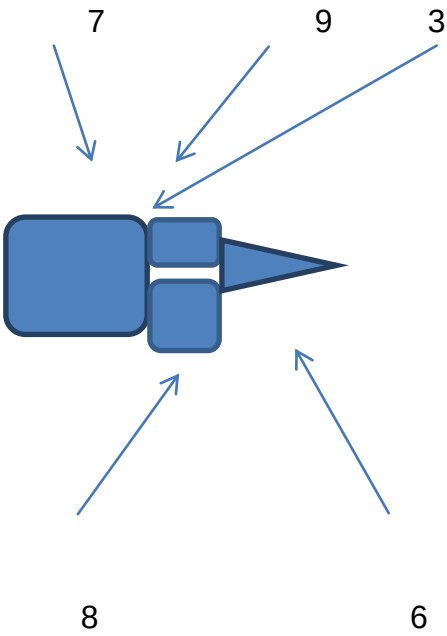


Figura 2

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Colgate Palmolive
 Boyd, Thomas J.
 Xu, Guofeng
 Adams, Richard
 Pierce, Robert
 Samaroo, Derek
 Viscio, David
 Fossier, Kari
 Wang, Hong
 DiCosimo, Robert

<120> SISTEMA QUE PROVEE UNA REACCIÓN CATALIZADA POR PERHIDROLASAS

<130> 9434-00-W0-0C

<150> US 61/577,529

<151> 2011-12-19

<160> 197

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 325

<212> PRT

<213> Thermotoga maritima

<400> 1

Met	Ala	Phe	Phe	Asp	Leu	Pro	Leu	Glu	Glu	Leu	Lys	Lys	Tyr	Arg	Pro
1				5					10					15	

Glu	Arg	Tyr	Glu	Glu	Lys	Asp	Phe	Asp	Glu	Phe	Trp	Glu	Glu	Thr	Leu
			20					25					30		

Ala	Glu	Ser	Glu	Lys	Phe	Pro	Leu	Asp	Pro	Val	Phe	Glu	Arg	Met	Glu
		35					40					45			

Ser	His	Leu	Lys	Thr	Val	Glu	Ala	Tyr	Asp	Val	Thr	Phe	Ser	Gly	Tyr
	50					55					60				

Arg	Gly	Gln	Arg	Ile	Lys	Gly	Trp	Leu	Leu	Val	Pro	Lys	Leu	Glu	Glu
65					70					75				80	

Glu	Lys	Leu	Pro	Cys	Val	Val	Gln	Tyr	Ile	Gly	Tyr	Asn	Gly	Gly	Arg
				85					90					95	

Gly	Phe	Pro	His	Asp	Trp	Leu	Phe	Trp	Pro	Ser	Met	Gly	Tyr	Ile	Cys
			100					105						110	

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly
 325

<211> 375
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS DIVERSAS
 <222> (1)..(325)
 <223> Perhidrolasa variante C277S de *Thermotoma maritima*

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS DIVERSAS
 <222> (326)..(375)
 <223> Dominio objetivo de superficie oral

<400> 2

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly
 325 330 335

Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Thr Lys Pro Pro Arg Thr Pro Thr Ala
 340 345 350

Asn Thr Ser Arg Pro His His Asn Phe Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 355 360 365

Pro His His His His His His
370 375

<210> 3
<211> 960
<212> DNA
<213> Bacillus subtilis

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(960)

```

<400> 3
atg caa cta ttc gat ctg ccg ctc gac caa ttg caa aca tat aag cct      48
Met Gln Leu Phe Asp Leu Pro Leu Asp Gln Leu Gln Thr Tyr Lys Pro
1          5          10          15

gaa aaa aca gca ccg aaa gat ttt tct gag ttt tgg aaa ttg tct ttg      96
Glu Lys Thr Ala Pro Lys Asp Phe Ser Glu Phe Trp Lys Leu Ser Leu
          20          25          30

gag gaa ctt gca aaa gtc caa gca gaa cct gat tta cag ccg gtt gac      144
Glu Glu Leu Ala Lys Val Gln Ala Glu Pro Asp Leu Gln Pro Val Asp
          35          40          45

tat cct gct gac gga gta aaa gtg tac cgt ctc aca tat aaa agc ttc      192
Tyr Pro Ala Asp Gly Val Lys Val Tyr Arg Leu Thr Tyr Lys Ser Phe
          50          55          60

gga aac gcc cgc att acc gga tgg tac gcg gtg cct gac aag caa ggc      240
Gly Asn Ala Arg Ile Thr Gly Trp Tyr Ala Val Pro Asp Lys Gln Gly
65          70          75          80

ccg cat ccg gcg atc gtg aaa tat cat ggc tac aat gca agc tat gat      288
Pro His Pro Ala Ile Val Lys Tyr His Gly Tyr Asn Ala Ser Tyr Asp
          85          90          95

ggt gag att cat gaa atg gta aac tgg gca ctc cat ggc tac gcc gca      336
Gly Glu Ile His Glu Met Val Asn Trp Ala Leu His Gly Tyr Ala Ala
          100          105          110

ttc ggc atg ctt gtc cgc ggc cag cag agc agc gag gat acg agt att      384
Phe Gly Met Leu Val Arg Gly Gln Gln Ser Ser Glu Asp Thr Ser Ile
          115          120          125

tca ctg cac ggt cac gct ttg ggc tgg atg acg aaa gga att ctt gat      432
Ser Leu His Gly His Ala Leu Gly Trp Met Thr Lys Gly Ile Leu Asp
          130          135          140

aaa gat aca tac tat tac cgc ggt gtt tat ttg gac gcc gtc cgc gcg      480
Lys Asp Thr Tyr Tyr Tyr Arg Gly Val Tyr Leu Asp Ala Val Arg Ala
145          150          155          160

```

ctt gag gtc atc agc agc ttc gac gag gtt gac gaa aca agg atc ggt 528
 Leu Glu Val Ile Ser Ser Phe Asp Glu Val Asp Glu Thr Arg Ile Gly
 165 170 175

gtg aca gga gga agc caa ggc gga ggt tta acc att gcc gca gca gcg 576
 Val Thr Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly Leu Thr Ile Ala Ala Ala Ala
 180 185 190

ctg tca gac att cca aaa gcc gcg gtt gcc gat tat cct tat tta agc 624
 Leu Ser Asp Ile Pro Lys Ala Ala Val Ala Asp Tyr Pro Tyr Leu Ser
 195 200 205

aac ttc gaa cgg gcc att gat gtg gcg ctt gaa cag ccg tac ctt gaa 672
 Asn Phe Glu Arg Ala Ile Asp Val Ala Leu Glu Gln Pro Tyr Leu Glu
 210 215 220

atc aat tcc ttc ttc aga aga aat ggc agc ccg gaa aca gaa gtg cag 720
 Ile Asn Ser Phe Phe Arg Arg Asn Gly Ser Pro Glu Thr Glu Val Gln
 225 230 235 240

gcg atg aag aca ctt tca tat ttc gat att atg aat ctc gct gac cga 768
 Ala Met Lys Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Ile Met Asn Leu Ala Asp Arg
 245 250 255

gtg aag gtg cct gtc ctg atg tca atc ggc ctg att gac aag gtc acg 816
 Val Lys Val Pro Val Leu Met Ser Ile Gly Leu Ile Asp Lys Val Thr
 260 265 270

ccg ccg tcc acc gtg ttt gcc gcc tac aat cat ttg gaa aca gag aaa 864
 Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn His Leu Glu Thr Glu Lys
 275 280 285

gag ctg aag gtg tac cgc tac ttc gga cat gag tat atc cct gct ttt 912
 Glu Leu Lys Val Tyr Arg Tyr Phe Gly His Glu Tyr Ile Pro Ala Phe
 290 295 300

caa acg gaa aaa ctt gct ttc ttt aag cag cat ctt aaa ggc tga taa 960
 Gln Thr Glu Lys Leu Ala Phe Phe Lys Gln His Leu Lys Gly
 305 310 315

<210> 4
 <211> 318
 <212> PRT
 <213> Bacillus subtilis

<400> 4

Met Gln Leu Phe Asp Leu Pro Leu Asp Gln Leu Gln Thr Tyr Lys Pro
 1 5 10 15

Glu Lys Thr Ala Pro Lys Asp Phe Ser Glu Phe Trp Lys Leu Ser Leu
 20 25 30

Glu Glu Leu Ala Lys Val Gln Ala Glu Pro Asp Leu Gln Pro Val Asp
 35 40 45

Tyr Pro Ala Asp Gly Val Lys Val Tyr Arg Leu Thr Tyr Lys Ser Phe
 50 55 60

Gly Asn Ala Arg Ile Thr Gly Trp Tyr Ala Val Pro Asp Lys Gln Gly
 65 70 75 80

Pro His Pro Ala Ile Val Lys Tyr His Gly Tyr Asn Ala Ser Tyr Asp
 85 90 95

Gly Glu Ile His Glu Met Val Asn Trp Ala Leu His Gly Tyr Ala Ala
 100 105 110

Phe Gly Met Leu Val Arg Gly Gln Gln Ser Ser Glu Asp Thr Ser Ile
 115 120 125

Ser Leu His Gly His Ala Leu Gly Trp Met Thr Lys Gly Ile Leu Asp
 130 135 140

Lys Asp Thr Tyr Tyr Tyr Arg Gly Val Tyr Leu Asp Ala Val Arg Ala
 145 150 155 160

Leu Glu Val Ile Ser Ser Phe Asp Glu Val Asp Glu Thr Arg Ile Gly
 165 170 175

Val Thr Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly Leu Thr Ile Ala Ala Ala Ala
 180 185 190

Leu Ser Asp Ile Pro Lys Ala Ala Val Ala Asp Tyr Pro Tyr Leu Ser
 195 200 205

Asn Phe Glu Arg Ala Ile Asp Val Ala Leu Glu Gln Pro Tyr Leu Glu
 210 215 220

Ile Asn Ser Phe Phe Arg Arg Asn Gly Ser Pro Glu Thr Glu Val Gln
 225 230 235 240

Ala Met Lys Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Ile Met Asn Leu Ala Asp Arg
 245 250 255

Val Lys Val Pro Val Leu Met Ser Ile Gly Leu Ile Asp Lys Val Thr
 260 265 270

Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn His Leu Glu Thr Glu Lys
 275 280 285

Glu Leu Lys Val Tyr Arg Tyr Phe Gly His Glu Tyr Ile Pro Ala Phe
 290 295 300

Gln Thr Glu Lys Leu Ala Phe Phe Lys Gln His Leu Lys Gly
 305 310 315

<210> 5
 <211> 318
 <212> PRT
 <213> Bacillus subtilis

<400> 5

Met Gln Leu Phe Asp Leu Pro Leu Asp Gln Leu Gln Thr Tyr Lys Pro
 1 5 10 15

Glu Lys Thr Ala Pro Lys Asp Phe Ser Glu Phe Trp Lys Leu Ser Leu
 20 25 30

Glu Glu Leu Ala Lys Val Gln Ala Glu Pro Asp Leu Gln Pro Val Asp
 35 40 45

Tyr Pro Ala Asp Gly Val Lys Val Tyr Arg Leu Thr Tyr Lys Ser Phe
 50 55 60

Gly Asn Ala Arg Ile Thr Gly Trp Tyr Ala Val Pro Asp Lys Glu Gly
 65 70 75 80

Pro His Pro Ala Ile Val Lys Tyr His Gly Tyr Asn Ala Ser Tyr Asp
 85 90 95

Gly Glu Ile His Glu Met Val Asn Trp Ala Leu His Gly Tyr Ala Thr
 100 105 110

Phe Gly Met Leu Val Arg Gly Gln Gln Ser Ser Glu Asp Thr Ser Ile
 115 120 125

Ser Pro His Gly His Ala Leu Gly Trp Met Thr Lys Gly Ile Leu Asp
 130 135 140

Lys Asp Thr Tyr Tyr Tyr Arg Gly Val Tyr Leu Asp Ala Val Arg Ala
145 150 155 160

Leu Glu Val Ile Ser Ser Phe Asp Glu Val Asp Glu Thr Arg Ile Gly
165 170 175

Val Thr Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly Leu Thr Ile Ala Ala Ala Ala
180 185 190

Leu Ser Asp Ile Pro Lys Ala Ala Val Ala Asp Tyr Pro Tyr Leu Ser
195 200 205

Asn Phe Glu Arg Ala Ile Asp Val Ala Leu Glu Gln Pro Tyr Leu Glu
210 215 220

Ile Asn Ser Phe Phe Arg Arg Asn Gly Ser Pro Glu Thr Glu Val Gln
225 230 235 240

Ala Met Lys Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Ile Met Asn Leu Ala Asp Arg
245 250 255

Val Lys Val Pro Val Leu Met Ser Ile Gly Leu Ile Asp Lys Val Thr
260 265 270

Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn His Leu Glu Thr Lys Lys
275 280 285

Glu Leu Lys Val Tyr Arg Tyr Phe Gly His Glu Tyr Ile Pro Ala Phe
290 295 300

Gln Thr Glu Lys Leu Ala Phe Phe Lys Gln His Leu Lys Gly
305 310 315

<210> 6
<211> 318
<212> PRT
<213> Bacillus subtilis

<400> 6

Met Gln Leu Phe Asp Leu Pro Leu Asp Gln Leu Gln Thr Tyr Lys Pro
1 5 10 15

Glu Lys Thr Thr Pro Asn Asp Phe Ser Glu Phe Trp Lys Ser Ser Leu
20 25 30

Asp Glu Leu Ala Lys Val Lys Ala Ala Pro Asp Leu Gln Leu Val Asp
35 40 45

Tyr Pro Ala Asp Gly Val Lys Val Tyr Arg Leu Thr Tyr Lys Ser Phe
50 55 60

Gly Asn Ala Arg Ile Thr Gly Trp Tyr Ala Val Pro Asp Lys Glu Gly
65 70 75 80

Pro His Pro Ala Ile Val Lys Tyr His Gly Tyr Asn Ala Ser Tyr Asp
85 90 95

Gly Glu Ile His Glu Met Val Asn Trp Ala Leu His Gly Tyr Ala Ala
100 105 110

Phe Gly Met Leu Val Arg Gly Gln Gln Ser Ser Glu Asp Thr Ser Ile
115 120 125

Ser Pro His Gly His Ala Leu Gly Trp Met Thr Lys Gly Ile Leu Asp
130 135 140

Lys Asp Thr Tyr Tyr Tyr Arg Gly Val Tyr Leu Asp Ala Val Arg Ala
145 150 155 160

Leu Glu Val Ile Ser Ser Phe Asp Glu Val Asp Glu Thr Arg Ile Gly
165 170 175

Val Thr Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly Leu Thr Ile Ala Ala Ala Ala
180 185 190

Leu Ser Asp Ile Pro Lys Ala Ala Val Ala Asp Tyr Pro Tyr Leu Ser
195 200 205

Asn Phe Glu Arg Ala Ile Asp Val Ala Leu Glu Gln Pro Tyr Leu Glu
210 215 220

Ile Asn Ser Phe Phe Arg Arg Asn Gly Ser Pro Glu Thr Glu Glu Lys
225 230 235 240

Ala Met Lys Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Ile Met Asn Leu Ala Asp Arg
245 250 255

Val Lys Val Pro Val Leu Met Ser Ile Gly Leu Ile Asp Lys Val Thr
 260 265 270

Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn His Leu Glu Thr Glu Lys
 275 280 285

Glu Leu Lys Val Tyr Arg Tyr Phe Gly His Glu Tyr Ile Pro Ala Phe
 290 295 300

Gln Thr Glu Lys Leu Ala Phe Phe Lys Gln His Leu Lys Gly
 305 310 315

<210> 7

<211> 318

<212> PRT

<213> Bacillus licheniformis

<400> 7

Met Gln Gln Pro Tyr Asp Met Pro Leu Glu Gln Leu Tyr Gln Tyr Lys
 1 5 10 15

Pro Glu Arg Thr Ala Pro Ala Asp Phe Lys Glu Phe Trp Lys Gly Ser
 20 25 30

Leu Glu Glu Leu Ala Asn Glu Lys Ala Gly Pro Gln Leu Glu Pro His
 35 40 45

Glu Tyr Pro Ala Asp Gly Val Lys Val Tyr Trp Leu Thr Tyr Arg Ser
 50 55 60

Ile Gly Gly Ala Arg Ile Lys Gly Trp Tyr Ala Val Pro Asp Arg Gln
 65 70 75 80

Gly Pro His Pro Ala Ile Val Lys Tyr His Gly Tyr Asn Ala Ser Tyr
 85 90 95

Asp Gly Asp Ile His Asp Ile Val Asn Trp Ala Leu His Gly Tyr Ala
 100 105 110

Ala Phe Gly Met Leu Val Arg Gly Gln Asn Ser Ser Glu Asp Thr Glu
 115 120 125

Ile Ser His His Gly His Val Pro Gly Trp Met Thr Lys Gly Ile Leu
 130 135 140

Asp Pro Lys Thr Tyr Tyr Tyr Arg Gly Val Tyr Leu Asp Ala Val Arg
145 150 155 160

Ala Val Glu Val Val Ser Gly Phe Ala Glu Val Asp Glu Lys Arg Ile
165 170 175

Gly Val Ile Gly Ala Ser Gln Gly Gly Gly Leu Ala Val Ala Val Ser
180 185 190

Ala Leu Ser Asp Ile Pro Lys Ala Ala Val Ser Glu Tyr Pro Tyr Leu
195 200 205

Ser Asn Phe Gln Arg Ala Ile Asp Thr Ala Ile Asp Gln Pro Tyr Leu
210 215 220

Glu Ile Asn Ser Phe Phe Arg Arg Asn Thr Ser Pro Asp Ile Glu Gln
225 230 235 240

Ala Ala Met His Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Val Met Asn Leu Ala Gln
245 250 255

Leu Val Lys Ala Thr Val Leu Met Ser Ile Gly Leu Val Asp Thr Ile
260 265 270

Thr Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn His Leu Glu Thr Asp
275 280 285

Lys Glu Ile Lys Val Tyr Arg Tyr Phe Gly His Glu Tyr Ile Pro Pro
290 295 300

Phe Gln Thr Glu Lys Leu Ala Phe Leu Arg Lys His Leu Lys
305 310 315

<210> 8

<211> 320

<212> PRT

<213> Bacillus pumilus

<400> 8

Met Gln Leu Phe Asp Leu Ser Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Lys Pro
1 5 10 15

Lys Lys Thr Ala Arg Pro Asp Phe Ser Asp Phe Trp Lys Lys Ser Leu
20 25 30

Glu Glu Leu Arg Gln Val Glu Ala Glu Pro Thr Leu Glu Ser Tyr Asp
35 40 45

Tyr Pro Val Lys Gly Val Lys Val Tyr Arg Leu Thr Tyr Gln Ser Phe
50 55 60

Gly His Ser Lys Ile Glu Gly Phe Tyr Ala Val Pro Asp Gln Thr Gly
65 70 75 80

Pro His Pro Ala Leu Val Arg Phe His Gly Tyr Asn Ala Ser Tyr Asp
85 90 95

Gly Gly Ile His Asp Ile Val Asn Trp Ala Leu His Gly Tyr Ala Thr
100 105 110

Phe Gly Met Leu Val Arg Gly Gln Gly Gly Ser Glu Asp Thr Ser Val
115 120 125

Thr Pro Gly Gly His Ala Leu Gly Trp Met Thr Lys Gly Ile Leu Ser
130 135 140

Lys Asp Thr Tyr Tyr Tyr Arg Gly Val Tyr Leu Asp Ala Val Arg Ala
145 150 155 160

Leu Glu Val Ile Gln Ser Phe Pro Glu Val Asp Glu His Arg Ile Gly
165 170 175

Val Ile Gly Gly Ser Gln Gly Gly Ala Leu Ala Ile Ala Ala Ala Ala
180 185 190

Leu Ser Asp Ile Pro Lys Val Val Val Ala Asp Tyr Pro Tyr Leu Ser
195 200 205

Asn Phe Glu Arg Ala Val Asp Val Ala Leu Glu Gln Pro Tyr Leu Glu
210 215 220

Ile Asn Ser Tyr Phe Arg Arg Asn Ser Asp Pro Lys Val Glu Glu Lys
225 230 235 240

Ala Phe Glu Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Leu Ile Asn Leu Ala Gly Trp
245 250 255

Val Lys Gln Pro Thr Leu Met Ala Ile Gly Leu Ile Asp Lys Ile Thr
 260 265 270

Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn His Leu Glu Thr Asp Lys
 275 280 285

Asp Leu Lys Val Tyr Arg Tyr Phe Gly His Glu Phe Ile Pro Ala Phe
 290 295 300

Gln Thr Glu Lys Leu Ser Phe Leu Gln Lys His Leu Leu Leu Ser Thr
 305 310 315 320

<210> 9
 <211> 320
 <212> PRT
 <213> Clostridium thermocellum

<400> 9

Met Ala Gln Leu Tyr Asp Met Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Lys
 1 5 10 15

Pro Ala Leu Thr Lys Gln Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Lys Ser
 20 25 30

Leu Lys Glu Leu Ala Glu Ile Pro Leu Lys Tyr Gln Leu Ile Pro Tyr
 35 40 45

Asp Phe Pro Ala Arg Arg Val Lys Val Phe Arg Val Glu Tyr Leu Gly
 50 55 60

Phe Lys Gly Ala Asn Ile Glu Gly Trp Leu Ala Val Pro Glu Gly Glu
 65 70 75 80

Gly Leu Tyr Pro Gly Leu Val Gln Phe His Gly Tyr Asn Trp Ala Met
 85 90 95

Asp Gly Cys Val Pro Asp Val Val Asn Trp Ala Leu Asn Gly Tyr Ala
 100 105 110

Ala Phe Leu Met Leu Val Arg Gly Gln Gln Gly Arg Ser Val Asp Asn
 115 120 125

Ile Val Pro Gly Ser Gly His Ala Leu Gly Trp Met Ser Lys Gly Ile
 130 135 140

Leu Ser Pro Glu Glu Tyr Tyr Tyr Arg Gly Val Tyr Met Asp Ala Val
145 150 155 160

Arg Ala Val Glu Ile Leu Ala Ser Leu Pro Cys Val Asp Glu Ser Arg
165 170 175

Ile Gly Val Thr Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly Leu Ala Leu Ala Val
180 185 190

Ala Ala Leu Ser Gly Ile Pro Lys Val Ala Ala Val His Tyr Pro Phe
195 200 205

Leu Ala His Phe Glu Arg Ala Ile Asp Val Ala Pro Asp Gly Pro Tyr
210 215 220

Leu Glu Ile Asn Glu Tyr Leu Arg Arg Asn Ser Gly Glu Glu Ile Glu
225 230 235 240

Arg Gln Val Lys Lys Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Ile Met Asn Leu Ala
245 250 255

Pro Arg Ile Lys Cys Arg Thr Trp Ile Cys Thr Gly Leu Val Asp Glu
260 265 270

Ile Thr Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Val Tyr Asn His Leu Lys Cys
275 280 285

Pro Lys Glu Ile Ser Val Phe Arg Tyr Phe Gly His Glu His Met Pro
290 295 300

Gly Ser Val Glu Ile Lys Leu Arg Ile Leu Met Asp Glu Leu Asn Pro
305 310 315 320

<210> 10

<211> 325

<212> PRT

<213> Thermotoga neapolitana

<400> 10

Met Ala Phe Phe Asp Met Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Arg Glu Thr Leu
20 25 30

Lys Glu Ser Glu Gly Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Lys Val Asp
 35 40 45

Phe His Leu Lys Thr Val Glu Thr Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Ala Glu
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Met Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Gly Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

Phe Val Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ile Ser Phe Pro Arg
 165 170 175

Val Asp Ser Arg Lys Val Val Val Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Asn Arg Val Lys Ala Leu Leu
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Val Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Val Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

Met Asp Thr Ile Cys Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn His
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Ile Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Arg
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Glu Gly
 325

<210> 11

<211> 325

<212> PRT

<213> Thermotoga maritima

<400> 11

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Cys Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly
 325

<210> 12

<211> 320

<212> PRT

<213> Thermoanaerobacterium sp.

<400> 12

Met Gly Leu Phe Asp Met Pro Leu Gln Lys Leu Arg Glu Tyr Thr Gly
 1 5 10 15

Thr Asn Pro Cys Pro Glu Asp Phe Asp Glu Tyr Trp Asn Arg Ala Leu
 20 25 30

Asp Glu Met Arg Ser Val Asp Pro Lys Ile Glu Leu Lys Glu Ser Ser
 35 40 45

Phe Gln Val Ser Phe Ala Glu Cys Tyr Asp Leu Tyr Phe Thr Gly Val
 50 55 60

Arg Gly Ala Arg Ile His Ala Lys Tyr Ile Lys Pro Lys Thr Glu Gly
 65 70 75 80

Lys His Pro Ala Leu Ile Arg Phe His Gly Tyr Ser Ser Asn Ser Gly
 85 90 95

Asp Trp Asn Asp Lys Leu Asn Tyr Val Ala Ala Gly Phe Thr Val Val
 100 105 110

Ala Met Asp Val Arg Gly Gln Gly Gly Gln Ser Gln Asp Val Gly Gly
 115 120 125

Val Thr Gly Asn Thr Leu Asn Gly His Ile Ile Arg Gly Leu Asp Asp
 130 135 140

Asp Ala Asp Asn Met Leu Phe Arg His Ile Phe Leu Asp Thr Ala Gln
 145 150 155 160

Leu Ala Gly Ile Val Met Asn Met Pro Glu Val Asp Glu Asp Arg Val
 165 170 175

Gly Val Met Gly Pro Ser Gln Gly Gly Gly Leu Ser Leu Ala Cys Ala
 180 185 190

Ala Leu Glu Pro Arg Val Arg Lys Val Val Ser Glu Tyr Pro Phe Leu
 195 200 205

Ser Asp Tyr Lys Arg Val Trp Asp Leu Asp Leu Ala Lys Asn Ala Tyr
 210 215 220

Gln Glu Ile Thr Asp Tyr Phe Arg Leu Phe Asp Pro Arg His Glu Arg
 225 230 235 240

Glu Asn Glu Val Phe Thr Lys Leu Gly Tyr Ile Asp Val Lys Asn Leu
 245 250 255

Ala Lys Arg Ile Lys Gly Asp Val Leu Met Cys Val Gly Leu Met Asp
 260 265 270

Gln Val Cys Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Asn Ile Gln
 275 280 285

Ser Lys Lys Asp Ile Lys Val Tyr Pro Asp Tyr Gly His Glu Pro Met
 290 295 300

Arg Gly Phe Gly Asp Leu Ala Met Gln Phe Met Leu Glu Leu Tyr Ser
 305 310 315 320

<210> 13

<211> 319

<212> PRT

<213> Bacillus halodurans

<400> 13

Met Pro Leu Ile Asp Met Pro Leu Thr Glu Leu Lys Glu Tyr Met Gly
 1 5 10 15

Arg Asn Pro Lys Pro Asp Asp Phe Thr Glu Tyr Trp Asp Arg Ala Leu
 20 25 30

Gln Glu Met Arg Lys Val Asn Pro Asn Val Glu Leu Ile Pro Ser Asp
 35 40 45

Phe Gln Thr Thr Tyr Ala Glu Cys Phe His Leu Tyr Phe Thr Gly Val
 50 55 60

Arg Gly Ala Arg Ile His Ala Lys Tyr Val Arg Pro Arg His Thr Ser
 65 70 75 80

Gly Thr His Pro Ala Val Ile His Phe His Gly Tyr Thr Met Asn Ala
 85 90 95

Gly Glu Trp Thr Gly Leu Leu His Tyr Ala Ala Leu Gly Tyr Ser Val
 100 105 110

Leu Ala Met Asp Val Arg Gly Gln Gly Gly Leu Ser Glu Asp Thr Gly
 115 120 125

Gly Val Lys Gly Asn Thr His Ser Gly His Ile Ile Arg Gly Leu Asp
 130 135 140

Asp Asn Ala Asp Gln Leu Leu Phe Arg His Val Phe Leu Asp Thr Ala
 145 150 155 160

Gln Leu Ala Asn Ile Val Met Asn Leu Pro Glu Val Asp Glu Glu Arg
 165 170 175

Val Ala Val Thr Gly Trp Ser Gln Gly Gly Ala Leu Ala Ile Ala Cys
 180 185 190

Ala Ala Leu Glu Pro Lys Ile Lys Lys Val Ala Pro Val Tyr Pro Phe
 195 200 205

Leu Ser Asp Tyr Gln Arg Val Trp Glu Met Asp Leu Ala Glu Lys Ala
 210 215 220

Tyr Asp Glu Leu Gln Thr Tyr Phe Arg Arg Phe Asp Pro Gln His Arg
 225 230 235 240

Arg Glu Ala Glu Ile Phe Thr Lys Leu Gly Tyr Ile Asp Ile Gln His
 245 250 255

Leu Ala Pro Leu Val Lys Gly Glu Val Leu Leu Ala Val Gly Leu Met
 260 265 270

Asp Thr Val Cys Pro Pro Ser Thr Gln Phe Ala Met Tyr Asn Lys Leu
 275 280 285

Thr Thr Thr Lys Ser Ile Glu Leu Tyr Pro Asp Phe Ala His Glu Asp
 290 295 300

Leu Pro Gly His Arg Asp Arg Ile Phe Gln Phe Leu Ser Asp Leu
 305 310 315

<210> 14

<211> 317

<212> PRT

<213> Bacillus clausii

<400> 14

Met Pro Leu Val Asp Met Pro Leu Arg Glu Leu Leu Ala Tyr Glu Gly
 1 5 10 15

Ile Asn Pro Lys Pro Ala Asp Phe Asp Gln Tyr Trp Asn Arg Ala Lys
 20 25 30

Thr Glu Ile Glu Ala Ile Asp Pro Glu Val Thr Leu Val Glu Ser Ser
 35 40 45

Phe Gln Cys Ser Phe Ala Asn Cys Tyr His Phe Tyr Tyr Arg Ser Ala
 50 55 60

Gly Asn Ala Lys Ile His Ala Lys Tyr Val Gln Pro Lys Ala Gly Glu
 65 70 75 80

Lys Thr Pro Ala Val Phe Met Phe His Gly Tyr Gly Gly Arg Ser Ala
 85 90 95

Glu Trp Ser Ser Leu Leu Asn Tyr Val Ala Ala Gly Phe Ser Val Phe
 100 105 110

Tyr Met Asp Val Arg Gly Gln Gly Gly Thr Ser Glu Asp Pro Gly Gly
 115 120 125

Val Arg Gly Asn Thr Tyr Arg Gly His Ile Ile Arg Gly Leu Asp Ala
 130 135 140

Gly Pro Asp Ala Leu Phe Tyr Arg Ser Val Phe Leu Asp Thr Val Gln
 145 150 155 160

Leu Val Arg Ala Ala Lys Thr Leu Pro His Ile Asp Lys Thr Arg Leu
 165 170 175

Met Ala Thr Gly Trp Ser Gln Gly Gly Ala Leu Thr Leu Ala Cys Ala
 180 185 190

Ala Leu Val Pro Glu Ile Lys Arg Leu Ala Pro Val Tyr Pro Phe Leu
 195 200 205

Ser Asp Tyr Lys Arg Val Trp Gln Met Asp Leu Ala Val Arg Ser Tyr
 210 215 220

Lys Glu Leu Ala Asp Tyr Phe Arg Ser Tyr Asp Pro Gln His Lys Arg
 225 230 235 240

His Gly Glu Ile Phe Glu Arg Leu Gly Tyr Ile Asp Val Gln His Leu
 245 250 255

Ala Asp Arg Ile Gln Gly Asp Val Leu Met Gly Val Gly Leu Met Asp
 260 265 270

Thr Glu Cys Pro Pro Ser Thr Gln Phe Ala Ala Tyr Asn Lys Ile Lys
 275 280 285

Ala Lys Lys Ser Tyr Glu Leu Tyr Pro Asp Phe Gly His Glu His Leu
 290 295 300

Pro Gly Met Asn Asp His Ile Phe Arg Phe Phe Thr Ser
 305 310 315

<210> 15
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Thermotoga neapolitana

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS DIVERSAS
 <222> (277)..(277)
 <223> Xaa es Ala, Val, Ser, o Thr.

<400> 15

Met Ala Phe Phe Asp Met Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Arg Glu Thr Leu
 20 25 30

Lys Glu Ser Glu Gly Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Lys Val Asp
 35 40 45

Phe His Leu Lys Thr Val Glu Thr Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Ala Glu
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Met Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Gly Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

Phe Val Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ile Ser Phe Pro Arg
 165 170 175

Val Asp Ser Arg Lys Val Val Val Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Asn Arg Val Lys Ala Leu Leu
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Val Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Val Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

Met Asp Thr Ile Xaa Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn His
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Ile Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Arg
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Glu Gly
 325

<210> 16
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Thermotoga maritima

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS DIVERSAS
 <222> (277)..(277)
 <223> Xaa es Ala, Val, Ser, o Thr.

<400> 16

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
260 265 270

Met Asp Asn Ile Xaa Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly
325

<210> 17
<211> 326
<212> PRT
<213> Thermotoga lettingae

<220>
<221> CARACTERÍSTICAS DIVERSAS
<222> (277)..(277)

<223> Xaa es Ala, Val, Ser, o Thr.

<400> 17

Met Val Tyr Phe Asp Met Pro Leu Glu Asp Leu Arg Lys Tyr Leu Pro
1 5 10 15

Gln Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Asp Phe Trp Lys Gln Thr Ile
20 25 30

His Glu Thr Arg Gly Tyr Phe Gln Glu Pro Ile Leu Lys Lys Val Asp
35 40 45

Phe Tyr Leu Gln Asn Val Glu Thr Phe Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
50 55 60

Arg Gly Gln Lys Ile Lys Gly Trp Leu Ile Leu Pro Lys Phe Arg Asn
65 70 75 80

Gly Lys Leu Pro Cys Val Val Glu Phe Val Gly Tyr Gly Gly Gly Arg
85 90 95

Gly Phe Pro Tyr Asp Trp Leu Leu Trp Ser Ala Ala Gly Tyr Ala His
100 105 110

Phe Ile Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Asn Trp Met Lys Gly Asp
115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Glu Asp Asn Pro Ser Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
130 135 140

Leu Thr Lys Gly Val Leu Asn Pro Glu Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
145 150 155 160

Phe Met Asp Ala Phe Met Ala Val Glu Thr Ile Ser Gln Leu Glu Gln
165 170 175

Ile Asp Ser Gln Thr Ile Ile Leu Ser Gly Ala Ser Gln Gly Gly Gly
180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Ser Lys Val Met Ala Leu Leu
195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Tyr Lys Arg Ala Val Gln Ile Thr
 210 215 220

Asp Ser Met Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Arg Tyr Cys Lys Thr His Ile
 225 230 235 240

Asp Lys Ile Gln Thr Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Cys Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

Met Asp Asp Ile Xaa Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
 275 280 285

Tyr Ala Gly Glu Lys Asp Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe His Thr Leu Glu Lys Leu Lys Phe Val Lys Lys
 305 310 315 320

Thr Ile Ser Met Arg Glu
 325

<210> 18
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Thermotoga petrophilia

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS DIVERSAS
 <222> (277)..(277)
 <223> Xaa es Ala, Val, Ser, o Thr.

<400> 18

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Gly Thr Leu
 20 25 30

Ala Glu Asn Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Met Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Met Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Asp Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Arg
 165 170 175

Val Asp His Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
 245 250 255

Asn Phe Ala Val Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Xaa Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn His
275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Ile Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Arg
305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly
325

<210> 19
<211> 325
<212> PRT
<213> Thermotoga sp. RQ2a

```
<220>
<221> CARACTERÍSTICAS DIVERSAS
<222> (277)..(277)
<223> Xaa es Ala, Val, Ser, o Thr.
```

<400> 19

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Lys Glu Thr Leu
20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Val Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Asp Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Arg
 165 170 175

Val Asp His Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
 245 250 255

Asn Phe Ala Val Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Xaa Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn His
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Ile Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Arg
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly
 325

<211> 329
 <212> PRT
 <213> Thermotoga sp. RQ2b

<220>
 <221> CARACTERÍSTICAS DIVERSAS
 <222> (278)..(278)
 <223> Xaa es Ala, Val, Ser, o Thr.

<400> 20

Met Ala Leu Phe Asp Met Pro Leu Glu Lys Leu Arg Ser Tyr Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Arg Tyr Glu Glu Glu Asp Phe Asp Leu Phe Trp Lys Glu Thr Leu
 20 25 30

Glu Glu Ser Arg Lys Phe Pro Leu Asp Pro Ile Phe Glu Arg Val Asp
 35 40 45

Tyr Leu Leu Glu Asn Val Glu Val Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Ala Trp Leu Ile Leu Pro Val Val Lys Lys
 65 70 75 80

Glu Glu Arg Leu Pro Cys Ile Val Glu Phe Ile Gly Tyr Arg Gly Gly
 85 90 95

Arg Gly Phe Pro Phe Asp Trp Leu Phe Trp Ser Ser Ala Gly Tyr Ala
 100 105 110

His Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Thr Ser Arg Val Lys Gly
 115 120 125

Asp Thr Pro Asp Tyr Cys Asp Glu Pro Ile Asn Pro Gln Phe Pro Gly
 130 135 140

Phe Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg
 145 150 155 160

Val Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Thr Ala Ser Ser Phe Pro
 165 170 175

Gly Ile Asp Pro Glu Arg Ile Ala Val Val Gly Thr Ser Gln Gly Gly
 180 185 190

Gly Ile Ala Leu Ala Val Ala Ala Leu Ser Glu Ile Pro Lys Ala Leu
 195 200 205

Val Ser Asn Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Ile
 210 215 220

Thr Asp Asn Ala Pro Tyr Ser Glu Ile Val Asn Tyr Leu Lys Val His
 225 230 235 240

Arg Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly
 245 250 255

Val Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Ala
 260 265 270

Leu Met Asp Lys Thr Xaa Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn
 275 280 285

His Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Lys Val Tyr Pro Phe Asn Glu His
 290 295 300

Glu Gly Gly Glu Ser Phe Gln Arg Met Glu Glu Leu Arg Phe Met Lys
 305 310 315 320

Arg Ile Leu Lys Gly Glu Phe Lys Ala
 325

<210> 21
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Thermotoga lettingae

<400> 21

Met Val Tyr Phe Asp Met Pro Leu Glu Asp Leu Arg Lys Tyr Leu Pro
 1 5 10 15

Gln Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Asp Phe Trp Lys Gln Thr Ile
 20 25 30

His Glu Thr Arg Gly Tyr Phe Gln Glu Pro Ile Leu Lys Lys Val Asp
 35 40 45

Phe Tyr Leu Gln Asn Val Glu Thr Phe Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Arg Gly Gln Lys Ile Lys Gly Trp Leu Ile Leu Pro Lys Phe Arg Asn
 65 70 75 80

Gly Lys Leu Pro Cys Val Val Glu Phe Val Gly Tyr Gly Gly Gly Arg
 85 90 95

Gly Phe Pro Tyr Asp Trp Leu Leu Trp Ser Ala Ala Gly Tyr Ala His
 100 105 110

Phe Ile Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Asn Trp Met Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Glu Asp Asn Pro Ser Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Leu Thr Lys Gly Val Leu Asn Pro Glu Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

Phe Met Asp Ala Phe Met Ala Val Glu Thr Ile Ser Gln Leu Glu Gln
 165 170 175

Ile Asp Ser Gln Thr Ile Ile Leu Ser Gly Ala Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Ser Lys Val Met Ala Leu Leu
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Tyr Lys Arg Ala Val Gln Ile Thr
 210 215 220

Asp Ser Met Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Arg Tyr Cys Lys Thr His Ile
 225 230 235 240

Asp Lys Ile Gln Thr Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Cys Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

Met Asp Asp Ile Cys Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
 275 280 285

Tyr Ala Gly Glu Lys Asp Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe His Thr Leu Glu Lys Leu Lys Phe Val Lys Lys
 305 310 315 320

Thr Ile Ser Met Arg Glu
 325

<210> 22
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Thermotoga petrophilia

<400> 22

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Gly Thr Leu
 20 25 30

Ala Glu Asn Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Met Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Met Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Asp Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Arg
165 170 175

Val Asp His Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
245 250 255

Asn Phe Ala Val Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
260 265 270

Met Asp Asn Ile Cys Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn His
275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Ile Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Arg
305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly
325

<210> 23

<211> 325

<212> PRT

<213> Thermotoga sp. RQ2

<400> 23

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Lys Glu Thr Leu
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Val Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Asp Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Arg
 165 170 175

Val Asp His Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
 245 250 255

Asn Phe Ala Val Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Cys Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn His
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Ile Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Arg
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly
 325

<210> 24
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> Thermotoga sp. RQ2

<400> 24

Met Ala Leu Phe Asp Met Pro Leu Glu Lys Leu Arg Ser Tyr Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Arg Tyr Glu Glu Glu Asp Phe Asp Leu Phe Trp Lys Glu Thr Leu
 20 25 30

Glu Glu Ser Arg Lys Phe Pro Leu Asp Pro Ile Phe Glu Arg Val Asp
 35 40 45

Tyr Leu Leu Glu Asn Val Glu Val Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Ala Trp Leu Ile Leu Pro Val Val Lys Lys
 65 70 75 80

Glu Glu Arg Leu Pro Cys Ile Val Glu Phe Ile Gly Tyr Arg Gly Gly
 85 90 95

Arg Gly Phe Pro Phe Asp Trp Leu Phe Trp Ser Ser Ala Gly Tyr Ala
 100 105 110

His Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Thr Ser Arg Val Lys Gly
 115 120 125

Asp Thr Pro Asp Tyr Cys Asp Glu Pro Ile Asn Pro Gln Phe Pro Gly
 130 135 140

Phe Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg
 145 150 155 160

Val Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Thr Ala Ser Ser Phe Pro
 165 170 175

Gly Ile Asp Pro Glu Arg Ile Ala Val Val Gly Thr Ser Gln Gly Gly
 180 185 190

Gly Ile Ala Leu Ala Val Ala Ala Leu Ser Glu Ile Pro Lys Ala Leu
 195 200 205

Val Ser Asn Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Ile
 210 215 220

Thr Asp Asn Ala Pro Tyr Ser Glu Ile Val Asn Tyr Leu Lys Val His
 225 230 235 240

Arg Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly
 245 250 255

Val Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Ala
 260 265 270

Leu Met Asp Lys Thr Cys Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn
 275 280 285

His Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Lys Val Tyr Pro Phe Asn Glu His
 290 295 300

Glu Gly Gly Glu Ser Phe Gln Arg Met Glu Glu Leu Arg Phe Met Lys
 305 310 315 320

Arg Ile Leu Lys Gly Glu Phe Lys Ala
 325

<211> 320

<212> PRT

<213> Thermoanaerobacterium saccharolyticum

<400> 25

Met Gly Leu Phe Asp Met Pro Leu Gln Lys Leu Arg Glu Tyr Thr Gly
 1 5 10 15

Thr Asn Pro Cys Pro Glu Asp Phe Asp Glu Tyr Trp Asp Arg Ala Leu
 20 25 30

Asp Glu Met Arg Ser Val Asp Pro Lys Ile Lys Met Lys Lys Ser Ser
 35 40 45

Phe Gln Val Pro Phe Ala Glu Cys Tyr Asp Leu Tyr Phe Thr Gly Val
 50 55 60

Arg Gly Ala Arg Ile His Ala Lys Tyr Ile Arg Pro Lys Thr Glu Gly
 65 70 75 80

Lys His Pro Ala Leu Ile Arg Phe His Gly Tyr Ser Ser Asn Ser Gly
 85 90 95

Asp Trp Asn Asp Lys Leu Asn Tyr Val Ala Ala Gly Phe Thr Val Val
 100 105 110

Ala Met Asp Ala Arg Gly Gln Gly Gly Gln Ser Gln Asp Val Gly Gly
 115 120 125

Val Asn Gly Asn Thr Leu Asn Gly His Ile Ile Arg Gly Leu Asp Asp
 130 135 140

Asp Ala Asp Asn Met Leu Phe Arg His Ile Phe Leu Asp Thr Ala Gln
 145 150 155 160

Leu Ala Gly Ile Val Met Asn Met Pro Glu Ile Asp Glu Asp Arg Val
 165 170 175

Ala Val Met Gly Pro Ser Gln Gly Gly Gly Leu Ser Leu Ala Cys Ala
 180 185 190

Ala Leu Glu Pro Lys Ile Arg Lys Val Val Ser Glu Tyr Pro Phe Leu
 195 200 205

Ser Asp Tyr Lys Arg Val Trp Asp Leu Asp Leu Ala Lys Asn Ala Tyr
 210 215 220

Gln Glu Ile Thr Asp Tyr Phe Arg Leu Phe Asp Pro Arg His Glu Arg
 225 230 235 240

Glu Asn Glu Val Phe Thr Lys Leu Gly Tyr Ile Asp Val Lys Asn Leu
 245 250 255

Ala Lys Arg Ile Lys Gly Asp Val Leu Met Cys Val Gly Leu Met Asp
 260 265 270

Gln Val Cys Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Asn Ile Gln
 275 280 285

Ser Lys Lys Asp Ile Lys Val Tyr Pro Asp Tyr Gly His Glu Pro Met
 290 295 300

Arg Gly Phe Gly Asp Leu Ala Met Gln Phe Met Leu Glu Leu Tyr Ser
 305 310 315 320

<210> 26
 <211> 312
 <212> PRT
 <213> Lactococcus lactis

<400> 26

Met Thr Lys Ile Asn Asn Trp Gln Asp Tyr Gln Gly Ser Ser Leu Lys
 1 5 10 15

Pro Glu Asp Phe Asp Lys Phe Trp Asp Glu Lys Ile Asn Leu Val Ser
 20 25 30

Asn His Gln Phe Glu Phe Glu Leu Ile Glu Lys Asn Leu Ser Ser Lys
 35 40 45

Val Val Asn Phe Tyr His Leu Trp Phe Thr Ala Ile Asp Gly Ala Lys
 50 55 60

Ile His Ala Gln Leu Ile Val Pro Lys Asn Leu Lys Glu Lys Tyr Pro
 65 70 75 80

Ala Ile Leu Gln Phe His Gly Tyr His Cys Asp Ser Gly Asp Trp Val
 85 90 95

Asp Lys Ile Gly Ile Val Ala Glu Gly Asn Val Val Leu Ala Leu Asp
 100 105 110

Cys Arg Gly Gln Gly Gly Leu Ser Gln Asp Asn Ile Gln Thr Met Gly
 115 120 125

Met Thr Met Lys Gly Leu Ile Val Arg Gly Ile Asp Glu Gly Tyr Glu
 130 135 140

Asn Leu Tyr Tyr Val Arg Gln Phe Met Asp Leu Ile Thr Ala Thr Lys
 145 150 155 160

Ile Leu Ser Glu Phe Asp Phe Val Asp Glu Thr Asn Ile Ser Ala Gln
 165 170 175

Gly Ala Ser Gln Gly Gly Ala Leu Ala Val Ala Cys Ala Ala Leu Ser
 180 185 190

Pro Leu Ile Lys Lys Val Thr Ala Thr Tyr Pro Phe Leu Ser Asp Tyr
 195 200 205

Arg Lys Ala Tyr Glu Leu Gly Ala Glu Glu Ser Ala Phe Glu Glu Leu
 210 215 220

Pro Tyr Trp Phe Gln Phe Lys Asp Pro Leu His Leu Arg Glu Asp Trp
 225 230 235 240

Phe Phe Asn Gln Leu Glu Tyr Ile Asp Ile Gln Asn Leu Ala Pro Arg
 245 250 255

Ile Lys Ala Glu Val Ile Trp Ile Leu Gly Gly Lys Asp Thr Val Val
 260 265 270

Pro Pro Ile Thr Gln Met Ala Ala Tyr Asn Lys Ile Gln Ser Lys Lys
 275 280 285

Ser Leu Tyr Val Leu Pro Glu Tyr Gly His Glu Tyr Leu Pro Lys Ile
 290 295 300

Ser Asp Trp Leu Arg Glu Asn Gln
 305 310

<211> 323
 <212> PRT
 <213> Mesorhizobium loti

<400> 27

Met Pro Phe Pro Asp Leu Ile Gln Pro Glu Leu Gly Ala Tyr Val Ser
 1 5 10 15

Ser Val Gly Met Pro Asp Asp Phe Ala Gln Phe Trp Thr Ser Thr Ile
 20 25 30

Ala Glu Ala Arg Gln Ala Gly Gly Glu Val Ser Ile Val Gln Ala Gln
 35 40 45

Thr Thr Leu Lys Ala Val Gln Ser Phe Asp Val Thr Phe Pro Gly Tyr
 50 55 60

Gly Gly His Pro Ile Lys Gly Trp Leu Ile Leu Pro Thr His His Lys
 65 70 75 80

Gly Arg Leu Pro Leu Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Gly Gly Gly Arg
 85 90 95

Gly Leu Ala His Glu Gln Leu His Trp Ala Ala Ser Gly Phe Ala Tyr
 100 105 110

Phe Arg Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Asp Trp Ser Val Gly Glu
 115 120 125

Thr Ala Asp Pro Val Gly Ser Thr Ser Ser Ile Pro Gly Phe Met Thr
 130 135 140

Arg Gly Val Leu Asp Lys Asn Asp Tyr Tyr Tyr Arg Arg Leu Phe Thr
 145 150 155 160

Asp Ala Val Arg Ala Ile Asp Ala Leu Leu Gly Leu Asp Phe Val Asp
 165 170 175

Pro Glu Arg Ile Ala Val Cys Gly Asp Ser Gln Gly Gly Gly Ile Ser
 180 185 190

Leu Ala Val Gly Gly Ile Asp Pro Arg Val Lys Ala Val Met Pro Asp
 195 200 205

Val Pro Phe Leu Cys Asp Phe Pro Arg Ala Val Gln Thr Ala Val Arg
 210 215 220

Asp Pro Tyr Leu Glu Ile Val Arg Phe Leu Ala Gln His Arg Glu Lys
 225 230 235 240

Lys Ala Ala Val Phe Glu Thr Leu Asn Tyr Phe Asp Cys Val Asn Phe
 245 250 255

Ala Arg Arg Ser Lys Ala Pro Ala Leu Phe Ser Val Ala Leu Met Asp
 260 265 270

Glu Val Cys Pro Pro Ser Thr Val Tyr Gly Ala Phe Asn Ala Tyr Ala
 275 280 285

Gly Glu Lys Thr Ile Thr Glu Tyr Glu Phe Asn Asn His Glu Gly Gly
 290 295 300

Gln Gly Tyr Gln Glu Arg Gln Gln Met Thr Trp Leu Ser Arg Leu Phe
 305 310 315 320

Gly Val Gly

<210> 28
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> Geobacillus stearothermophilus

<400> 28

Met Phe Asp Met Pro Leu Ala Gln Leu Gln Lys Tyr Met Gly Thr Asn
 1 5 10 15

Pro Lys Pro Ala Asp Phe Ala Asp Phe Trp Ser Arg Ala Leu Glu Glu
 20 25 30

Leu Ser Ala Gln Ser Leu His Tyr Glu Leu Ile Pro Ala Thr Phe Gln
 35 40 45

Thr Thr Val Ala Ser Cys Tyr His Leu Tyr Phe Thr Gly Val Gly Gly
 50 55 60

Ala Arg Val His Cys Gln Leu Val Lys Pro Arg Glu Gln Lys Gln Lys
 65 70 75 80

Gly Pro Gly Leu Val Trp Phe His Gly Tyr His Thr Asn Ser Gly Asp
85 90 95

Trp Val Asp Lys Leu Ala Tyr Ala Ala Ala Gly Phe Thr Val Leu Ala
100 105 110

Met Asp Cys Arg Gly Gln Gly Gly Lys Ser Glu Asp Asn Leu Gln Val
115 120 125

Lys Gly Pro Thr Leu Lys Gly His Ile Ile Arg Gly Ile Glu Asp Pro
130 135 140

Asn Pro His His Leu Tyr Tyr Arg Asn Val Phe Leu Asp Thr Val Gln
145 150 155 160

Ala Val Arg Ile Leu Cys Ser Met Asp His Ile Asp Arg Glu Arg Ile
165 170 175

Gly Val Tyr Gly Ala Ser Gln Gly Gly Ala Leu Ala Leu Ala Cys Ala
180 185 190

Ala Leu Glu Pro Ser Val Val Lys Lys Ala Val Val Leu Tyr Pro Phe
195 200 205

Leu Ser Asp Tyr Lys Arg Ala Gln Glu Leu Asp Met Lys Asn Thr Ala
210 215 220

Tyr Glu Glu Ile His Tyr Tyr Phe Arg Phe Leu Asp Pro Thr His Glu
225 230 235 240

Arg Glu Glu Glu Val Phe Tyr Lys Leu Gly Tyr Ile Asp Ile Gln Leu
245 250 255

Leu Ala Asp Arg Ile Cys Ala Asp Val Leu Trp Ala Val Ala Leu Glu
260 265 270

Asp His Ile Cys Pro Pro Ser Thr Gln Phe Ala Val Tyr Asn Lys Ile
275 280 285

Lys Ser Lys Lys Asp Met Val Leu Phe Tyr Glu Tyr Gly His Glu Tyr
290 295 300

Leu Pro Thr Met Gly Asp Arg Ala Tyr Leu Phe Phe Cys Pro Ile Phe
 305 310 315 320

Phe Pro Ile Gln Lys Arg Asn Val Lys
 325

<210> 29
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<400> 29

Ala His Pro Glu Ser Leu Gly Ile Lys Tyr Ala Leu Asp Gly Asn Ser
 1 5 10 15

Asp Pro His Ala
 20

<210> 30
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<400> 30

Ala Ser Val Ser Asn Tyr Pro Pro Ile His His Leu Ala Thr Ser Asn
 1 5 10 15

Thr Thr Val Asn
 20

<210> 31
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<400> 31

Asp Glu Cys Met Glu Pro Leu Asn Ala Ala His Cys Trp Arg
 1 5 10

<210> 32
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<400> 32

Asp	Glu	Cys	Met	His	Gly	Ser	Asp	Val	Glu	Phe	Cys	Thr	Ser
1				5					10				

<210> 33
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<400> 33

Asp	Leu	Cys	Ser	Met	Gln	Met	Met	Asn	Thr	Gly	Cys	His	Tyr
1				5					10				

<210> 34
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<400> 34

Asp	Leu	Cys	Ser	Ser	Pro	Ser	Thr	Trp	Gly	Ser	Cys	Ile	Arg
1				5					10				

<210> 35
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<400> 35

Asp	Pro	Asn	Glu	Ser	Asn	Tyr	Glu	Asn	Ala	Thr	Thr	Val	Ser	Gln	Pro
1				5					10					15	

Thr Arg His Leu
20

<210> 36
<211> 20
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<400> 36

Glu Pro Thr His Pro Thr Met Arg Ala Gln Met His Gln Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ser Ser Ser Pro
20

<210> 37
<211> 20
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<400> 37

Gly Asn Thr Asp Thr Thr Pro Pro Asn Ala Val Met Glu Pro Thr Val
1 5 10 15

Gln His Lys Trp
20

<210> 38
<211> 15
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<400> 38

Asn Gly Pro Asp Met Val Gln Ser Val Gly Lys His Lys Asn Ser
1 5 10 15

<210> 39
<211> 15
<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 39

Asn	Gly	Pro	Glu	Val	Arg	Gln	Ile	Pro	Ala	Asn	Phe	Glu	Lys	Leu
1				5					10					15

<210> 40

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 40

Asn	Asn	Thr	Ser	Ala	Asp	Asn	Pro	Pro	Glu	Thr	Asp	Ser	Lys	His	His
1				5					10					15	

Leu	Ser	Met	Ser
			20

<210> 41

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 41

Asn	Asn	Thr	Trp	Pro	Glu	Gly	Ala	Gly	His	Thr	Met	Pro	Ser	Thr	Asn
1				5					10					15	

Ile	Arg	Gln	Ala
			20

<210> 42

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 42

Asn Pro Thr Ala Thr Pro His Met Lys Asp Pro Met His Ser Asn Ala
 1 5 10 15

His Ser Ser Ala
 20

<210> 43
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<400> 43

Asn Pro Thr Asp His Ile Pro Ala Asn Ser Thr Asn Ser Arg Val Ser
 1 5 10 15

Lys Gly Asn Thr
 20

<210> 44
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<400> 44

Asn Pro Thr Asp Ser Thr His Met Met His Ala Arg Asn His Glu
 1 5 10 15

<210> 45
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<400> 45

Gln His Cys Ile Thr Glu Arg Leu His Pro Pro Cys Thr Lys
 1 5 10

<210> 46
 <211> 14
 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 46

Thr	Pro	Cys	Ala	Pro	Ala	Ser	Phe	Asn	Pro	His	Cys	Ser	Arg
1				5					10				

<210> 47

<211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 47

Thr	Pro	Cys	Ala	Thr	Tyr	Pro	His	Phe	Ser	Gly	Cys	Arg	Ala
1				5					10				

<210> 48

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 48

Trp	Cys	Thr	Asp	Phe	Cys	Thr	Arg	Ser	Thr	Pro	Thr	Ser	Thr	Ser	Arg
1				5					10					15	

Ser	Thr	Thr	Ser
			20

<210> 49

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 49

Ala	Pro	Pro	Leu	Lys	Thr	Tyr	Met	Gln	Glu	Arg	Glu	Leu	Thr	Met	Ser
1				5					10					15	

Gln Asn Lys Asp
20

<210> 50
<211> 20
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<400> 50

Glu Pro Pro Thr Arg Thr Arg Val Asn Asn His Thr Val Thr Val Gln
1 5 10 15

Ala Gln Gln His
20

<210> 51
<211> 14
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<400> 51

Gly Tyr Cys Leu Arg Gly Asp Glu Pro Ala Val Cys Ser Gly
1 5 10

<210> 52
<211> 20
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<400> 52

Leu Ser Ser Lys Asp Phe Gly Val Thr Asn Thr Asp Gln Arg Thr Tyr
1 5 10 15

Asp Tyr Thr Thr
20

<210> 53
<211> 14
<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 53

Asn	Phe	Cys	Glu	Thr	Gln	Leu	Asp	Leu	Ser	Val	Cys	Thr	Val
1				5					10				

<210> 54

<211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 54

Asn	Thr	Cys	Gln	Pro	Thr	Lys	Asn	Ala	Thr	Pro	Cys	Ser	Ala
1				5					10				

<210> 55

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 55

Pro	Ser	Glu	Pro	Glu	Arg	Arg	Asp	Arg	Asn	Ile	Ala	Ala	Asn	Ala	Gly
1				5					10					15	

Arg	Phe	Asn	Thr
			20

<210> 56

<211> 18

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 56

Thr	His	Asn	Met	Ser	His	Phe	Pro	Pro	Ser	Gly	His	Pro	Lys	Arg	Thr
1				5					10					15	

Ala Thr

<210> 57
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<400> 57

Thr Thr Cys Pro Thr Met Gly Thr Tyr His Val Cys Trp Leu
 1 5 10

<210> 58
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<400> 58

Tyr Cys Ala Asp His Thr Pro Asp Pro Ala Asn Pro Asn Lys Ile Cys
 1 5 10 15

Gly Tyr Ser His
 20

<210> 59
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<400> 59

Ala Ala Asn Pro His Thr Glu Trp Asp Arg Asp Ala Phe Gln Leu Ala
 1 5 10 15

Met Pro Pro Lys
 20

<210> 60
 <211> 20
 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 60

Asp	Leu	His	Pro	Met	Asp	Pro	Ser	Asn	Lys	Arg	Pro	Asp	Asn	Pro	Ser
1				5					10					15	

Asp	Leu	His	Thr
			20

<210> 61

<211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 61

Glu	Ser	Cys	Val	Ser	Asn	Ala	Leu	Met	Asn	Gln	Cys	Ile	Tyr
1				5					10				

<210> 62

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 62

His	Asn	Lys	Ala	Asp	Ser	Trp	Asp	Pro	Asp	Leu	Pro	Pro	His	Ala	Gly
1				5					10					15	

Met	Ser	Leu	Gly
			20

<210> 63

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 63

Leu Asn Asp Gln Arg Lys Pro Gly Pro Pro Thr Met Pro Thr His Ser
 1 5 10 15

Pro Ala Val Gly
 20

<210> 64
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<400> 64

Asn Thr Cys Ala Thr Ser Pro Asn Ser Tyr Thr Cys Ser Asn
 1 5 10

<210> 65
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<400> 65

Ser Asp Cys Thr Ala Gly Leu Val Pro Pro Leu Cys Ala Thr
 1 5 10

<210> 66
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<400> 66

Thr Ile Glu Ser Ser Gln His Ser Arg Thr His Gln Gln Asn Tyr Gly
 1 5 10 15

Ser Thr Lys Thr
 20

<210> 67
 <211> 20
 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 67

Val	Gly	Thr	Met	Lys	Gln	His	Pro	Thr	Thr	Thr	Gln	Pro	Pro	Arg	Val
1				5					10					15	

Ser	Ala	Thr	Asn
			20

<210> 68

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 68

Tyr	Ser	Glu	Thr	Pro	Asn	Asp	Gln	Lys	Pro	Asn	Pro	His	Tyr	Lys	Val
1				5					10					15	

Ser	Gly	Thr	Lys
			20

<210> 69

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 69

Asn	Gly	Asn	Asn	His	Thr	Asp	Ile	Pro	Asn	Arg	Ser	Ser	Tyr	Thr	Gly
1				5					10					15	

Gly	Ser	Phe	Ala
			20

<210> 70

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 70

Thr	Met	Thr	Asn	His	Val	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Thr	Glu	Lys	His	Ser	Ser
1				5					10					15	

Thr	His	Arg	Ser
			20

<210> 71

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 71

Thr	Thr	Tyr	His	Tyr	Lys	Asn	Ile	Tyr	Gln	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln	Arg
1				5					10					15	

Asn	Pro	Ala	Val
			20

<210> 72

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 72

Val	Glu	Pro	Ala	Thr	Lys	Asn	Met	Arg	Glu	Ala	Arg	Ser	Ser	Thr	Gln
1				5					10					15	

Met	Arg	Arg	Ile
			20

<210> 73

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 73

Tyr Leu Leu Pro Lys Asp Gln Thr Thr Ala Pro Gln Val Thr Pro Ile
 1 5 10 15

Val Gln His Lys
 20

<210> 74
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 74

Ala Ser Asn Leu Asp Ser Thr Phe Thr Ala Ile Asn Thr Pro Ala Cys
 1 5 10 15

Cys Thr

<210> 75
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 75

Glu Phe Pro Tyr Tyr Asn Asp Asn Pro Pro Asn Pro Glu Arg His Thr
 1 5 10 15

Leu Arg

<210> 76
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 76

Gly Met Pro Thr Arg Tyr Tyr His Asn Thr Pro Pro His Leu Thr Pro
 1 5 10 15

Lys Phe

<210> 77
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 77

His	Lys	Asn	Ala	Ile	Gln	Pro	Val	Asn	Asp	Ala	Thr	Thr	Leu	Asp	Thr
1				5				10					15		

Thr Met

<210> 78
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 78

Ala	Val	Val	Pro	Ala	Asp	Leu	Asn	Asp	His	Ala	Asn	His	Leu	Ser
1				5				10					15	

<210> 79
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 79

Asp	Leu	Gly	Thr	Phe	Pro	Asn	Arg	Thr	Leu	Lys	Met	Ala	Ala	His
1				5				10						15

<210> 80
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 80

Phe Asp Gly Ile Gly Leu Gly Thr Ala Thr Arg His Gln Asn Arg
1 5 10 15

<210> 81

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 81

Gln Ala Ala Gln Val His Met Met Gln His Ser Arg Pro Thr Thr
1 5 10 15

<210> 82

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 82

Ser Glu Ala Arg Ala Arg Thr Phe Asn Asp His Thr Thr Pro Met Pro
1 5 10 15

Ile Ile

<210> 83

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 83

Glu Leu Asp His Asp Ser Arg His Tyr Met Asn Gly Leu Gln Arg Lys
1 5 10 15

Val Thr

<210> 84

<211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 84

Gly	Pro	Gln	His	Val	Leu	Met	Gln	Asp	Thr	His	Gln	Gly	Tyr	Ala	Phe
1				5					10					15	

Asp Asn

<210> 85
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 85

Thr	Thr	Gly	Ser	Ser	Ser	Gln	Ala	Asp	Thr	Ser	Ala	Ser	Met	Ser	Ile
1				5					10					15	

Val	Pro	Ala	His
			20

<210> 86
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 86

Lys	Ala	Pro	Ile	Ala	Asn	Met	Leu	Gln	Pro	His	Ser	Tyr	Gln	Tyr	Ser
1				5					10					15	

Val Ala

<210> 87
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 87

Thr	Tyr	Gln	Gly	Val	Pro	Ser	Trp	Pro	Ala	Val	Ile	Asp	Asp	Ala	Ile
1				5					10					15	

Arg Arg

<210> 88

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 88

Val	Asn	Pro	Asn	Trp	Val	Glu	Thr	Gln	Ala	Leu	His	Gln	Pro	Pro	Gly
1			5						10					15	

Asn Thr

<210> 89

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 89

Asp	His	Asn	Asn	Arg	Gln	His	Ala	Val	Glu	Val	Arg	Glu	Asn	Lys	Thr
1			5						10					15	

His	Thr	Ala	Arg
			20

<210> 90

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 90

Ile Tyr Pro Asn Glu Ser Met Ser Thr Ser Asn Val Arg Gly Pro Tyr
1 5 10 15

His Pro

<210> 91

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 91

His Asp Pro Asn His Leu Thr His Gln Ala Arg Thr Ile Tyr Arg Asn
1 5 10 15

Ala Asn His Thr
20

<210> 92

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 92

Ser Asn Ala Thr Met Tyr Asn Ile Gln Ser His Ser His His Gln
1 5 10 15

<210> 93

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 93

Ala Asn Glu Leu Ser Thr Tyr Ala Gln Thr Asn Pro Gly Ser Gly
1 5 10 15

<210> 94

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 94

Asp	Thr	Ile	His	Pro	Asn	Lys	Met	Lys	Ser	Pro	Ser	Ser	Pro	Leu
1				5					10					15

<210> 95
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 95

Ala	Pro	Pro	Thr	Tyr	Gln	Thr	Ala	Ser	Tyr	Pro	His	Asn	Leu	Pro	Ser
1				5					10						15

Lys	Arg	Lys	Met
			20

<210> 96
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 96

Gln	Val	Pro	Asp	Tyr	Leu	Ser	Pro	Thr	His	Gln	Lys	Lys	Ala	Phe	Leu
1				5					10						15

Glu	Ile	Pro	Thr
			20

<210> 97
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 97

Thr Asn Asp Leu His Ala Asn Pro Phe Thr Gly Thr Tyr Ile Ala Pro
1 5 10 15

Asp Pro Thr Ser
20

<210> 98

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 98

His Lys Asn Glu Asn Ile Met Gln Tyr Asn Val Asn Asp Arg Trp His
1 5 10 15

Ile Thr Pro Ala
20

<210> 99

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 99

Ile Asp Gly Pro His His Ser Pro Val His Arg Tyr His Thr Pro Ser
1 5 10 15

Ile Thr

<210> 100

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 100

Ala Ile Glu Tyr Gln His Ser Ala Thr Thr Pro Trp Thr Met Arg Thr
 1 5 10 15

Arg Leu Pro Pro
 20

<210> 101
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 101

Glu Phe Tyr Pro Phe Ala Glu Val Pro Pro Glu Lys Ser Gly Ile Gly
 1 5 10 15

Arg Gln Val Phe
 20

<210> 102
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 102

Gly Val His Gln Tyr Ser Arg Pro Thr Val Pro Ser Tyr Leu Trp Thr
 1 5 10 15

Ser Gly Gln His
 20

<210> 103
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 103

Gly Tyr Gln Pro His Tyr Val Asp His Thr Ile Gly Trp Gln Pro Met
 1 5 10 15

Ile Arg Pro Asn
20

<210> 104
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 104

Gln Phe Asn Gln Thr Ser His Ser Phe Met His Gly Thr Ser Gly Tyr
1 5 10 15

Val Pro Gly Lys
20

<210> 105
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 105

Ser Phe Ser Trp His Arg Gly Asp Trp Glu Leu Gly His Gln Ser Lys
1 5 10 15

Thr Met Gly Met
20

<210> 106
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 106

Ser Met Trp His Asp Ile Thr Lys Arg Tyr Arg Asn Pro Ser Glu Met
1 5 10 15

Val Ser Ala Tyr
20

<210> 107
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 107

Thr	His	Gly	Asn	Lys	His	Gln	Ser	Trp	Thr	Tyr	Pro	Ser	Glu	Ile	Asn
1				5					10					15	

His	Lys	Asn	Tyr
		20	

<210> 108
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 108

Trp	His	Glu	Pro	His	Gln	Phe	Ser	Gly	Glu	Asn	Thr	Asp	Tyr	Ser	Ser
1				5					10					15	

Ser	Met	Gly	Thr
		20	

<210> 109
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 109

Thr	His	Gly	Asn	Lys	His	Gln	Ser	Trp	Thr	Tyr	Pro	Ser	Glu	Ile	Asn
1				5					10					15	

His	Lys	Asn	Tyr
		20	

<210> 110
 <211> 16
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 110

Asp	Gly	Tyr	Lys	Leu	Gln	Thr	Ser	Leu	Asp	Trp	Gln	Met	Trp	Asn	Pro
1				5					10					15	

<210> 111

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 111

Phe	Pro	Ser	Lys	Trp	Tyr	Asn	His	His	Arg	His	Ile	Thr	Gly	His	Val
1				5					10					15	

<210> 112

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 112

Gly	Gly	Met	Gly	Ala	Leu	Glu	Ser	Tyr	Arg	Gln	Trp	Asn	His	Leu	Ala
1				5					10					15	

<210> 113

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 113

Gly	Ile	Asn	Lys	Gly	Gln	Arg	Pro	Pro	Trp	Glu	Ser	Trp	His	Glu	Asn
1				5					10					15	

<210> 114

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 114

Gly	Tyr	Gly	Gln	Tyr	Val	Ser	Gln	Gln	Thr	Trp	Ala	His	Ser	Asn	Lys
1				5					10					15	

<210> 115

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 115

His	Asp	His	Leu	Ser	Trp	Trp	Gly	Gln	Phe	Asp	Arg	Gln	Asn	Leu	Leu
1				5					10					15	

<210> 116

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 116

Met	Pro	Gly	His	Gln	Glu	Ser	Ile	Lys	Val	Gln	Asn	Trp	Asn	Arg	Val
1				5					10					15	

<210> 117

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 117

Asn	Leu	His	Ser	Pro	Trp	Pro	Ser	His	Ala	Ala	His	His	Trp	Ser	Thr
1				5					10					15	

<210> 118

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 118

Asn	Gln	Gln	Met	Lys	Leu	Val	Pro	Gln	His	Trp	His	Arg	Ala	Gln	Pro
1				5					10					15	

<210> 119

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético enlazado a la superficie oral

<400> 119

Ser	Glu	Lys	Trp	Phe	Asn	Pro	Gly	Pro	Trp	Pro	Lys	Leu	Ala	Thr	Gln
1				5					10					15	

<210> 120

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 120

Ser	Ser	Arg	Pro	Asn	Gly	Asn	Asn	His	Thr	Asp	Ile	Pro	Asn	Arg	Ser
1				5					10					15	

Ser	Tyr	Thr	Gly	Gly	Ser	Phe	Ala	Lys
			20					25

<210> 121

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 121

Ser	Ser	Arg	Pro	Thr	Met	Thr	Asn	His	Val	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Thr	Glu
1				5					10					15	

Lys	His	Ser	Ser	Thr	His	Arg	Ser	Lys
			20					25

<210> 122
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 122

Ser Ser Arg Pro Thr Thr Tyr His Tyr Lys Asn Ile Tyr Gln Glu Ser
 1 5 10 15

Tyr Gln Gln Arg Asn Pro Ala Val Lys
 20 25

<210> 123
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 123

Ser Ser Arg Pro Val Glu Pro Ala Thr Lys Asn Met Arg Glu Ala Arg
 1 5 10 15

Ser Ser Thr Gln Met Arg Arg Ile Lys
 20 25

<210> 124
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 124

Ser Ser Arg Pro Tyr Leu Leu Pro Lys Asp Gln Thr Thr Ala Pro Gln
 1 5 10 15

Val Thr Pro Ile Val Gln His Lys Lys
 20 25

<210> 125
 <211> 23
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 125

Ser	Ser	Arg	Pro	Glu	Phe	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Asp	Asn	Pro	Pro	Asn	Pro
1				5					10					15	

Glu	Arg	His	Thr	Leu	Arg	Lys
			20			

<210> 126

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 126

Ser	Ser	Arg	Pro	Asp	Leu	Gly	Thr	Phe	Pro	Asn	Arg	Thr	Leu	Lys	Met
1				5					10					15	

Ala	Ala	His	Lys
			20

<210> 127

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 127

Ser	Ser	Arg	Pro	Phe	Asp	Gly	Ile	Gly	Leu	Gly	Thr	Ala	Thr	Arg	His
1				5					10					15	

Gln	Asn	Arg	Lys
			20

<210> 128

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 128

Ser	Ser	Arg	Pro	Gln	Ala	Ala	Gln	Val	His	Met	Met	Gln	His	Ser	Arg
1				5					10					15	

Pro	Thr	Thr	Lys
			20

<210> 129

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 129

Ser	Ser	Arg	Pro	Ser	Glu	Ala	Arg	Ala	Arg	Thr	Phe	Asn	Asp	His	Thr
1				5					10					15	

Thr	Pro	Met	Pro	Ile	Ile	Lys
						20

<210> 130

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 130

Ser	Ser	Arg	Pro	Glu	Leu	Asp	His	Asp	Ser	Arg	His	Tyr	Met	Asn	Gly
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Lys	Val	Thr	Lys
						20

<210> 131

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 131

Ser Ser Arg Pro Gly Pro Gln His Val Leu Met Gln Asp Thr His Gln
 1 5 10 15

Gly Tyr Ala Phe Asp Asn Lys
 20

<210> 132
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 132

Ser Ser Arg Pro Thr Thr Gly Ser Ser Ser Gln Ala Asp Thr Ser Ala
 1 5 10 15

Ser Met Ser Ile Val Pro Ala His Lys
 20 25

<210> 133
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 133

Ser Ser Arg Pro Thr Tyr Gln Gly Val Pro Ser Trp Pro Ala Val Ile
 1 5 10 15

Asp Asp Ala Ile Arg Arg Lys
 20

<210> 134
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 134

Ser Ser Arg Pro Val Asn Pro Asn Trp Val Glu Thr Gln Ala Leu His
 1 5 10 15

Gln Pro Pro Gly Asn Thr Lys
20

<210> 135
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> constructo sintético

<400> 135

Ser Ser Arg Pro Ile Tyr Pro Asn Glu Ser Met Ser Thr Ser Asn Val
1 5 10 15

Arg Gly Pro Tyr His Pro Lys
20

<210> 136
<211> 25
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> constructo sintético

<400> 136

Ser Ser Arg Pro His Asp Pro Asn His Leu Thr His Gln Ala Arg Thr
1 5 10 15

Ile Tyr Arg Asn Ala Asn His Thr Lys
20 25

<210> 137
<211> 25
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> constructo sintético

<400> 137

Ser Ser Arg Pro Ala Pro Pro Thr Tyr Gln Thr Ala Ser Tyr Pro His
1 5 10 15

Asn Leu Pro Ser Lys Arg Lys Met Lys
20 25

<210> 138
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 138

Ser	Ser	Arg	Pro	Gln	Val	Pro	Asp	Tyr	Leu	Ser	Pro	Thr	His	Gln	Lys
1				5					10					15	

Lys	Ala	Phe	Leu	Glu	Ile	Pro	Thr	Lys
			20					25

<210> 139
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 139

Ser	Ser	Arg	Pro	His	Lys	Asn	Glu	Asn	Ile	Met	Gln	Tyr	Asn	Val	Asn
1				5					10					15	

Asp	Arg	Trp	His	Ile	Thr	Pro	Ala	Lys
			20					25

<210> 140
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 140

Ser	Asn	Ala	Thr	Met	Tyr	Asn	Ile	Gln	Ser	His	Ser	His	His	Gln
1				5					10					15

<210> 141
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 141

Gln	Ala	Ala	Gln	Val	His	Met	Met	Gln	His	Ser	Arg	Pro	Thr	Thr
1				5					10					15

<210> 142

<211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 142

His	Asp	Pro	Tyr	Thr	Met	Lys	Ser	Ala	Leu	Arg	Gln	Ser	Thr	Ser
1				5					10					15

<210> 143

<211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 143

Asp	Leu	Gly	Thr	Phe	Pro	Asn	Arg	Thr	Leu	Lys	Met	Ala	Ala	His
1				5					10					15

<210> 144

<211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 144

Asp	Thr	Ile	His	Pro	Asn	Lys	Met	Lys	Ser	Pro	Ser	Ser	Pro	Leu
1				5					10					15

<210> 145

<211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 145

Gly Ser Asn Asn His Leu Pro Ser Thr Val Pro Arg Leu Thr Val
 1 5 10 15

<210> 146
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 146

Ser Asn Pro Ile Pro Asn Phe Ala His Asp Leu Arg His Ser Lys Tyr
 1 5 10 15

Asn Ser

<210> 147
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 147

Thr Lys Pro Pro Arg Thr Pro Thr Ala Asn Thr Ser Arg Pro His His
 1 5 10 15

Asn Phe

<210> 148
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 148

Ala Asn Ser Gly Phe Pro Ile Trp Leu Gln Lys Tyr Pro Trp Ser Glu
 1 5 10 15

Val Gln Gln Glu
 20

<210> 149
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 149

Ala	Thr	Pro	Arg	Leu	Thr	Pro	Glu	Ala	His	His	Lys	Ala	Gly	Asn	Trp
1				5					10					15	

Tyr Ala Ser

<210> 150
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 150

Ala	Thr	Pro	Ser	Gln	His	Arg	Tyr	Gly	Leu	Met	Gln	Asn	His	Ala	Pro
1				5					10					15	

Asn	Gly	Ile	Glu
			20

<210> 151
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 151

Gly	Met	Gly	Ser	Glu	Val	Leu	Ser	Gln	Tyr	Pro	Gln	Ala	Pro	Val	Gly
1				5					10					15	

<210> 152
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 152

Thr Thr Tyr His Tyr Lys Asn Ile Tyr Gln Glu Ser Tyr Gln Gln Arg
1 5 10 15

Asn Pro Ala Val Lys
20

<210> 153

<211> 16

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 153

Ser Asn Ala Thr Met Tyr Asn Ile Gln Ser His Ser His His Gln Lys
1 5 10 15

<210> 154

<211> 16

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 154

Gln Ala Ala Gln Val His Met Met Gln His Ser Arg Pro Thr Thr Lys
1 5 10 15

<210> 155

<211> 16

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 155

His Asp Pro Tyr Thr Met Lys Ser Ala Leu Arg Gln Ser Thr Ser Lys
1 5 10 15

<210> 156

<211> 16

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 156

Asp	Leu	Gly	Thr	Phe	Pro	Asn	Arg	Thr	Leu	Lys	Met	Ala	Ala	His	Lys
1				5					10					15	

<210> 157

<211> 16

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 157

Asp	Thr	Ile	His	Pro	Asn	Lys	Met	Lys	Ser	Pro	Ser	Ser	Pro	Leu	Lys
1				5					10					15	

<210> 158

<211> 16

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 158

Gly	Ser	Asn	Asn	His	Leu	Pro	Ser	Thr	Val	Pro	Arg	Leu	Thr	Val	Lys
1				5					10					15	

<210> 159

<211> 19

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 159

Ser	Asn	Pro	Ile	Pro	Asn	Phe	Ala	His	Asp	Leu	Arg	His	Ser	Lys	Tyr
1				5					10					15	

Asn Ser Lys

<210> 160

<211> 19

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 160

Thr	Lys	Pro	Pro	Arg	Thr	Pro	Thr	Ala	Asn	Thr	Ser	Arg	Pro	His	His
1				5					10					15	

Asn Phe Lys

<210> 161
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 161

Ala	Asn	Ser	Gly	Phe	Pro	Ile	Trp	Leu	Gln	Lys	Tyr	Pro	Trp	Ser	Glu
1				5					10					15	

Val Gln Gln Glu Lys
 20

<210> 162
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 162

Ala	Thr	Pro	Ser	Gln	His	Arg	Tyr	Gly	Leu	Met	Gln	Asn	His	Ala	Pro
1				5					10					15	

Asn Gly Ile Glu Lys
 20

<210> 163
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 163

Gly	Met	Gly	Ser	Glu	Val	Leu	Ser	Gln	Tyr	Pro	Gln	Ala	Pro	Val	Gly
1				5					10					15	

Lys

<210> 164

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético - caspace 3 cleavable linker

<400> 164

Leu	Glu	Ser	Gly	Asp	Glu	Val	Asp
1				5			

<210> 165

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 165

Thr	Ser	Thr	Ser	Lys	Ala	Ser	Thr	Thr	Thr	Thr	Ser	Ser	Lys	Thr	Thr
1				5					10					15	

Thr	Thr	Ser	Ser	Lys	Thr	Thr	Thr	Thr	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Thr
			20				25					30		

Ser	Ser	Ser	Ser	Thr
			35	

<210> 166

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 166

Gly Gln Gly Gly Tyr Gly Gly Leu Gly Ser Gln Gly Ala Gly Arg Gly
1 5 10 15

Gly Leu Gly Gly Gln Gly
20

<210> 167

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 167

Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gln Gln
1 5 10

<210> 168

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 168

Gly Gly Ser Gly Pro Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 169

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 169

Gly Gly Pro Lys Lys
1 5

<210> 170

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 170

Gly Pro Gly Val Gly
 1 5

<210> 171
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 171

Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly
 1 5

<210> 172
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 172

Gly Gly Gly Cys
 1

<210> 173
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 173

Pro His Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly Ser
 1 5 10

<210> 174
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 174

Gly Pro Glu Glu Ala Ala Lys Lys Glu Glu Ala Ala Lys Lys Pro Ala
1 5 10 15

<210> 175

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 175

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 176

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 176

Gly Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Ile Pro Glu Pro Pro Lys
1 5 10 15

Glu Ala Pro Val Val Ile Glu Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Pro Lys Pro Pro Ala
35

<210> 177

<211> 18

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 177

Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro
1 5 10 15

Gly Ser

<210> 178

<211> 431

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 178

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly
 325 330 335

Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Pro Ser Ala Gln Ser Gln Leu Pro Asp
 340 345 350

Lys His Ser Gly Leu His Glu Arg Ala Pro Gln Arg Tyr Gly Pro Glu
 355 360 365

Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Ile Pro Glu Pro Pro Lys Glu Ala Pro
 370 375 380

Val Val Ile Glu Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro
 385 390 395 400

Pro Ala His Asp His Lys Asn Gln Lys Glu Thr His Gln Arg His Ala
 405 410 415

Ala Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro His His His His His His
 420 425 430

<210> 179

<211> 353

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 179

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly
 325 330 335

Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly
 340 345 350

Lys

<210> 180

<211> 359

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 180

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly
 325 330 335

Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly
 340 345 350

Lys His His His His His His
 355

<210> 181

<211> 375

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 181

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Thr Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly
 325 330 335

Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Thr Lys Pro Pro Arg Thr Pro Thr Ala
 340 345 350

Asn Thr Ser Arg Pro His His Asn Phe Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 355 360 365

Pro His His His His His His
 370 375

<210> 182
 <211> 431
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 182

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
260 265 270

Met Asp Asn Ile Thr Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly
 325 330 335

Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Pro Ser Ala Gln Ser Gln Leu Pro Asp
 340 345 350

Lys His Ser Gly Leu His Glu Arg Ala Pro Gln Arg Tyr Gly Pro Glu
 355 360 365

Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Ile Pro Glu Pro Pro Lys Glu Ala Pro
 370 375 380

Val Val Ile Glu Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro
 385 390 395 400

Pro Ala His Asp His Lys Asn Gln Lys Glu Thr His Gln Arg His Ala
 405 410 415

Ala Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro His His His His His His
 420 425 430

<210> 183

<211> 359

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 183

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

100

Met Asp Asn Ile Thr Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly
325 330 335

Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly
340 345 350

Lys His His His His His His
355

<210> 184

<211> 386

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 184

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Glu Pro Glu Pro Glu Gly Pro Gly Ser Gly Gly
 325 330 335

Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Glu Pro Glu Pro
 340 345 350

Glu Trp Lys Thr Lys Lys Ile Leu Leu Ser Arg Thr Arg Arg Ile Met
 355 360 365

Arg Gln Val Val Arg Ser Val Met His Lys Ile Trp His His His His
 370 375 380

His His
 385

<210> 185
 <211> 387
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 185

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu
 325 330 335

Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro
 340 345 350

Gly Ser Trp Lys Thr Lys Lys Ile Leu Leu Ser Arg Thr Arg Arg Ile
 355 360 365

Met Arg Gln Val Val Arg Ser Val Met His Lys Ile Trp His His His
 370 375 380

His His His
 385

<210> 186
 <211> 386
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 186

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Glu Pro Glu Pro Glu Gly Pro Gly Ser Gly Gly
 325 330 335

Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Glu Pro Glu Pro
 340 345 350

Glu Pro Leu Trp Arg Arg Ile Thr Lys Arg Lys Leu Val Arg Pro Val
 355 360 365

Ala Thr Leu Met Trp Tyr Trp Phe Thr Ser Lys Arg His His His His
 370 375 380

His His
 385

<210> 187

<211> 387

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 187

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu
 325 330 335

Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro
 340 345 350

Gly Ser Pro Leu Trp Arg Arg Ile Thr Lys Arg Lys Leu Val Arg Pro
 355 360 365

Val Ala Thr Leu Met Trp Tyr Trp Phe Thr Ser Lys Arg His His His
 370 375 380

His His His
 385

<210> 188
 <211> 382
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 188

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Glu Pro Glu Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly
 325 330 335

Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Glu Pro Glu Arg Met Leu
 340 345 350

Ser Arg Ile Leu Arg Met Phe Val Arg Ile Leu Lys Arg Glu Arg Leu
 355 360 365

Ser Gln Val Arg Gly Leu Phe Val His His His His His His
 370 375 380

<211> 383
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 189

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gly Pro Gly Ser
 325 330 335

Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Arg Met
 340 345 350

Leu Ser Arg Ile Leu Arg Met Phe Val Arg Ile Leu Lys Arg Glu Arg
 355 360 365

Leu Ser Gln Val Arg Gly Leu Phe Val His His His His His His
 370 375 380

<210> 190

<211> 390

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 190

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1 5 10 15
 Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20 25 30
 Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35 40 45
 Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60
 Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
 65 70 75 80
 Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85 90 95
 Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100 105 110
 Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115 120 125
 Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140
 Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160
 Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
 165 170 175
 Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190
 Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
 195 200 205
 Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
 210 215 220

113

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gly Pro Gly Ser
325 330 335

Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Glu Pro
340 345 350

Glu Pro Glu Pro Glu Leu Arg Phe Leu Ala Arg Arg Phe Leu Lys Leu
355 360 365

Arg Arg Ala Arg Lys Trp Trp Asn Ala Trp Lys Val Trp Val Thr Arg
370 375 380

His His His His His His
385 390

<210> 191
<211> 391
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> constructo sintético

<400> 191

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val
245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu
260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr
275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys
305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu
325 330 335

Pro Glu Pro Glu Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser
340 345 350

Ala Gly Gly Pro Gly Ser Leu Arg Phe Leu Ala Arg Arg Phe Leu Lys
355 360 365

Leu Arg Arg Ala Arg Lys Trp Trp Asn Ala Trp Lys Val Trp Val Thr
370 375 380

Arg His His His His His His
385 390

<210> 192

<211> 426

<212> PRT

<213> secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> constructo sintético

<400> 192

Met Gln Leu Phe Asp Leu Ser Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Lys Pro
1 5 10 15

Lys Lys Thr Ala Arg Pro Asp Phe Ser Asp Phe Trp Lys Lys Ser Leu
20 25 30

116

Glu Glu Leu Arg Gln Val Glu Ala Glu Pro Thr Leu Glu Ser Tyr Asp
35 40 45

Tyr Pro Val Lys Gly Val Lys Val Tyr Arg Leu Thr Tyr Gln Ser Phe
50 55 60

Gly His Ser Lys Ile Glu Gly Phe Tyr Ala Val Pro Asp Gln Thr Gly
65 70 75 80

Pro His Pro Ala Leu Val Arg Phe His Gly Tyr Asn Ala Ser Tyr Asp
85 90 95

Gly Gly Ile His Asp Ile Val Asn Trp Ala Leu His Gly Tyr Ala Thr
100 105 110

Phe Gly Met Leu Val Arg Gly Gln Gly Gly Ser Glu Asp Thr Ser Val
115 120 125

Thr Pro Gly Gly His Ala Leu Gly Trp Met Thr Lys Gly Ile Leu Ser
130 135 140

Lys Asp Thr Tyr Tyr Tyr Arg Gly Val Tyr Leu Asp Ala Val Arg Ala
145 150 155 160

Leu Glu Val Ile Gln Ser Phe Pro Glu Val Asp Glu His Arg Ile Gly
165 170 175

Val Ile Gly Gly Ser Gln Gly Gly Ala Leu Ala Ile Ala Ala Ala Ala
180 185 190

Leu Ser Asp Ile Pro Lys Val Val Val Ala Asp Tyr Pro Tyr Leu Ser
195 200 205

Asn Phe Glu Arg Ala Val Asp Val Ala Leu Glu Gln Pro Tyr Leu Glu
210 215 220

Ile Asn Ser Tyr Phe Arg Arg Asn Ser Asp Pro Lys Val Glu Glu Lys
225 230 235 240

Ala Phe Glu Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Leu Ile Asn Leu Ala Gly Trp
245 250 255

Val Lys Gln Pro Thr Leu Met Ala Ile Gly Leu Ile Asp Lys Ile Thr
 260 265 270

Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn His Leu Glu Thr Asp Lys
 275 280 285

Asp Leu Lys Val Tyr Arg Tyr Phe Gly His Glu Phe Ile Pro Ala Phe
 290 295 300

Gln Thr Glu Lys Leu Ser Phe Leu Gln Lys His Leu Leu Leu Ser Thr
 305 310 315 320

Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro
 325 330 335

Gly Ser Pro Ser Ala Gln Ser Gln Leu Pro Asp Lys His Ser Gly Leu
 340 345 350

His Glu Arg Ala Pro Gln Arg Tyr Gly Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro
 355 360 365

Glu Pro Ile Pro Glu Pro Pro Lys Glu Ala Pro Val Val Ile Glu Lys
 370 375 380

Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Pro Ala His Asp His
 385 390 395 400

Lys Asn Gln Lys Glu Thr His Gln Arg His Ala Ala Gly Ser Gly Gly
 405 410 415

Gly Gly Ser Pro His His His His His His
 420 425

<210> 193

<211> 372

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 193

Met Gln Leu Phe Asp Leu Ser Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Lys Pro
 1 5 10 15

Lys Lys Thr Ala Arg Pro Asp Phe Ser Asp Phe Trp Lys Lys Ser Leu
 20 25 30

Glu Glu Leu Arg Gln Val Glu Ala Glu Pro Thr Leu Glu Ser Tyr Asp
 35 40 45

Tyr Pro Val Lys Gly Val Lys Val Tyr Arg Leu Thr Tyr Gln Ser Phe
 50 55 60

Gly His Ser Lys Ile Glu Gly Phe Tyr Ala Val Pro Asp Gln Thr Gly
 65 70 75 80

Pro His Pro Ala Leu Val Arg Phe His Gly Tyr Asn Ala Ser Tyr Asp
 85 90 95

Gly Gly Ile His Asp Ile Val Asn Trp Ala Leu His Gly Tyr Ala Thr
 100 105 110

Phe Gly Met Leu Val Arg Gly Gln Gly Gly Ser Glu Asp Thr Ser Val
 115 120 125

Thr Pro Gly Gly His Ala Leu Gly Trp Met Thr Lys Gly Ile Leu Ser
 130 135 140

Lys Asp Thr Tyr Tyr Tyr Arg Gly Val Tyr Leu Asp Ala Val Arg Ala
 145 150 155 160

Leu Glu Val Ile Gln Ser Phe Pro Glu Val Asp Glu His Arg Ile Gly
 165 170 175

Val Ile Gly Gly Ser Gln Gly Gly Ala Leu Ala Ile Ala Ala Ala Ala
 180 185 190

Leu Ser Asp Ile Pro Lys Val Val Val Ala Asp Tyr Pro Tyr Leu Ser
 195 200 205

Asn Phe Glu Arg Ala Val Asp Val Ala Leu Glu Gln Pro Tyr Leu Glu
 210 215 220

Ile Asn Ser Tyr Phe Arg Arg Asn Ser Asp Pro Lys Val Glu Glu Lys
 225 230 235 240

Ala Phe Glu Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Leu Ile Asn Leu Ala Gly Trp
245 250 255

Val Lys Gln Pro Thr Leu Met Ala Ile Gly Leu Ile Asp Lys Ile Thr
260 265 270

Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn His Leu Glu Thr Asp Lys
275 280 285

Asp Leu Lys Val Tyr Arg Tyr Phe Gly His Glu Phe Ile Pro Ala Phe
290 295 300

Gln Thr Glu Lys Leu Ser Phe Leu Gln Lys His Leu Leu Leu Ser Thr
305 310 315 320

Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro
325 330 335

Gly Ser Asp Pro Thr Lys Pro Pro Arg Thr Pro Thr Ala Asn Thr Ser
340 345 350

Arg Pro His His Asn Phe Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro His His
355 360 365

His His His His
370

<210> 194

<211> 429

<212> PRT

<213> secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> constructo sintético

<400> 194

Met Pro Phe Pro Asp Leu Ile Gln Pro Glu Leu Gly Ala Tyr Val Ser
1 5 10 15

Ser Val Gly Met Pro Asp Asp Phe Ala Gln Phe Trp Thr Ser Thr Ile
20 25 30

Ala Glu Ala Arg Gln Ala Gly Gly Glu Val Ser Ile Val Gln Ala Gln
35 40 45

120

Thr Thr Leu Lys Ala Val Gln Ser Phe Asp Val Thr Phe Pro Gly Tyr
50 55 60

Gly Gly His Pro Ile Lys Gly Trp Leu Ile Leu Pro Thr His His Lys
65 70 75 80

Gly Arg Leu Pro Leu Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Gly Gly Gly Arg
85 90 95

Gly Leu Ala His Glu Gln Leu His Trp Ala Ala Ser Gly Phe Ala Tyr
100 105 110

Phe Arg Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Asp Trp Ser Val Gly Glu
115 120 125

Thr Ala Asp Pro Val Gly Ser Thr Ser Ser Ile Pro Gly Phe Met Thr
130 135 140

Arg Gly Val Leu Asp Lys Asn Asp Tyr Tyr Tyr Arg Arg Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Ala Val Arg Ala Ile Asp Ala Leu Leu Gly Leu Asp Phe Val Asp
165 170 175

Pro Glu Arg Ile Ala Val Cys Gly Asp Ser Gln Gly Gly Gly Ile Ser
180 185 190

Leu Ala Val Gly Gly Ile Asp Pro Arg Val Lys Ala Val Met Pro Asp
195 200 205

Val Pro Phe Leu Cys Asp Phe Pro Arg Ala Val Gln Thr Ala Val Arg
210 215 220

Asp Pro Tyr Leu Glu Ile Val Arg Phe Leu Ala Gln His Arg Glu Lys
225 230 235 240

Lys Ala Ala Val Phe Glu Thr Leu Asn Tyr Phe Asp Cys Val Asn Phe
245 250 255

Ala Arg Arg Ser Lys Ala Pro Ala Leu Phe Ser Val Ala Leu Met Asp
260 265 270

Glu Val Cys Pro Pro Ser Thr Val Tyr Gly Ala Phe Asn Ala Tyr Ala
 275 280 285

Gly Glu Lys Thr Ile Thr Glu Tyr Glu Phe Asn Asn His Glu Gly Gly
 290 295 300

Gln Gly Tyr Gln Glu Arg Gln Gln Met Thr Trp Leu Ser Arg Leu Phe
 305 310 315 320

Gly Val Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala
 325 330 335

Gly Gly Pro Gly Ser Pro Ser Ala Gln Ser Gln Leu Pro Asp Lys His
 340 345 350

Ser Gly Leu His Glu Arg Ala Pro Gln Arg Tyr Gly Pro Glu Pro Glu
 355 360 365

Pro Glu Pro Glu Pro Ile Pro Glu Pro Pro Lys Glu Ala Pro Val Val
 370 375 380

Ile Glu Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Pro Ala
 385 390 395 400

His Asp His Lys Asn Gln Lys Glu Thr His Gln Arg His Ala Ala Gly
 405 410 415

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro His His His His His His
 420 425

<210> 195

<211> 375

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 195

Met Pro Phe Pro Asp Leu Ile Gln Pro Glu Leu Gly Ala Tyr Val Ser
 1 5 10 15

Ser Val Gly Met Pro Asp Asp Phe Ala Gln Phe Trp Thr Ser Thr Ile
 20 25 30

Ala Glu Ala Arg Gln Ala Gly Gly Glu Val Ser Ile Val Gln Ala Gln
35 40 45

Thr Thr Leu Lys Ala Val Gln Ser Phe Asp Val Thr Phe Pro Gly Tyr
50 55 60

Gly Gly His Pro Ile Lys Gly Trp Leu Ile Leu Pro Thr His His Lys
65 70 75 80

Gly Arg Leu Pro Leu Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Gly Gly Gly Arg
85 90 95

Gly Leu Ala His Glu Gln Leu His Trp Ala Ala Ser Gly Phe Ala Tyr
100 105 110

Phe Arg Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Asp Trp Ser Val Gly Glu
115 120 125

Thr Ala Asp Pro Val Gly Ser Thr Ser Ser Ile Pro Gly Phe Met Thr
130 135 140

Arg Gly Val Leu Asp Lys Asn Asp Tyr Tyr Tyr Arg Arg Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Ala Val Arg Ala Ile Asp Ala Leu Leu Gly Leu Asp Phe Val Asp
165 170 175

Pro Glu Arg Ile Ala Val Cys Gly Asp Ser Gln Gly Gly Gly Ile Ser
180 185 190

Leu Ala Val Gly Gly Ile Asp Pro Arg Val Lys Ala Val Met Pro Asp
195 200 205

Val Pro Phe Leu Cys Asp Phe Pro Arg Ala Val Gln Thr Ala Val Arg
210 215 220

Asp Pro Tyr Leu Glu Ile Val Arg Phe Leu Ala Gln His Arg Glu Lys
225 230 235 240

Lys Ala Ala Val Phe Glu Thr Leu Asn Tyr Phe Asp Cys Val Asn Phe
245 250 255

Ala Arg Arg Ser Lys Ala Pro Ala Leu Phe Ser Val Ala Leu Met Asp
 260 265 270

Glu Val Cys Pro Pro Ser Thr Val Tyr Gly Ala Phe Asn Ala Tyr Ala
 275 280 285

Gly Glu Lys Thr Ile Thr Glu Tyr Glu Phe Asn Asn His Glu Gly Gly
 290 295 300

Gln Gly Tyr Gln Glu Arg Gln Gln Met Thr Trp Leu Ser Arg Leu Phe
 305 310 315 320

Gly Val Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala
 325 330 335

Gly Gly Pro Gly Ser Asp Pro Thr Lys Pro Pro Arg Thr Pro Thr Ala
 340 345 350

Asn Thr Ser Arg Pro His His Asn Phe Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 355 360 365

Pro His His His His His His
 370 375

<210> 196
 <211> 418
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 196

Met Thr Lys Ile Asn Asn Trp Gln Asp Tyr Gln Gly Ser Ser Leu Lys
 1 5 10 15

Pro Glu Asp Phe Asp Lys Phe Trp Asp Glu Lys Ile Asn Leu Val Ser
 20 25 30

Asn His Gln Phe Glu Phe Glu Leu Ile Glu Lys Asn Leu Ser Ser Lys
 35 40 45

Val Val Asn Phe Tyr His Leu Trp Phe Thr Ala Ile Asp Gly Ala Lys
 50 55 60

Ile His Ala Gln Leu Ile Val Pro Lys Asn Leu Lys Glu Lys Tyr Pro
65 70 75 80

Ala Ile Leu Gln Phe His Gly Tyr His Cys Asp Ser Gly Asp Trp Val
85 90 95

Asp Lys Ile Gly Ile Val Ala Glu Gly Asn Val Val Leu Ala Leu Asp
100 105 110

Cys Arg Gly Gln Gly Gly Leu Ser Gln Asp Asn Ile Gln Thr Met Gly
115 120 125

Met Thr Met Lys Gly Leu Ile Val Arg Gly Ile Asp Glu Gly Tyr Glu
130 135 140

Asn Leu Tyr Tyr Val Arg Gln Phe Met Asp Leu Ile Thr Ala Thr Lys
145 150 155 160

Ile Leu Ser Glu Phe Asp Phe Val Asp Glu Thr Asn Ile Ser Ala Gln
165 170 175

Gly Ala Ser Gln Gly Gly Ala Leu Ala Val Ala Cys Ala Ala Leu Ser
180 185 190

Pro Leu Ile Lys Lys Val Thr Ala Thr Tyr Pro Phe Leu Ser Asp Tyr
195 200 205

Arg Lys Ala Tyr Glu Leu Gly Ala Glu Glu Ser Ala Phe Glu Glu Leu
210 215 220

Pro Tyr Trp Phe Gln Phe Lys Asp Pro Leu His Leu Arg Glu Asp Trp
225 230 235 240

Phe Phe Asn Gln Leu Glu Tyr Ile Asp Ile Gln Asn Leu Ala Pro Arg
245 250 255

Ile Lys Ala Glu Val Ile Trp Ile Leu Gly Gly Lys Asp Thr Val Val
260 265 270

Pro Pro Ile Thr Gln Met Ala Ala Tyr Asn Lys Ile Gln Ser Lys Lys
275 280 285

125

Ser Leu Tyr Val Leu Pro Glu Tyr Gly His Glu Tyr Leu Pro Lys Ile
290 295 300

Ser Asp Trp Leu Arg Glu Asn Gln Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly
305 310 315 320

Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Pro Ser Ala Gln Ser Gln
325 330 335

Leu Pro Asp Lys His Ser Gly Leu His Glu Arg Ala Pro Gln Arg Tyr
340 345 350

Gly Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Ile Pro Glu Pro Pro Lys
355 360 365

Glu Ala Pro Val Val Ile Glu Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys
370 375 380

Pro Lys Pro Pro Ala His Asp His Lys Asn Gln Lys Glu Thr His Gln
385 390 395 400

Arg His Ala Ala Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro His His His His
405 410 415

His His

<210> 197

<211> 363

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

<400> 197

Met Thr Lys Ile Asn Asn Trp Gln Asp Tyr Gln Gly Ser Ser Leu Lys
1 5 10 15

Pro Glu Asp Phe Asp Lys Phe Trp Asp Glu Lys Ile Asn Leu Val Ser
20 25 30

Asn His Gln Phe Glu Phe Glu Leu Ile Glu Lys Asn Leu Ser Ser Lys
35 40 45

Val Val Asn Phe Tyr His Leu Trp Phe Thr Ala Ile Asp Gly Ala Lys
 50 55 60

Ile His Ala Gln Leu Ile Val Pro Lys Asn Leu Lys Glu Lys Tyr Pro
 65 70 75 80

Ala Ile Leu Gln Phe His Gly Tyr His Cys Asp Ser Gly Asp Trp Val
 85 90 95

Asp Lys Ile Gly Ile Val Ala Glu Gly Asn Val Val Leu Ala Leu Asp
 100 105 110

Cys Arg Gly Gln Gly Gly Leu Ser Gln Asp Asn Ile Gln Thr Met Gly
 115 120 125

Met Thr Met Lys Gly Leu Ile Val Arg Gly Ile Asp Glu Gly Tyr Glu
 130 135 140

Asn Leu Tyr Tyr Val Arg Gln Phe Met Asp Leu Ile Thr Ala Thr Lys
 145 150 155 160

Ile Leu Ser Glu Phe Asp Phe Val Asp Glu Thr Asn Ile Ser Ala Gln
 165 170 175

Gly Ala Ser Gln Gly Gly Ala Leu Ala Val Ala Cys Ala Ala Leu Ser
 180 185 190

Pro Leu Ile Lys Lys Val Thr Ala Thr Tyr Pro Phe Leu Ser Asp Tyr
 195 200 205

Arg Lys Ala Tyr Glu Leu Gly Ala Glu Glu Ser Ala Phe Glu Glu Leu
 210 215 220

Pro Tyr Trp Phe Gln Phe Lys Asp Pro Leu His Leu Arg Glu Asp Trp
 225 230 235 240

Phe Phe Asn Gln Leu Glu Tyr Ile Asp Ile Gln Asn Leu Ala Pro Arg
 245 250 255

Ile Lys Ala Glu Val Ile Trp Ile Leu Gly Gly Lys Asp Thr Val Val
 260 265 270

Pro Pro Ile Thr Gln Met Ala Ala Tyr Asn Lys Ile Gln Ser Lys Lys
 275 280 285

Ser Leu Tyr Val Leu Pro Glu Tyr Gly His Glu Tyr Leu Pro Lys Ile
 290 295 300

Ser Asp Trp Leu Arg Glu Asn Gln Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly
 305 310 315 320

Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Asp Pro Thr Lys Pro Pro
 325 330 335

Arg Thr Pro Thr Ala Asn Thr Ser Arg Pro His His Asn Phe Gly Ser
 340 345 350

Gly Gly Gly Gly Ser Pro His His His His
 355 360

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 June 2013 (27.06.2013)

(10) International Publication Number
WO 2013/096318 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 8/64 (2006.01) *A61Q 11/00* (2006.01)

(74) Agent: **HEBLE, Nikhil A.**; Colgate-Palmolive Company,
909 River Road, P.O. Box 1343, Piscataway, NJ 08855-
1343 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2012/070367

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
18 December 2012 (18.12.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/577,529 19 December 2011 (19.12.2011) US

(71) Applicant: **COLGATE-PALMOLIVE COMPANY**
[US/US]; 300 Park Avenue, New York, New York 10022 (US).

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors: **BOYD, Thomas J.**; 226 High Street, Metuchen, New Jersey 08840 (US). **XU, Guofeng**; 40 Silvers Lane, Plainsboro, New Jersey 08536 (US). **ADAMS, Richard**; 111 Kingsland Circle, Monmouth Junction, New Jersey 08852 (US). **PIERCE, Robert**; 10 Runyon Drive, Basking Ridge, New Jersey 07920 (US). **SAMAROO, Derek**; 1254 Inman Avenue, Edison, New Jersey 08820 (US). **VISCIO, David**; 7937 East Rusty Spur Trail, Prescott Valley, Arizona 86315 (US). **FOSSER, Kari A.**; 118 Somerset Road, Wilmington, Delaware 19808 (US). **DICOSIMO, Robert**; 1607 Masters Way, Chadds Ford, Pennsylvania 19317-9720 (US). **WANG, Hong**; 605 Kazio Court, Kennett Square, Pennsylvania 19348 (US).

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))
- with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))



WO 2013/096318 A2

(54) Title: SYSTEM PROVIDING PERHYDROLASE-CATALYZED REACTION

(57) Abstract: Described herein are packages for storing and dispensing multi-part tooth whitening formulations, comprising a deformable material configured to form two or more sealed chambers, e.g., wherein the first chamber contains a low viscosity liquid solution comprising an enzyme having perhydrolytic activity, and the second chamber contains a peroxide source and a at least one acyl donor substrate. Particular multi-part tooth whitening formulations using this principle and methods of use thereof are also provided.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2012/070367

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LEE; Howard, C.
Colgate-Palmolive Company
909 River Road
P.O. Box 1343
Piscataway, NJ 08855-1343
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 10 June 2014 (10.06.2014)	
Applicant's or agent's file reference 9434-00-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2012/070367	International filing date (day/month/year) 18 December 2012 (18.12.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY 1007 Market Street Legal-Patents Wilmington, 19898 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. 732-878-7500	
	Facsimile No. 732-878-7660	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 has been added as applicant for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 80 40	Authorized officer Deprez Isabelle e-mail ept.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 78 78
---	--

Our Ref: 9434-00-WO-OC

Your Ref:

13 May 2014

International Preliminary Examining Authority,
European Patent Office,
P.B. Box 5818 Patentlaan, 2,
2280 HV RIJSWIJK (ZH),
Netherlands.

BY FAX ONLY

Dear Sirs,

European Patent Appln. No. PCT/US2012/070367
Colgate-Palmolive Company

We refer to the Written Opinion of the International Searching Authority 13 February 2014 issued with regard to the above-referenced patent application.

We file herewith an amended set of claims to be substituted for the set of claims currently on file.

Claim Amendments

Claim 1 has been amended to recite that the second chamber further comprises a gellant. Furthermore the subject-matter of previous claim 8 has been incorporated into claim 1. Additionally, claim 1 now specifies that the gellant, peroxide and carboxylic and ester compounds are all in powder form.

Support for amended claim 1 may be found in previous claims 6, 8 and 9, and in paragraphs [5] and [141] of the present application.

Previous claims 6, 8 and 9 have been deleted and the remaining claims have been renumbered accordingly.

Previous claim 12 (new claim 9) has been amended in an analogous manner to claim 1.

Novelty

Document D1 (WO 2013/096318)

Document D1 is directed to a multi-component peroxy-carboxylic acid generation system suitable for use in disinfectant and/or bleaching applications. The system comprises a first compartment having a first component, and a second compartment having a second component.

The first component comprises an enzyme having a carbohydrate esterase family 7 (CE-7) signature motif selected from RGQ, GXSQG and HE at defined



**page white
and farrer**

Patent and
Trade Mark Attorneys

Bedford House
John Street
London WC1N 2BF
Tel: +44 (0)20 7831 7929
Fax: +44 (0)20 7831 8040
email@pagewhite.com

www.pagewhite.com

Partners:
P D Jenkins
V R Driver
J N Daniels
K C Style
C M Hill
J P Ruuskanen
J P Cornish
D J Williams
M N Evans
G J Smith
M J Townsend
C J Stephens
R J Gordon-Brown

Senior Associate:
T J Byrne

Associates:
C A Keetch
E H Folwell
D G Roberts
C J Terblanche
H J Cloughton
R Deb
E R Mills
M D Pinney

A F Smith

Page White & Farrer is a trading style of Page White & Farrer Limited, registered in England & Wales (registration number 1319458), regulated by the Intellectual Property Regulation Board. A list of the names of the directors is available at the registered office at the above address. The word "partner" is used to refer to a member of staff of appropriate seniority and not as an indication of membership of any partnership, or as an indication of director status.

positions, a carboxylic acid ester substrate, a buffer and a co-solvent. The second component comprises water, hydrogen peroxide and a hydrogen peroxide stabilizer (page 6, line 15, to page 8, line 25).

In one embodiment, the system is in the form of a manually deformable container. Within the container is a manually disruptable/breakable internal compartment containing the first component, which is surrounded by the second component. Disruption of the internal compartment permits mixing of the first and second components, and peracid generation. The container further comprises a directional spout with a removable stopper (page 12, paragraph 1 and Figure 3A).

Thus, it is respectfully submitted that in D1, the enzyme is not separated from the carboxylic acid substrate. In contrast, the amended claims require the perhydrolase enzyme to be provided separately (i.e. in a separate chamber) to the acyl donor substrate and peroxide source.

Furthermore, in D1, the enzyme is provided as a powder in a liquid carboxylic ester preparation, and the peroxide is provided in an aqueous formulation (see page 43, lines 6 to 12, page 54, lines 8 to 15, and page 6, line 15, to page 8, line 25). There is no disclosure in D1 of providing a gellant in combination with the peroxide source and carboxylic acid ester, wherein the gellant, peroxide and carboxylic acid ester are all in powder form.

Therefore, it is respectfully submitted that the amended claims are novel over D1.

Document D2 (US2011/236339)

Document D2 is directed to peroxy-carboxylic acid generation systems comprising an enzyme having perhydrolase activity, a carboxylic ester substrate and a peroxygen source. D2 specifically provides variant enzymes having increased specific activity.

D2 states that in one embodiment, the peroxygen source is separate from either the substrate or the perhydrolase enzyme, and preferably from both. This may be accomplished by using multi-compartment chambered dispensers such that at the time of use, the perhydrolase catalyst is physically combined with the peroxygen source and the carboxylic ester substrate to initiate the aqueous enzymatic perhydrolysis reaction (paragraph [200]).

D2 further states that the perhydrolase enzyme may be contained within one compartment of a dissolvable or porous pouch and that the substrate and/or peroxide source may be contained in at least one additional compartment with the pouch. In a further embodiment, a powder comprising the enzyme is suspended in the carboxylic acid ester substrate (e.g., triacetin), and at the time of use, the suspension is mixed with a source of peroxygen in water (paragraph [200]).

There is no disclosure in D2 that the dissolvable or porous pouch has an opening means as required by the amended claims. Additionally, there is no disclosure in D2 of providing in a compartment, a gellant in combination with the peroxide source and carboxylic ester substrate, wherein the gellant, peroxide and carboxylic acid ester are all in powder form.

Therefore, it is respectfully submitted that the amended claims are novel over D2.

Document D3 (WO 2012/087970)

Document D3 has a priority date earlier than the present application, and a publication date after the priority date of the present application.

For those territories, where D3 is relevant for the assessment of novelty, the following observations are provided.

D3 is directed to multi-component peroxy-carboxylic acid generation systems for application to an oral cavity. The systems comprise a perhydrolase enzyme having a carbohydrate esterase family 7 (CE-7) signature motif selected from RGQ, GXSQG and HE at defined positions, a carboxylic ester substrate, and a peroxide source. D3 further discloses a perhydrolase enzyme coupled to a peptidic component having affinity for an oral cavity surface, in the form of a fusion protein (abstract).

D3 indicates that the individual reaction components may be separated using multi-chamber dispensers such as those designed for combinations of solid components, or combinations of solid and liquid components (see page 62, paragraph 2).

However, there is no specific disclosure in D3 of providing a perhydrolase in one compartment of a container, and a carboxylic acid ester substrate and a peroxide source in another compartment of the container, as required by the amended claims. Moreover, there is no disclosure in D1 of providing a gellant in combination with the peroxide source and carboxylic acid ester, wherein the gellant, peroxide and carboxylic acid ester are all in powder form.

Therefore, it is respectfully submitted that the amended claims are novel over D3.

Inventive Step

As indicated in paragraphs [2] and [3] of the present application, the technical problem to be solved by the present invention is the provision of a peroxide-based tooth-whitening system which is stable during storage.

The present inventors have solved the problem by essentially providing a multi-chamber container in which a first compartment comprises a low viscosity aqueous solution comprising a CE-7 perhydrolase, and in which a second compartment comprises a carboxylic acid ester substrate, a peroxide source, and a gellant, wherein the carboxylic acid substrate, peroxide source, and the gellant are all in powder form. A breakable barrier separates the first and the second compartments.

The present inventors have found that when the barrier is broken, the components are effectively and efficiently mixed to form a peracid, in an extrudable gel, formed by the liquid and the gellant. In particular, the specific arrangement of a low viscosity aqueous enzyme solution in one compartment, and the powdered carboxylic acid ester substrate, peroxide and gellant in a separate compartment, enables a rapid mixing and dissolution of the peroxide source, whilst providing a slow hydration of the gellant. This is desirable, since a rapid gel formation would lead to inefficient mixing of the reaction components. Furthermore, such an arrangement of components increases the efficiency of peracid generation, thereby allowing lower

concentrations of peroxide to be used in the system. The extruded gel is suitable for application to teeth using a tray or strip (paragraph [5]).

Turning to D1, D1 is directed to disinfecting or sanitizing hard surfaces and inanimate objects (see page 62). There is no mention in D1 of using the peracid generating systems for application to an oral cavity. Thus, when attempting to provide a peroxide-based tooth-whitening system which is stable during storage, the skilled person would not turn to this document.

However, even if the skilled person were to turn to D1, it is respectfully submitted that the skilled person would have no motivation to provide the carboxylic acid ester and the peroxide source in the same compartment, and combine these with a gellant, all in a powdery form. Furthermore, it would not be obvious to the skilled person that such an arrangement would lead to efficacious gel formation. In particular, the peroxide source in D1 is provided in an aqueous form. Combining a gellant with an aqueous solution of the peroxide source would lead to gel formation during storage, and this in turn would prevent efficient mixing of the reaction components and peracid generation.

Turning to D2, D2 is directed to reducing biological contamination of hard surfaces and of food products (see paragraph [207]). Thus, again, D2 lies in a technical field that is distinct from the present invention, and the skilled person would not turn to this document when attempting to provide a peroxide-based tooth-whitening system which is stable during storage.

Even if the skilled person were to turn to D2, there is no hint or suggestion in D2 that the specific arrangement of an aqueous enzyme solution in one compartment, and a carboxylic acid ester substrate, peroxide and gellant, all in powder form, in a separate compartment, would enable a rapid mixing and dissolution of the peroxide source, with a slow hydration of the gellant.

Moreover, the multi-chamber container specifically disclosed in D2 is a dissolvable pouch. This implies that the mixing of the reaction components and peracid generation takes place once the pouch has been immersed in some kind of solvent. Accordingly, D2 teaches away from the present invention which requires a breakable or frangible barrier between chambers to enable mixing. Additionally, given that it would be necessary to immerse the dissolvable pouch in a solvent for peracid generation, contrary to the present invention, the pouch would not be suitable for the extrusion of a gel for application to a tooth surface.

For those territories where D3 may be used for an assessment of inventive step, the following observations are provided.

It is respectfully submitted that D3 merely discloses that peracid generating systems may be in the form of liquid-liquid systems or solid-liquid systems, and may be provided in multi-chamber dispensers. In light of D3, it would in no way be obvious to the skilled person that the specific arrangement of an aqueous enzyme solution in one compartment, and a powdered carboxylic acid ester substrate, peroxide and gellant in a separate compartment, would enable a rapid mixing and dissolution of the peroxide source, whilst providing a slow hydration of the gellant, thus resulting in an optimal gel formation and minimizing the amount of peroxide required in the system.

In light of the above, it is respectfully submitted that the amended claims involve an inventive step.

Accordingly, we look forward to receiving a favourable IPRP.

Yours faithfully

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Roona Deb'. The signature is fluid and cursive, with the first name 'Roona' being more prominent than the last name 'Deb'.

ROONA DEB
Authorised Representative

CLAIMS

1. A package comprising a deformable material configured to form at least two sealed chambers, the package comprising:

- a first chamber;
- a second chamber; and
- optionally additional chambers,

wherein the chambers are separated by one or more barriers which are frangible or tearable, wherein the first chamber contains a low viscosity liquid solution comprising an enzyme having perhydrolytic activity, said enzyme having a carbohydrate esterase family 7 (CE-7) signature motif that aligns with a reference sequence SEQ ID NO: 1, said signature motif comprising:

- i) an RGQ motif at positions corresponding to positions 118-120 of SEQ ID NO: 1;
 - ii) a GXSQG motif at positions corresponding to positions 186-190 of SEQ ID NO:1; and
 - iii) an HE motif at positions corresponding to positions 303-304 of SEQ ID NO:1;
- and

the second chamber comprises at least one acyl donor substrate, said substrate selected from the group consisting of:

- i) esters having the structure



wherein X = an ester group of the formula $R_6C(O)O$

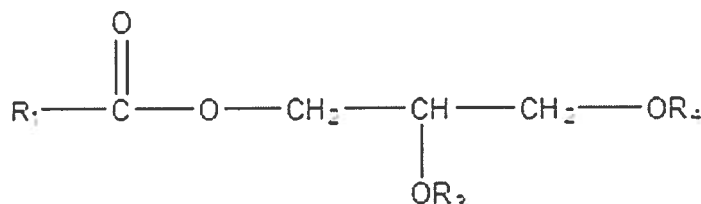
R_6 = C1 to C7 linear, branched or cyclic hydrocarbyl moiety, optionally substituted with hydroxyl groups or C1 to C4 alkoxy groups, wherein R_6 optionally comprises one or more ether linkages for R_6 = C2 to C7;

R_5 = a C1 to C6 linear, branched, or cyclic hydrocarbyl moiety or a five-membered cyclic heteroaromatic moiety or six-membered cyclic aromatic or heteroaromatic moiety optionally substituted with hydroxyl groups; wherein each carbon atom in R_5 individually comprises no more than one hydroxyl group or no more than one ester group or carboxylic acid group; wherein R_5 optionally comprises one or more ether linkages;

M is an integer ranging from 1 to the number of carbon atoms in R₅; and

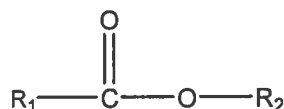
wherein said esters have solubility in water of at least 5 ppm at 25 °C;

ii) glycerides having the structure



wherein R₁ = C1 to C7 straight chain or branched chain alkyl optionally substituted with an hydroxyl or a C1 to C4 alkoxy group and R₃ and R₄ are individually H or R₁C(O);

iii) one or more esters of the formula



wherein R₁ is a C1 to C7 straight chain or branched chain alkyl optionally substituted with an hydroxyl or a C1 to C4 alkoxy group and R₂ is a C1 to C10 straight chain or branched chain alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkylaryl, alkylheteroaryl, heteroaryl, (CH₂CH₂O)_n, or (CH₂CH(CH₃)-O)_nH and n is 1 to 10; and

iv) acetylated saccharides selected from the group consisting of acetylated monosaccharides, acetylated disaccharides, and acetylated polysaccharide; and

wherein the second or optional additional chamber contains a peroxide source and a gellant, such that when one or more barriers between the chambers breaks upon squeezing the first chamber, the low viscosity liquid solution mixes with the peroxide source and the acyl donor substrate, the enzyme having perhydrolytic activity catalyzes a reaction between the peroxide released by the peroxide source and the acyl donor substrate to form a peracid, wherein upon mixing and formation of the peracid, an extrudable gel is formed by the liquid and the gellant, comprising the peracid, which extrudable gel is suitable for extrusion and application to a tooth surface, for sufficient time to whiten a tooth,

wherein the gellant, peroxide and carboxylic acid ester compound are all in powder form, and wherein

the package has an opening means, optionally a scored region, cap or plug to allow opening of the package, to provide an outlet through which the mixture can be dispensed.

2. The package of claim 1 wherein the enzyme having perhydrolytic activity comprises an amino acid sequence selected from:
 - a) SEQ ID NO: 1; and
 - b) an amino acid sequence having at least 80% amino acid sequence identity to SEQ ID NO: 1.
3. The package of claim 1 or 2 wherein the enzyme having perhydrolytic activity further comprises a binding domain fused to the N- or C-terminus of the enzyme, said binding domain having affinity for an oral tissue.
4. Any of the foregoing packages wherein the binding domain having affinity for an oral tissue comprises an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 178-197.
5. Any of the foregoing packages wherein the enzyme having perhydrolytic activity has affinity for an oral tissue and comprises an amino acid sequence selected from SEQ ID NO: 2, and an amino acid sequence having at least 80% amino acid sequence identity to SEQ ID NO: 2.
6. The package of any of the foregoing claims wherein the peroxide source is a solid peroxide source selected from urea peroxide, a polyvinylpyrrolidone-hydrogen peroxide complex, sodium percarbonate, sodium perborate, and metal peroxides e.g. zinc peroxide and calcium peroxide.

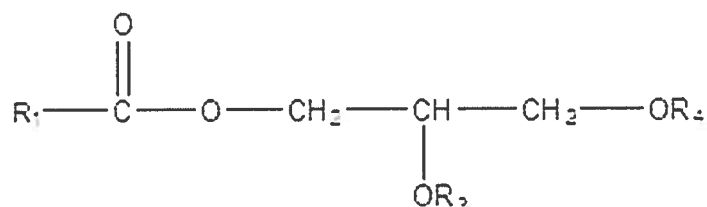
7. The package according to any preceding claim, wherein the gellant is selected from a carbomer gellant, a polysaccharide gum, a modified food starch, an animal or fish-based gelatin, a silica; and a combination of two or more thereof.
8. A package according to any of the foregoing claims wherein the low viscosity aqueous solution further comprises a buffer.
9. A multi-part oral care composition comprising a first part which is physically separated from a second part during storage and combined with a second part just prior to use, wherein the first part comprises an enzyme having perhydrolytic activity said enzyme having a carbohydrate esterase family 7 (CE-7) signature motif that aligns with a reference sequence SEQ ID NO: 1, said signature motif comprising:
 - i) an RGQ motif at positions corresponding to positions 118-120 of SEQ ID NO: 1;
 - ii) a GXSQG motif at positions corresponding to positions 186-190 of SEQ ID NO:1; and
 - iii) an HE motif at positions corresponding to positions 303-304 of SEQ ID NO:1; andthe second part comprises a peroxide source, a gellant, and at least one acyl donor substrate, said substrate selected from the group consisting of:
 - i) esters having the structure
$$[X]_mR_5$$
wherein X = an ester group of the formula $R_6C(O)O$
$$R_6 = C1 \text{ to } C7 \text{ linear, branched or cyclic hydrocarbyl moiety, optionally substituted with hydroxyl groups or C1 to C4 alkoxy groups, wherein } R_6 \text{ optionally comprises one or more ether linkages for } R_6 = C2 \text{ to } C7;$$
$$R_5 = \text{a C1 to C6 linear, branched, or cyclic hydrocarbyl moiety or a five-membered cyclic heteroaromatic moiety or six-membered cyclic aromatic or heteroaromatic moiety optionally substituted with hydroxyl groups; wherein each carbon atom in } R_5 \text{ individually comprises no more than one hydroxyl group or no more than one}$$

ester group or carboxylic acid group; wherein R_5 optionally comprises one or more ether linkages;

M is an integer ranging from 1 to the number of carbon atoms in R_5 ; and

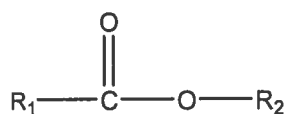
wherein said esters have solubility in water of at least 5 ppm at 25 °C;

ii) glycerides having the structure



wherein R_1 = C1 to C7 straight chain or branched chain alkyl optionally substituted with an hydroxyl or a C1 to C4 alkoxy group and R_3 and R_4 are individually H or $R_1\text{C}(\text{O})$;

iii) one or more esters of the formula



wherein R_1 is a C1 to C7 straight chain or branched chain alkyl optionally substituted with an hydroxyl or a C1 to C4 alkoxy group and R_2 is a C1 to C10 straight chain or branched chain alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkylaryl, alkylheteroaryl, heteroaryl, $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$, or $(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O})_n\text{H}$ and n is 1 to 10; and

iv) acetylated saccharides selected from the group consisting of acetylated monosaccharides, acetylated disaccharides, and acetylated polysaccharide; and

wherein the peroxide source and the at least one acyl donor substrate react in the presence of the enzyme having perhydrolytic activity to form a peracid, and

wherein the gellant, peroxide and carboxylic acid ester compound are all in powder form.

10. The oral care composition according to claim 9 wherein the peroxide source is a solid peroxide source selected from urea peroxide, polyvinylpyrrolidone-hydrogen peroxide complexes, sodium percarbonate, sodium perborate, and metal peroxides.

11. The oral care composition according to claim 9 or claim 10 wherein the peroxide source is urea peroxide or a polyvinylpyrrolidone-hydrogen peroxide complex.

12. A method of whitening teeth comprising

- a. activating a package according to claim 1 or a multi-part oral care composition according to claim 9 by combining the materials in the different chambers or parts respectively; and
- b. applying an effective amount of the mixture thus obtained to the teeth for a sufficient time to whiten the teeth.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad, y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Un empaque que incluye un material deformable configurado para formar al menos dos cámaras selladas; el paquete caracterizado porque comprende:

10 una primera cámara;

una segunda cámara; y

opcionalmente cámaras adicionales,

en donde las cámaras están separadas por una o más barreras que son frágiles o rompibles,

15 en donde la primera cámara contiene una solución líquida de baja viscosidad que incluye una enzima que tiene actividad perhidrolítica, dicha enzima tiene una porción característico de la familia de carbohidrato esterasas 7 (CE-7) que se alinea con una secuencia de referencia SEQ ID N0: 1, la
20 porción comprende:

i) una porción RGQ en las posiciones correspondientes a las posiciones 118-120 de la SEQ ID N0: 1;

ii) una porción GXSQG en las posiciones correspondientes a las posiciones 186-190 de la SEQ ID N0: 1; y

iii) una porción HE en las posiciones correspondientes a las posiciones 303-304 de la SEQ ID NO: 1; y

la segunda cámara comprende al menos un donante de sustrato de acilo, donde dicho sustrato es seleccionado del grupo consiste de:

i) ésteres que tienen la estructura



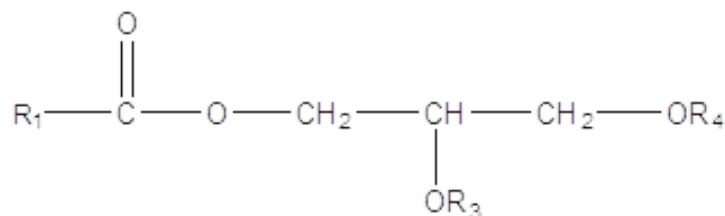
en donde X = un grupo éster de la fórmula $R_6C(=O)O$

R_6 = porción hidrocarbilo C1 a C7 lineal, ramificada o cíclica, opcionalmente sustituida con grupos hidroxilo o grupos alcoxi C1 a C4, en donde R_6 opcionalmente comprende uno o más enlaces éter para R_6 = C2 a C7;

R_5 = una porción hidrocarbilo C1 a C6 lineal, ramificada o cíclica, o una porción heteroaromática cíclica de cinco miembros o una porción heteroaromática o aromática cíclica de seis miembros sustituida opcionalmente con grupos hidroxilo; en donde cada átomo de carbono en R_5 comprende de forma individual no más de un grupo hidroxilo o no más de un grupo éster o grupo ácido carboxílico; en donde R_5 comprende opcionalmente uno o más ligaduras éter;

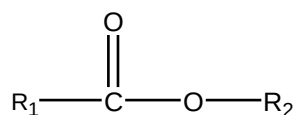
M es un entero que oscila entre 1 al número de átomos de carbono en R_5 ; y donde dichos ésteres tienen una solubilidad en agua de al menos 5 ppm a 25 °C;

ii) glicéridos que tienen la estructura



5 donde R_1 = cadena de alquilo recta o ramificada C1 a C7
sustituida opcionalmente con un grupo hidroxilo o alcoxi C1 a
C4 y R_3 y R_4 son individualmente H o $\text{R}_1\text{C}(\text{O})$;

iii) uno o más ésteres de la fórmula



10

en donde R_1 es un alquilo C1 a C7 de cadena recta o
ramificada opcionalmente sustituido con un hidroxilo o grupo
alcoxi C1 a C4 y R_2 es un alquilo C1 a C10 de cadena recta o
ramificada, alquenilo, alquinilo, arilo, alquilarilo,
alquilheteroarilo, heteroarilo, $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$, o $(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O})_n\text{H}$
15 y n es 1 a 10; y

iv) sacáridos acetilados seleccionados del grupo que
consiste de monosacáridos acetilados, disacáridos acetilados
y polisacáridos acetilados; y

20

en donde la segunda u opcional cámara adicional contiene
una fuente de peróxido y un gelante; de forma tal que cuando
una o más barreras entre las cámaras se rompen luego de
comprimir la primera cámara, la solución líquida de baja
viscosidad se mezcla con la fuente de peróxido y el donante

de sustrato de acilo, la enzima que tiene actividad perhidrolítica cataliza una reacción entre el peróxido liberado por la fuente de peróxido y el donante de sustrato de acilo para formar un perácido,

5 en donde durante la mezcla y la formación del perácido, se forma un gel extrudable por el líquido y el gelante, que comprende perácido, cuyo gel extrudable es apropiado para la aplicación a una superficie de los dientes, por el tiempo suficiente para blanquearlos,

10 en donde el gelante, el peróxido y el compuesto de éster de ácido carboxílico están en forma de polvo, y en donde

 el empaque tiene medios de abertura, una región de registro opcional, un tapón o entrada para permitir que se abra el paquete, para proporcionar la salida por la cual se
15 dispense la mezcla.

2. El empaque de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la enzima que tiene actividad perhidrolítica comprende una secuencia de aminoácido seleccionada de:

20 a) SEQ ID NO: 1; y

 b) una secuencia de aminoácido que tiene por lo menos 80% de una identidad de secuencia de aminoácido a SEQ ID NO: ID NO:1.

3. El paquete de conformidad con la reivindicación 1 o

2, caracterizado porque la enzima que tiene actividad perhidrolítica comprende además un dominio de enlace fusionado con el extremo C o N de la enzima, dicho dominio de enlace tiene afinidad para un tejido oral.

5 4. Cualquiera de los empaques anteriores, caracterizados porque el dominio de enlace tiene afinidad por un tejido oral que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 178-197.

10 5. Cualquiera de los empaques anteriores, caracterizados porque la enzima que tiene actividad perhidrolítica tiene afinidad por un tejido oral y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 2, y una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80% de identidad de secuencia de aminoácidos con la SEQ ID NO: 2.

15 6. El empaque de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la fuente de peróxido es una fuente de peróxido sólido seleccionada de peróxido de urea, un complejo de polivinilpirrolidona-peróxido de hidrógeno, percarbonato de sodio, perborato de
20 sodio y peróxidos metálicos, por ejemplo, peróxido de zinc y el peróxido de calcio.

7. El empaque de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el gelante es seleccionado de un gelante carbómero, una goma de

polisacárido, un almidón alimenticio modificado, una gelatina de origen animal o de pescado, una sílice; y una combinación de dos o más de los mismos.

8. El empaque de conformidad con cualquiera de las
5 reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la solución acuosa de baja viscosidad comprende una solución amortiguadora.

9. Una composición para el cuidado oral de múltiples partes que comprende una primera parte que está físicamente
10 separada de una segunda parte durante el almacenamiento y es combinada con una segunda parte inmediatamente antes de su uso, en donde la primera parte incluye una enzima que tiene actividad perhidrolítica, dicha enzima tiene una porción característica de la familia de carbohidrato esterasas 7 (CE-
15 7) que se alinea con una secuencia de referencia SEQ ID N0: 1, la porción característica caracterizada porque comprende:

i) una porción RGQ en las posiciones correspondientes a las posiciones 118-120 de la SEQ ID N0: 1;

ii) una porción GXSQG en las posiciones
20 correspondientes a las posiciones 186-190 de la SEQ ID N0: 1;
y

iii) una porción HE en las posiciones correspondientes a las posiciones 303-304 de la SEQ ID N0: 1; y

la segunda parte incluye una fuente de peróxido, un

gelante, y al menos un donante de sustrato de acilo, donde dicho sustrato es seleccionado del grupo consiste de:

i) ésteres que tienen la estructura



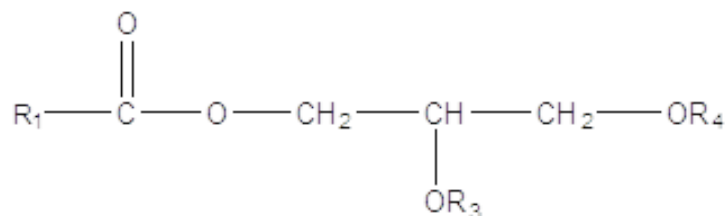
5 en donde X = un grupo éster de la fórmula $R_6C(O)O$

R_6 = porción hidrocarbilo C1 a C7, lineal, ramificada o cíclica, opcionalmente sustituida con grupos hidroxilos o grupos alcoxi C1 a C4, en donde R_6 opcionalmente comprende uno o más enlaces éter para R_6 = C2 a C7;

10 R_5 = una porción hidrocarbilo C1 a C6 lineal, ramificada o cíclica o una porción heteroaromática cíclica de cinco miembros o una porción heteroaromática o aromática cíclica de seis miembros opcionalmente sustituida con grupos hidroxilo; en donde cada átomo de carbono en R_5 comprende
15 individualmente no más de un grupo hidroxilo o no más de un grupo éster o grupo ácido carboxílico; donde R_5 opcionalmente comprende uno o más ligaduras éter;

M es un entero que oscila entre 1 y el número de átomos de carbono en R_5 ; y en donde dichos ésteres tienen una
20 solubilidad en agua de al menos 5 ppm, a 25 °C;

ii) glicéridos que tienen la estructura



5 en donde R_1 = alquilo C1 a C7 de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4 y R_3 y R_4 son individualmente H o $\text{R}_1\text{C}(\text{O})$;

iii) uno o más ésteres de la fórmula



15 en donde R_1 es un alquilo C1 a C7 de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxi C1 a C4 y R_2 es un alquilo C1 a C10 de cadena recta o ramificada, alquenilo, alquinilo, arilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroarilo, $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$, o $(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O})_n\text{H}$ y n es 1 a 10; y

20 iv) sacáridos acetilados seleccionados del grupo conformado por monosacáridos acetilados, disacáridos acetilados y polisacáridos acetilados; y

 en donde la fuente de peróxido y al menos un donante de sustrato de acilo reaccionan en la presencia de la enzima que tiene actividad perhidrolítica para formar un perácido, y

 en donde el gelante, peróxido y el compuesto de éster de

ácido carboxílico todos están en forma de polvo.

10. La composición para el cuidado oral de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque la fuente de peróxido es una fuente de peróxido sólido seleccionada de peróxido de urea, complejos de polivinilpirrolidona-peróxido de hidrógeno, percarbonato de sodio, perborato de sodio y peróxidos metálicos.

11. La composición para el cuidado oral de conformidad con la reivindicación 9 o reivindicación 10, caracterizada porque la fuente de peróxido es peróxido de urea o un complejo de polivinilpirrolidona-peróxido de hidrógeno.

12. Un método para blanquear los dientes, caracterizado porque comprende:

a. activar un paquete de conformidad con la reivindicación 1 o una composición de múltiples partes para el cuidado oral de conformidad con la reivindicación 9, combinando los materiales en las diferentes cámaras o partes respectivas; y

b. aplicar una cantidad efectiva de la mezcla obtenida a los dientes durante un tiempo suficiente para blanquear los dientes.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 -Fax: (57 1) 6350824 -Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **300 Park Avenue, New York, New York 10022 Estados Unidos de América**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, con Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 de Barranquilla, y tp. 147463 y/o **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar secretos industriales y know-how.
- 3) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 4) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 5) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 6) Así mismo faculta (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Michael F. Morgan

legal representative(s) of

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

an organization existing under the laws of
Delaware

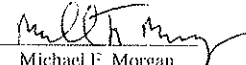
and in present execution of its business activity, domiciled at **300 Park Avenue, New York, New York 10022 U.S.A.**

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, identification card No. 22.468.787 of Barranquilla, and tp. 147463 and/or **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register secrets or know-how.
- 3) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 4) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 5) To ratify or not the officious agency.
- 6) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Piscataway, NJ USA

on this 25 day of July of 2013


Michael F. Morgan
Associate Patent Counsel

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, **Thomas Boyd, Guofeng Xu, Richard Adams, Robert Pierce, Derek Samaroo and David Viscio** (below referred to as ASSIGNORS), residing, respectively, as set forth hereinafter, have made an invention for which application for Letters Patent was filed in the United States Patent and Trademark Office as Application Serial No. 61/577,529, filed December 19, 2011, naming the ASSIGNOR(S) as inventor(s), and entitled **SYSTEM PROVIDING PERHYDROLASE-CATALYZED REACTION**; and

WHEREAS, Colgate-Palmolive Company, a corporation duly organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America and having its principal office and place of business at 300 Park Avenue, New York, New York 10022, and offices and place of business at 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08854 (below referred to as "ASSIGNEE"), is desirous of obtaining the entire right, title and interest in and to the aforesaid invention and patent application and corresponding patent rights worldwide;

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR(S), by these presents do sell, assign and transfer to ASSIGNEE, the full and exclusive right, title and interest in and to the aforesaid invention, the aforesaid International Patent Application and all corresponding foreign patent applications, all divisional, continuation, continuation-in-part, reissue, reexamination, and any additional United States Patent applications which claim priority to the aforesaid International application, and all Letters Patent or comparable rights issuing thereon in the United States and in all foreign countries, together with the right(s) of priority under the International Convention for the Protection of Industrial Property, Inter-American Convention Relating to Patents, Designs and Industrial Models, and any other international agreements to which the United States of America adheres, and the ASSIGNOR(S) hereby authorize and request the United States Commissioner of Patents and Trademarks and all foreign Patent Offices to issue all Letters Patent or comparable rights issuing on any application as aforesaid to ASSIGNEE, or to its successors, assigns or legal representatives;

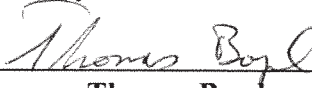
ASSIGNOR(S) hereby covenant that ASSIGNOR(S) have full right to convey the entire interest herein assigned, and that ASSIGNOR(S) have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith;

ASSIGNOR(S) agree to communicate to ASSIGNEE or to its successors, assigns or legal representatives any and all facts known to them or any of them respecting said invention, and without further remuneration to testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuation, continuation-in-part, reissue and reexamination applications, make all rightful oaths and generally do all lawful acts to aid ASSIGNEE or its successors, assigns or legal representatives to obtain and enforce proper patent protection for said invention in all countries and to enhance or perfect ASSIGNEE's title in and to the invention and patent rights therein.

ASSIGNOR(S) hereby authorize attorneys for ASSIGNEE to enter on this document any applicable serial numbers and filing dates after ASSIGNOR(S') execution of this document.

This Assignment is effective as of: December 19, 2011.
(date of filing)

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 19th day of December 2011.

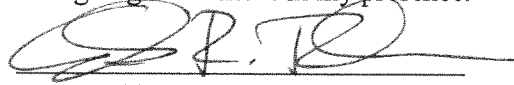

Thomas Boyd

EMILY R. RHODEN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 7/28/2015

Address: 226 High Street
Metuchen, New Jersey 08840
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 19th day of December 2011, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.


NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 19th day of December 2011.

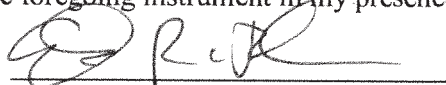

Guofeng Xu

EMILY R. RHODEN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 7/28/2015

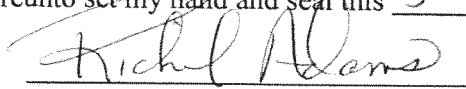
Address: 40 Silvers Lane
Plainsboro, New Jersey 08536
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 19th day of December 2011, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.


NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 3rd day of Jan 2012.



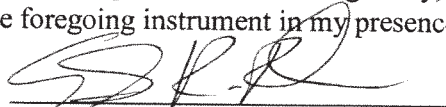
Richard Adams

EMILY R. RHODEN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 7/28/2015

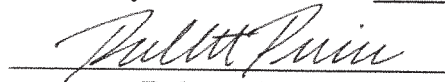
Address: 111 Kingsland Circle
Monmouth Junction, New Jersey 08852
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 3rd day of January 2012 before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.


NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 3 day of JANUARY 2012.



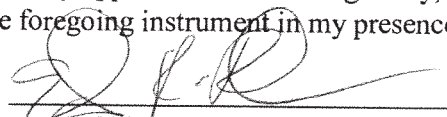
Robert Pierce

EMILY R. RHODEN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 7/28/2015

Address: 10 Runyon Drive
Basking Ridge, New Jersey 07920
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 3rd day of January 2012, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.


NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 4 day of
January 2012.

Derek Samaroo
Derek Samaroo

Address: 1254 Inman Avenue
Edison, New Jersey 08820
United States of America

State of
County of

On this 4th day of January 2012, before me, a Notary Public in
and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to
be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Krisanne Lane
NOTARY PUBLIC

KRISANNE LANE
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires August 7, 2014

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this _____ day of
_____ 20__.

David Viscio
David Viscio

Address: 7937 East Rusty Spur Trail
Prescott Valley, Arizona 86315
United States of America

State of
County of

On this _____ day of _____ 20__, before me, a Notary Public in
and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to
be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

NOTARY PUBLIC
NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this _____ day of _____ 20__.

Derek Samaroo

Address: 1254 Inman Avenue
Edison, New Jersey 08820
United States of America

State of _____
County of _____

On this _____ day of _____ 20__, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

NOTARY PUBLIC

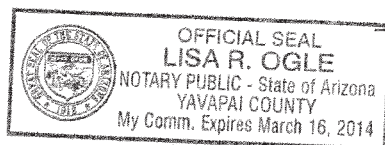
IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 17 day of January 2012.

David B. Viscio
David Viscio

Address: 7937 East Rusty Spur Trail
Prescott Valley, Arizona 86315
United States of America

State of Arizona
County of Yavapai

On this 17 day of January 2012, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.



Lisa R. Ogle
NOTARY PUBLIC

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, **Kari A Fossier, Robert DiCosimo and Hong Wang** (below referred to as ASSIGNORS), residing, respectively, as set forth hereinafter, have made an invention for which application for Letters Patent was filed in the United States Patent and Trademark Office as Application Serial No. PCT/US2012/70367, filed December 18, 2012, naming the ASSIGNOR(S) as inventor(s), and entitled **SYSTEM PROVIDING PERHYDROLASE-CATALYZED REACTION**; and

WHEREAS, E. I. Du Pont De Nemours and Company, a corporation duly organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America and having its office and place of business at 1007 Market Street, Legal-Patents, Wilmington, Delaware 19898 (below referred to as "ASSIGNEE"), is desirous of obtaining the entire right, title and interest in and to the aforesaid invention and patent application and corresponding patent rights worldwide;

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR(S), by these presents do sell, assign and transfer to ASSIGNEE, the full and exclusive right, title and interest in and to the aforesaid invention, the aforesaid International Patent Application and all corresponding foreign patent applications, all divisional, continuation, continuation-in-part, reissue, reexamination, and any additional United States Patent applications which claim priority to the aforesaid International application, and all Letters Patent or comparable rights issuing thereon in the United States and in all foreign countries, together with the right(s) of priority under the International Convention for the Protection of Industrial Property, Inter-American Convention Relating to Patents, Designs and Industrial Models, and any other international agreements to which the United States of America adheres, and the ASSIGNOR(S) hereby authorize and request the United States Commissioner of Patents and Trademarks and all foreign Patent Offices to issue all Letters Patent or comparable rights issuing on any application as aforesaid to ASSIGNEE, or to its successors, assigns or legal representatives;

ASSIGNOR(S) hereby covenant that ASSIGNOR(S) have full right to convey the entire interest herein assigned, and that ASSIGNOR(S) have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith;

ASSIGNOR(S) agree to communicate to ASSIGNEE or to its successors, assigns or legal representatives any and all facts known to them or any of them respecting said invention, and without further remuneration to testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuation, continuation-in-part, reissue and reexamination applications, make all rightful oaths and generally do all lawful acts to aid ASSIGNEE or its successors, assigns or legal representatives to obtain and enforce proper patent protection for said invention in all countries and to enhance or perfect ASSIGNEE's title in and to the invention and patent rights therein.

ASSIGNOR(S) hereby authorize attorneys for ASSIGNEE to enter on this document any applicable serial numbers and filing dates after ASSIGNOR(S') execution of this document.

This Assignment is effective as of: December 18, 2012.
(date of filing)

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 28 day of

March 2014.

Kari A. Fossier

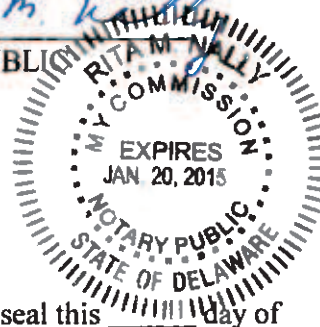
Kari A. Fossier

Address: 118 Somerset Road
Wilmington, Delaware 19808
United States of America

State of Delaware
County of New Castle

On this 28th day of March 2014, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Rita M. Nally
NOTARY PUBLIC



IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this _____ day of

_____, 20__.

Robert Dicosimo

Robert Dicosimo

Address: 1607 Masters Way
Chadds Ford, Pennsylvania 19317
United States of America

State of _____
County of _____

On this _____ day of _____ 20__, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this _____ day of _____ 20__.

Kari A. Fosser

Address: 118 Somerset Road
Wilmington, Delaware 19808
United States of America

State of
County of

On this _____ day of _____ 20__, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 28th day of March 2014

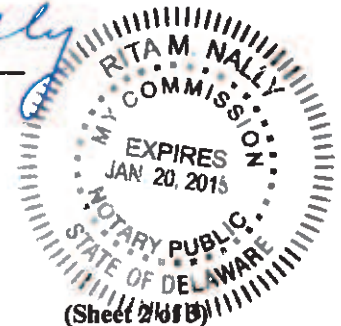
Robert Dicosimo

Address: 1607 Masters Way
Chadds Ford, Pennsylvania 19317
United States of America

State of Delaware
County of New Castle

On this 28th day of March 2014, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

NOTARY PUBLIC



IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 28 day of March 2014

Hong Wang
Hong Wang

Address: 605 Kazio Court
Kennett Square, Pennsylvania 19348
United States of America

State of Delaware
County of New Castle

On this 28th day of March 2014 before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Rita M. Nally
NOTARY PUBLIC



CESIÓN

CONSIDERANDO QUE, NOSOTROS, **Kari A Fosser, Robert DiCosimo y Hong Wang** (abajo referidos como CEDENTES), residiendo, respectivamente, como se expone a partir de ahora, habiendo hecho una invención para la cual la solicitud para Título de Patente se presentó en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos como la Solicitud con No. de Serie PCT/US2012/70367 presentada el 18 de Diciembre de 2011, nombrando al (los) CEDENTE(S) como inventor(es), y titulada **SISTEMA QUE PROVEE UNA REACCIÓN CATALIZADA POR PERHIDROLASAS**; y

CONSIDERANDO QUE, E.I. Du Pont De Nemours and Company, una corporación debidamente organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América y teniendo su oficina principal y lugar de negocios en 1007 Market Street, Legal-Patents, Wilmington, Delaware 19898, y oficinas y domicilio social en 909 River Road, Piscataway, Nueva Jersey 08855 (abajo referido como "CESIONARIO", está deseoso de obtener el derecho entero, título e interés en y para la invención anteriormente mencionada y solicitud de patente y los derechos de la patente correspondientes internacionalmente;

AHORA, POR LO TANTO, como contraprestación válida y efectiva, la recepción y suficiencia de la cual por la presente es reconocida, el CESIONARIO(S), por estos documentos vende, cede y transfiere al CESIONARIO, el derecho, título e interés completo y

exhaustivo en y para la invención antedicha, la Solicitud de Patente Internacional antedicha y todas las solicitudes de patente extranjeras, todas las divisionales, continuación, continuación en parte, reexpedición, re-examen, y cualquiera de las solicitudes de Patente de los Estados Unidos que reclamen la prioridad a la solicitud Internacional antedicha, y todos los Títulos de Patente o derechos comparables que se emitan de la misma en los Estados Unidos y en todos los países extranjeros, junto con el derecho(s) de prioridad bajo la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, Convención Inter-Americana Con Respecto a las Patentes, Diseños y Modelos Industriales, y cualquiera de los acuerdos internacionales a los cuales los Estados Unidos de América se adhiere, y el (los) CEDENTE(S) por la presente autoriza y solicita al Comisionado de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y todas las Oficinas de Patentes expedir todos los Títulos de Patente o derechos comparables que se expiden en cualquier solicitud como se menciona por el CESIONARIO, o a sus sucesores, cesionarios o representantes legales;

el (los) CEDENTE(S) por la presente acuerda(n) que el (los) CEDENTE(S) tiene(n) el completo derecho de transmitir todo el derecho cedido en la presente, y que el (los) CESIONARIO(S) no ha (n) ejecutado, y no ejecutará (n), ningún acuerdo en conflicto con la misma;

el (los) CEDENTE(S) acuerda(n) comunicar al CESIONARIO o a sus sucesores, cesionarios o representantes legales cualquiera y todos los hechos conocidos por ellos o a cualquiera de ellos con respecto a la invención, y sin remuneración adicional, testificar

en cualquier procedimiento legal, firmar todos los documentos legales, ejecutar todas las solicitudes divisionales, continuación, de continuación en parte, reexpedición, y re-examen; hacer todos los juramentos legítimos y hacer generalmente todos los actos legales para ayudar al CESIONARIO o sus sucesores, cesionarios o representantes legales para obtener y hacer cumplir la protección de patente apropiada para dicha invención en todos los países y mejorar o perfeccionar el título del CESIONARIO en y para la invención y derechos de patente de la misma.

El (los) CEDENTE(S) por la presente autoriza(n) a los apoderados del CESIONARIO ingresar en este documento cualquiera de los números de serie y fechas de presentación después de la ejecución de este documento por el (los) CESIONARIO(S).

Esta Cesión es efectiva a partir de: 18 de Diciembre de 2011

(fecha de presentación)

Expediente del Apoderado No.: 9434-00-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día 28 de marzo de 2014.

(rúbrica)

Kari A. Fossier

**Dirección: 118 Somerset Road
Wilmington, Delaware 198089**

Estado de Delaware
Condado de New Castle

Este día 28 de marzo de 2014, ante mí, un Notario
Público en y para el Estado y Condado antedicho, se presentó
personalmente el firmante anterior, conocido por mí que es la
persona de ese nombre, quien ejecutó el documento anterior en
mi presencia.

(rúbrica)

NOTARIO PÚBLICO

RITA M. NALLY
MI COMISIÓN EXPIRA EL 20-01-2015
NOTARIO PÚBLICO
ESTADO DE DELAWARE

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día de de 20 .

Robert Dicosimo

**Dirección: 1607 Masters Way
Chadds Ford, Pennsylvania 19317
Estados Unidos de América**

Estado de
Condado de

Este día de de 20 , ante mí, un Notario
Público en y para el Estado y Condado antedicho, se presentó
personalmente el firmante anterior, conocido por mí que es la
persona de ese nombre, quien ejecutó el documento anterior en
mi presencia.

NOTARIO PÚBLICO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día ____ de ____ de 20__.

Estado de
Condado de

Este día de de 20 , ante mí, un Notario Público en y para el Estado y Condado antedicho, se presentó personalmente el firmante anterior, conocido por mí que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el documento anterior en mi presencia.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día 28 de marzo de 2014.

Estado de Delaware
Condado de New Castle

Este día 28 de marzo de 2014, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y Condado antedicho, se presentó personalmente el firmante anterior, conocido por mí que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el documento anterior en mi presencia.

MI COMISIÓN EXPIRA EL 20-01-2015
NOTARIO PÚBLICO
ESTADO DE DELAWARE

Expediente del Apoderado No.: 9434-00-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día 28 de marzo de 2014.

_____(rúbrica)____

Hong Wang

**Dirección: 605 Kazio Court
Kennett Square, Pennsylvania 19317
Estados Unidos de América**

Estado de Delaware
Condado de New Castle

Este día 28 de marzo de 2014, ante mí, un Notario
Público en y para el Estado y Condado antedicho, se presentó
personalmente el firmante anterior, conocido por mí que es la
persona de ese nombre, quien ejecutó el documento anterior en
mi presencia.

_____(rúbrica)____

NOTARIO PÚBLICO

RITA M. NALLY
MI COMISIÓN EXPIRA EL 20-01-2015
NOTARIO PÚBLICO
ESTADO DE DELAWARE

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE, NOSOTROS, **Thomas Boyd, Guofeng Xu, Richard Adams, Robert Pierce, Derek Samaroo y David Viscio** (abajo referidos como CEDENTES), residiendo, respectivamente, como se expone a partir de ahora, habiendo hecho una invención para la cual la solicitud para Título de Patente se presentó en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos como la Solicitud con No. de Serie 61/577/529, presentada el 19 de Diciembre de 2011, nombrando al (los) CEDENTE(S) como inventor(es), y titulada **SISTEMA QUE PROVEE UNA REACCIÓN CATALIZADA POR PERHIDROLASAS**; y

CONSIDERANDO QUE, Colgate-Palmolive Company, una corporación debidamente organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América y teniendo su oficina principal y lugar de negocios en 300 Park Avenue, Nueva York, Nueva York 10022, y oficinas y domicilio social en 909 River Road, Piscataway, Nueva Jersey 08855 (abajo referido como "CESIONARIO", está deseoso de obtener el derecho entero, título e interés en y para la invención anteriormente mencionada y solicitud de patente y los derechos de la patente correspondientes internacionalmente;

AHORA, POR LO TANTO, como contraprestación válida y efectiva, la recepción y suficiencia de la cual por la presente es reconocida, el CESIONARIO(S), por estos documentos vende, cede y transfiere al CESIONARIO, el derecho, título e interés completo y

exhaustivo en y para la invención antedicha, la Solicitud de Patente Internacional antedicha y todas las solicitudes de patente extranjeras, todas las divisionales, continuación, continuación en parte, reexpedición, re-examen, y cualquiera de las solicitudes de Patente de los Estados Unidos que reclamen la prioridad a la solicitud Internacional antedicha, y todos los Títulos de Patente o derechos comparables que se emitan de la misma en los Estados Unidos y en todos los países extranjeros, junto con el derecho(s) de prioridad bajo la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, Convención Inter-Americana Con Respecto a las Patentes, Diseños y Modelos Industriales, y cualquiera de los acuerdos internacionales a los cuales los Estados Unidos de América se adhiere, y el (los) CEDENTE(S) por la presente autoriza y solicita al Comisionado de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y todas las Oficinas de Patentes expedir todos los Títulos de Patente o derechos comparables que se expiden en cualquier solicitud como se menciona por el CESIONARIO, o a sus sucesores, cesionarios o representantes legales;

el (los) CEDENTE(S) por la presente acuerda(n) que el (los) CEDENTE(S) tiene(n) el completo derecho de transmitir todo el derecho cedido en la presente, y que el (los) CESIONARIO(S) no ha (n) ejecutado, y no ejecutará (n), ningún acuerdo en conflicto con la misma;

el (los) CEDENTE(S) acuerda(n) comunicar al CESIONARIO o a sus sucesores, cesionarios o representantes legales cualquiera y todos los hechos conocidos por ellos o a cualquiera de ellos con respecto a la invención, y sin remuneración adicional, testificar

en cualquier procedimiento legal, firmar todos los documentos legales, ejecutar todas las solicitudes divisionales, continuación, de continuación en parte, reexpedición, y re-examen; hacer todos los juramentos legítimos y hacer generalmente todos los actos legales para ayudar al CESIONARIO o sus sucesores, cesionarios o representantes legales para obtener y hacer cumplir la protección de patente apropiada para dicha invención en todos los países y mejorar o perfeccionar el título del CESIONARIO en y para la invención y derechos de patente de la misma.

El (los) CEDENTE(S) por la presente autoriza(n) a los apoderados del CESIONARIO ingresar en este documento cualquiera de los números de serie y fechas de presentación después de la ejecución de este documento por el (los) CESIONARIO(S).

Esta Cesión es efectiva a partir de: 19 de Diciembre de 2011

(fecha de presentación)

Expediente del Apoderado No.: 9434-00-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día 19 de diciembre de 2011.

_____(rúbrica)____

Thomas Boyd

**Dirección: 226 High Street
Metuchen, Nueva Jersey 08840
Estados Unidos de América**

EMILY R. RHODEN
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
Mi Comisión Expira el 28-07-2013

Estado de Nueva Jersey
Condado de Middlesex

Este día 19 de diciembre de 2011, ante mí, un
Notario Público en y para el Estado y Condado antedicho, se
presentó personalmente el firmante anterior, conocido por mí
que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el documento
anterior en mi presencia.

_____(rúbrica)____

NOTARIO PÚBLICO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día 19 de diciembre de 2011.

_____(rúbrica)____

Guogeng Xu

**Dirección: 40 Silvers Lane
Plainsboro, Nueva Jersey 08536
Estados Unidos de América**

EMILY R. RHODEN
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
Mi Comisión Expira el 28/07/2015

Estado de Nueva Jersey
Condado de Middlesex

Este día 19 de diciembre de 2011, ante mí, un
Notario Público en y para el Estado y Condado antedicho, se
presentó personalmente el firmante anterior, conocido por mí
que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el documento
anterior en mi presencia.

_____(rúbrica)____

NOTARIO PÚBLICO

Expediente del Apoderado No.: 9434-00-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día 3 de enero de 2012.

_____(rúbrica)____

Richard Adams

**Dirección: 111 Kingsland Circle
Monmouth Junction, Nueva Jersey 08852
Estados Unidos de América**

EMILY R. RHODEN
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
Mi Comisión Expira el 28/7/2015

Estado de Nueva Jersey
Condado de Middlesex

Este día 3 de enero de 2012, ante mí, un Notario
Público en y para el Estado y Condado antedicho, se presentó
personalmente el firmante anterior, conocido por mí que es la
persona de ese nombre, quien ejecutó el documento anterior en
mi presencia.

_____(rúbrica)____

NOTARIO PÚBLICO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello este día 3
de enero de 2012.

_____(rúbrica)____

Robert Piece

**Dirección: 10 Rynyon Drive
Basking Ridge, Nueva Jersey 07920
Estados Unidos de América**

EMILY R. RHODEN
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
Mi Comisión Expira el 28/7/2015

Estado de Nueva Jersey
Condado de Middlesex

Este día 3 de enero de 2012, ante mí, un Notario
Público en y para el Estado y Condado antedicho, se presentó
personalmente el firmante anterior, conocido por mí que es la
persona de ese nombre, quien ejecutó el documento anterior en
mi presencia.

_____(rúbrica)____

NOTARIO PÚBLICO

Expediente del Apoderado No.: 9434-00-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día 4 de enero de 2012.

(rúbrica)

Derek Samaroo

**Dirección: 1254 Inman Avenue
Edison, Nueva Jersey 08820
Estados Unidos de América**

Estado de
Condado de

Este día 4 de enero de 2012, ante mí, un Notario
Público en y para el Estado y Condado antedicho, se presentó
personalmente el firmante anterior, conocido por mí que es la
persona de ese nombre, quien ejecutó el documento anterior en
mi presencia.

(rúbrica)

NOTARIO PÚBLICO

KRISANNE LANE
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
Mi Comisión Expira el 07 AGOSTO 2014

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día ____ de _____ de 20__.

David Viscio

**Dirección: 7937 East Rusty Spur Trail
Prescott Valley, Arizona 86315
Estados Unidos de América**

Estado de
Condado de

Este día ____ de _____ de 20__, ante mí, un
Notario Público en y para el Estado y Condado antedicho, se
presentó personalmente el firmante anterior, conocido por mí
que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el documento
anterior en mi presencia.

NOTARIO PÚBLICO

Expediente del Apoderado No.: 9434-00-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día ____ de _____ de 20__.

Derek Samaroo
Dirección: 1254 Inman Avenue
Edison, Nueva Jersey 08820
Estados Unidos de América

Estado de
Condado de

Este día ____ de _____ de 20__, ante mí, un
Notario Público en y para el Estado y Condado antedicho, se
presentó personalmente el firmante anterior, conocido por mí
que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el documento
anterior en mi presencia.

NOTARIO PÚBLICO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, estampo mi firma y sello
este día 17 de enero de 2012.

(rúbrica)
David Viscio
Dirección: 7937 East Rusty Spur Trail
Prescott Valley, Arizona 86315
Estados Unidos de América

Estado de Arizona
Condado de Yavapai

Este día 17 de enero de 2012, ante mí, un Notario
Público en y para el Estado y Condado antedicho, se presentó
personalmente el firmante anterior, conocido por mí que es la
persona de ese nombre, quien ejecutó el documento anterior en
mi presencia.

(rúbrica)
NOTARIO PÚBLICO

SELLO OFICIAL
LISA R. OGLE
NOTARIO PÚBLICO - Estado de Arizona
CONDADO DE YAVAPAI
Mi Comisión Expira el 16 marzo 2014

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



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0058432

Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 07:44:01

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597595	03/06/2014	99.651.000.00

*** Conceptos Pagados ***

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

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

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



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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 14 - 0058709
		Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 09:25:04

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 83.008.643
----------------------------	---------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	58593	04/06/2014		31.561.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
2	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	62.000.00
				\$62.000.00
			=====	

SON: **SESENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

