



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAP

Bogotá D.C., 6 de noviembre de 2019

Señores
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Ciudad

REFERENCIA: Expediente No. NC2018/0007130
TÍTULO: “AGRUPACIÓN DE GENES BIOSINTÉTICOS DE CARRIMICINA”
SOLICITANTE: SHENYANG FUYANG PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO. LTD.
TRÁMITE: Respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 8.555 del 16 de agosto de 2019.

Atentamente se dirige a usted **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, Abogada, mayor y vecina de Bogotá D.C., identificada con cédula de Ciudadanía No. 51.663.741, con Tarjeta Profesional No. 43.307 del Consejo Superior de la Judicatura, debido al lamentable fallecimiento del Abogado Principal Doctor **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS (Q.E.P.D)** asumo el poder que me faculta y para tal efecto me dirijo a su Digno Despacho para manifestarle que en mi condición de apoderada de la sociedad **SHENYANG FUYANG PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO. LTD.**, dentro del término legal, presento respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 8.555 del 16 de agosto de 2019.

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE.

REIVINDICACIONES (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El Examinador objeto el capítulo reivindicatorio porque:

“La reivindicación 1 no es clara ni concisa ya que no define una agrupación de genes



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

biosintéticos de carrimicina en términos de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir indicando las secuencias de polinucleótidos completas que caracterizan los 44 marcos de lectura abiertos (orf) de los genes biosintéticos. En este sentido, la memoria descriptiva menciona específicamente que los orf se caracterizan por las siguientes características técnicas esenciales estructurales: "(...) orf1(1-645), orf2(1810-1208), orf3(3133-2285), orf4(3614-4840), orf5(4846-5511), orf6(7150-5801), orf7(8444-7179), orf8(9729-8482), orf9(10543-9830), orf10(16215-10543),...en las sec. 20 con núm. de ident.: 1. Adicionalmente, la agrupación de genes comprende además el orf43 (866-60) y el orf44 (2337-1174) en un gen exógeno de sec. con núm. de ident.: 2 no unido a la sec. con núm. de ident.: 1 con la longitud completa de 2337 pb". Se le recuerda al solicitante, que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales de la materia reclamada. Por lo tanto, se le sugiere al solicitante incluir las características técnicas esenciales estructurales mencionadas en la reivindicación independiente con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica".

"Las reivindicaciones 1, 2, 5 a 10 no son claras porque definen una agrupación de genes biosintéticos de carrimicina en términos de los siguientes elementos de la descripción: "orf(1-44)" y "IA-W1, IA-W4, IAW5, IA-W6, IA-W15, IA-W36, IA-W37, IA-W38, IA-W39, IA-W10, IA-W11, IA-W12, IA-W13, IA-W14, IA-W9, IA-W16, IA-W17, IA-W18, IA-W19, IA-W20, IA-W21, IA-W22, IA-W24, IA-W26, IA-W28, IA-W29, IA-W33, IA-W34, IA-W35, IA-W41, IA-W7, IA-W8, IA-W30, IA-W31, IA-W32, IA-W40, IA-W2, IA-W23, IA-W27, IAW42", los cuales hacen referencia a clasificaciones arbitrarias que no caracterizan correctamente las secuencias de polinucleótidos propias del cluster genético y las secuencias de aminoácidos codificadas implicadas en la regulación de la biosíntesis de la carrimicina. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas, y no es correcto hacer referencia a tablas figuras u otros elementos de la descripción. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y definir la agrupación de genes biosintéticos de carrimicina exclusivamente en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales".

R/: El solicitante **de acuerdo con las observaciones del Examinador, modifica el capítulo reivindicatorio**, tal como se indica a continuación:

La **Reivindicación 1 modificada y las reivindicaciones dependientes** al respecto definen la secuencia de cada gen como se respalda en la descripción de la solicitud presentada. Además, la **Nueva Reivindicación 1** define además que el **orf43 y el orf44 no están vinculados a la SEQ ID No. 1**, lo cual está respaldado por el párrafo 8 de la descripción.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTÁ - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Además, el término "4"-O-hidroxil isovaleriltransferasa" se **modifica** por "**4"-O- isovaleriltransferasa**", que se encuentra en la descripción original.

Se **afirma que todas las enmiendas a las Reivindicaciones** se derivan directa e inequívocamente de la solicitud presentada originalmente. No se adiciona materia nueva.

Con relación a las objeciones de **claridad de las Reivindicaciones**:

1. Las **Reivindicaciones 1, 5-10** se **modificaron** para **incluir la información de secuencia para cada orf**. En la **nueva Reivindicación 1**, "..... que comprende" se modifica como "..... que consiste en", y **se corrigen los residuos del orf9**.
2. Las **Reivindicaciones 2, 5-10** se **modificaron** para **incluir la información de la secuencia para cada denominación enumerada en estas reivindicaciones (IA-W10, etc.)**.
3. La **Reivindicación 2** se **modificó** como se discutió anteriormente en el párrafo 2.3 para **incluir la información de secuencia específica para orf10, orf14, IA-W10, IA-W11, IA-W12, IA-W13, IA-W14**. Por lo tanto, el **alcance de esta reivindicación no carece de claridad**, ya que la secuencia del grupo de genes está definida y la objeción planteada ya no es aplicable.
4. Las **Reivindicaciones 2-3, 5-10** se **modificó** para **incluir la información de secuencia específica para los orfs enumerados y**



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTÁ - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

otras denominaciones con estas reivindicaciones. Además, el solicitante señala que las **secuencias de aminoácidos se proporcionan en las SEC ID N° 3 a 46**. Por estas razones, consideramos que la objeción planteada ya no es aplicable.

En vista de los argumentos presentados anteriormente, el solicitante considera respetuosamente que el conjunto de Reivindicaciones Modificadas cumple totalmente con los requisitos de claridad.

Por lo anterior, el solicitante pone a consideración del Examinador de Patentes un **NUEVO CAPITULO REIVINDICATORIO**, el cual incluye **diez (10) nuevas reivindicaciones** en cuatro folios.

2. ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD (Art. 14 Decisión 486)

NOVEDAD (Art. 16 Decisión 486)

El Examinador objeto la novedad de las Reivindicaciones 1 a 10 con el documento **D1 (Chunyan, M. et al., Current Microbiology.)** porque:

“De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del clúster genético biosintético de carrimicina de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual divulga la cepa recombinante de Streptomyces spiramyceticus WSJ-1 productora de Bitespiramicina (BT, Fig. 1), formalmente llamada biotechmicina o shengjimicina, que alberga el gen 4"-O-acyltransferase (ist) de Streptomyces mycarofaciens (Pág. 16, Introducción). Adicionalmente se desarrolla la cepa recombinante de Streptomyces spiramyceticus WSJ-2, que no produce los componentes 4"-isovalerylspiramicina II y III reduciendo así la complejidad de componentes de la BT (Resumen, Pág. 18, Resultados)”.

“Vale aclarar, que en ausencia de características técnicas esenciales estructurales que definan la agrupación de genes biosintéticos de carrimicina, cualquier cepa de Streptomyces spiramyceticus, productora de carrimicina,

Visite nuestra página web: www.mdelaw.com



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

implícitamente comprenderá el clúster genético reivindicado. Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva”.

“Las reivindicaciones dependientes 2 a 10 tampoco cumplen con el requisito de novedad”.

R/: Nuestro poderdante se permite manifestar en cuanto a las **objeciones de falta de novedad de la invención** por parte del Examinador, lo siguiente:

El solicitante afirma respetuosamente que una persona experta en la materia comprenderá fácilmente que la **invención definida por la Nueva Reivindicación independiente 1 de la presente solicitud es NUEVA** en vista de la técnica anterior citada.

El solicitante señala que las **Nuevas Reivindicaciones** están limitadas a **"Un grupo de genes biosintéticos de carrimicina que consta de 44 genes ..."**. Esta limitación de la Reivindicación 1 significa que el **grupo de genes reivindicado está limitado a los 44 genes** que se mencionan en la Reivindicación 1 sin características adicionales. Por lo tanto, la **Nueva Reivindicación 1 ya no cubre ningún grupo de genes biosintéticos para la producción de carrimicina** que pueda decirse que esté divulgado implícitamente en las cepas F21 del documento **D1**.

La **Nueva Reivindicación 1** modificada de la solicitud **cubre un grupo de genes de carrimicina en el que (7) el gen de la micarosa 4"-O-isovaleriltransferasa (ist) orf44 y el gen marcador orf43 están unidos Y ambos no están unidos a la SEC ID N° 1**. Los inventores señalan que estos genes introducidos de manera exógena están muy lejos de la configuración del grupo de genes. Específicamente, el gen ist orf44 y el gen

marcador de resistencia *tsr orf43* están muy lejos (3.16Mb) de la configuración del grupo de genes. Por lo tanto, **el grupo de genes de la Reivindicación 1 comprende los dos genes específicamente introducidos exógenamente** mencionados que, por la naturaleza de ser introducidos exógenamente **y no unidos a la SEQ ID No. 1, no se revelan explícita o implícitamente** en el documento **D1**.

Además, el documento **D1** se dirige a la bitespiramicina (BT), un antibiótico multicomponente compuesto principalmente por 4"-isovalerilspiramicina I, II y III, producido por *Streptomyces spiramyceticus* WSJ-1, una cepa de producción de espiramicina recombinante que albergaba el gen de 4"-O-aciltransferasa (*ist*) de *Streptomyces mycarofaciens* 1748, que podría isovalerilar el 4"-OH de la espiramicina. Para eliminar la producción de los componentes 4"- isovalerilspiramicina II y III, reduciendo así la complejidad del componente de BT, la inactivación del gen *sspA*, que codifica la 3-O-aciltransferasa responsable de la acilación de la espiramicina I a la espiramicina II y III, se realizó en *Streptomyces spiramyceticus* WSJ-1, por eliminación parcial en el marco.

Aunque la cepa del documento **D1** es *Streptomyces spiramyceticus* WSJ-1, el documento **D1** solo revela que la cepa contiene *ist* y la *sspA* está inactivada.

Incluso si algunos genes pueden incluirse implícitamente en la cepa, **el conjunto completo de genes biosintéticos de la carrimicina, como se reivindica actualmente, no se describe o enseña explícita o implícitamente** en el documento **D1**. Simplemente **secuenciar la cepa no**



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTÁ - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAPI – ABPI – ABAP

le enseña al experto qué genes son necesarios para generar la carrimicina (como han aclarado los presentes inventores). Por lo tanto, incluso si los expertos en la materia secuencian la cepa del documento **D1**, no es una cuestión de experimentación rutinaria derivar el grupo de genes biosintéticos de carrimicina que consta de 44 genes como se define en la **Nueva Reivindicación 1 modificada**.

La **Reivindicación 1 modificada** ahora se dirige a **un grupo de genes de carrimicina que consta de 44 genes, y los 44 genes se dividen en 7 categorías, donde se menciona la secuencia de cada gen. Una cepa que contiene estos 44 genes puede producir carrimicina, y esto no se enseña ni se sugiere** en el documento **D1**. Por lo tanto, el solicitante sostiene que la **Reivindicación 1 modificada** es **NUEVA** sobre el documento **D1**.

Además, en el grupo de genes sintéticos de la **Reivindicación 1 modificada**, además de los cinco genes de policétido sintasa y el gen exógeno 4"-O-aciltransferasa (ist), hay

- nueve genes relacionados con la unidad de extensión y la modificación de la síntesis de policetona (orf1, 4-6, 15 y 36-39),
- dieciséis genes relacionados con la síntesis de glucosilo (orf9, 16-22, 24, 26, 28, 29, 33-35 y 41),
- seis genes relacionados con la transferencia de glucosilo (orf7, 8, 30-32 y 40),
- dos genes relacionados con la resistencia (orf3 y 25) y
- cuatro genes relacionados con la regulación de la biosíntesis.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTÁ - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Los dos genes relacionados con la resistencia pueden reducir la presión de producción de la cepa hasta cierto punto y ser beneficiosos para la producción de carrimicina. Los cuatro genes relacionados con la regulación de la biosíntesis incluyen orf2, 23, 27 y 42, en donde orf2 codifica un factor inhibidor de la regulación y el control de la transcripción de la familia TetR y posiblemente participa en la regulación negativa y el control de la biosíntesis de la carrimicina; orf23 y orf42 codifican por separado dos factores de transcripción de regulación y control positivos, y el último factor de transcripción de regulación y control positivo sirve como una vía de factor de regulación y control positivo especial y se utiliza para regular y controlar directamente la biosíntesis de carrimicina; y orf27 codifica una enzima GTP y posiblemente regula y controla la biosíntesis de carrimicina a través de las funciones de regulación y control de las células. **Todos los genes anteriores son características esenciales de la invención.**

En la modalidad 2 de esta solicitud, se lleva a cabo el bloqueo de genes tales como IA-W1, IA-W42 en dos extremos de grupos de genes e IA-W4, 17, 21, 23 y 27 seleccionados para obtener cepas mutantes. Está demostrado por experimentos, que la capacidad de estas cepas bloqueadas para producir carrimicina ha cambiado, o las cepas ya no producen carrimicina. **Por lo tanto, la información obtenida del grupo de genes es esencial para la producción de carrimicina.**

Probado por experimentos de fermentación en cepas bloqueadas por genes IA-W17, 21, 23 y 27 y actividad antibacteriana y detección por HPLC en productos, las cepas bloqueadas ya no producen carrimicina activada. Por lo tanto, una vez más, la información obtenida del grupo de genes como los



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTÁ - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Reivindicados en la presente invención es responsable y esencial para la producción de carrimicina.

Por lo tanto, la **Reivindicación 1 modificada define los genes necesarios para la producción de carrimicina**. A través de la información de la secuencia del grupo de genes y el análisis estructural, se pueden realizar manipulaciones genéticas adicionales en la producción de bacterias para obtener antibióticos nuevos y más efectivos.

Es importante destacar que, aunque el documento **D1** revela una cepa de producción capaz de producir carrimicina, **las secuencias específicas de otros genes funcionales no se describen ni se enseñan**.

Por lo tanto, incluso si los expertos en la técnica secuencian las cepas de la técnica anterior, no es una cuestión de experimentación rutinaria derivar el grupo de genes biosintéticos de carrimicina que consta de 44 genes como en la **nueva Reivindicación 1**.

Por lo tanto, el solicitante afirma que **no sería obvio para el experto**, partiendo del documento **D1** llegar al grupo de genes como se menciona en la **Reivindicación 1 modificada**.

La **presente solicitud de patente de invención** de nuestro está dirigida al **efecto técnico mejorado e inesperado de proporcionar un grupo de genes capaces de mejorar la producción de carrimicina**, y la función y la secuencia de cada gen esencial se mencionan claramente en las **Reivindicaciones modificadas**.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Los inventores de la presente solicitud han estado investigando la cepa de producción de carrimicina durante muchos años (ver el documento **D1** con inventores coincidentes de la presente solicitud), y han trabajado en la detección de cepas de carrimicina con mayores rendimientos. La **cepa de la presente solicitud se obtiene después de un cribado adicional basado en el Streptomyces spiramyceticus WSJ-1 existente.**

Después de la detección y la modificación genética, los **presentes inventores encontraron inesperadamente que se mejoró la capacidad de la cepa de esta solicitud para producir carrimicina.**

Los inventores han llevado a cabo el experimento de fermentación en las cepas de esta solicitud y el Streptomyces spiramyceticus WSJ-1 existente. Los **resultados de la detección de productos por HPLC se compararon como se muestra en la siguiente tabla y establecen claramente las diferencias entre las cepas de esta solicitud y el Streptomyces spiramyceticus WSJ-1 existente.**

Tabla de detección de fermentación de diferentes cepas

Muestra	ISP I	ISP I relac. área	ISP II	ISP II relac. área	ISP III	ISP III relac área	Unidad de fermentació n (U/mL)	Proporción acilo ISP Total %
BT	8907.6	6.3	45841.1	32.6	62391.4	44.3	—	83.2
0	4290.6	2.1	45412.7	22.4	32320.0	15.9	1615	40.6
1	9324.6	3.7	71840.0	28.7	59318.4	23.7	2201	56.1
2	15277.1	6.2	66642.1	27.0	54348.3	22.1	1988	55.3
3	7758.6	3.3	64993.4	27.6	55067.2	23.4	2272	54.3
4	10007.0	4.4	64963.5	28.3	53535.4	23.3	2059	56.0
5	15994.4	5.9	75161.5	27.8	63095.1	23.3	2059	57.0
6	10500.5	4.9	60214.0	27.8	50782.9	23.5	2201	56.2



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

En la Tabla,
BT es un estándar de carrimicina,
la muestra 0 son los productos de la cepa existente Streptomyces spiramyceticus WSJ-1,
Las muestras 1-6 son grupos paralelos de productos producidos por las cepas de la presente solicitud.

Se puede ver en la Tabla que la proporción de acilo ISP total en el caldo de fermentación de la cepa Streptomyces spiramyceticus WSJ-1 es aproximadamente del 40%, y la proporción de acilo ISP total en el caldo de fermentación de la cepa de la presente solicitud alcanza 53 -57%. Por lo tanto, se mejoró la capacidad de la cepa de esta solicitud para producir carrimicina, **este es un efecto técnico inesperado sobre las enseñanzas del documento D1.**

Se afirma respetuosamente que una persona experta en la técnica comprenderá fácilmente que la **invención definida por la Reivindicación 1 modificada es NOVEDOSA y tiene NIVEL INVENTIVO** en vista de la técnica anterior documento **D1** citada.

La **Reivindicación independiente** restante menciona sustancialmente el mismo tema que el mencionado en la **Reivindicación 1** y, por lo tanto, también **tiene NIVEL INVENTIVO**. Además, las **Reivindicaciones 2 a 10 dependientes** también deben comprender la materia inventiva al menos en virtud de su dependencia de las **Reivindicaciones independientes**.

Por lo expresado anteriormente, **la Agrupación de genes biosintéticos de carrimicina, que consiste en 44 genes, tal como se describe en la presente solicitud de patente de invención de nuestro poderdante, no está comprendida en el estado de la técnica o anticipada**, ni se encuentran definidas ni mucho menos



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

divulgada en el documento **D1** citado por el Examinador. Por lo tanto, la invención es **NOVEDOSA**, tiene **NIVEL INVENTIVO Y APLICACIÓN INDUSTRIAL**, es decir cumple con los requisitos de exigidos por la Decisión 486 del Acuerdo de la Comisión de la Comunidad Andina; además, estamos dando respuesta al Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 8555 del 16 de agosto de 2019.

Por lo mencionado anteriormente, solicito respetuosamente se proceda a **CONCEDER** la Patente de Invención titulada: **“AGRUPACIÓN DE GENES BIOSINTÉTICOS DE CARRIMICINA”** a nombre de la sociedad **SHENYANG FUYANG PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO. LTD.**, para las nuevas Reivindicaciones 1 a 10 inclusive.

Atentamente,

CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS
C.C. No. 51.663.741 de Bogotá
T.P. No. 43.307 C.S.J.

Anexos:
Nuevas Reivindicaciones (10) en cuatro folios.

NUEVAS REIVINDICACIONES

1. Una agrupación de genes biosintéticos de carrimicina, que consiste en 44 genes que comprende:

- 5 1) cinco genes de policétido sintasa, que incluyen orf10, residuos 16215-10543 de SEQ ID No. 1), orf11, residuos 21076-16328 de SEQ ID No. 1, orf12, residuos 32511-21124 de SEQ ID No. 1, orf13, residuos 38599-32585 de SEQ ID No. 1, orf14, residuos 52259-38643 de SEQ ID No. 1;
- 10 2) nueve genes relacionados con la unidad de extensión de síntesis de policetonas y con la modificación, que incluyen orf1, residuos 1-645 de SEQ ID No. 1, orf4, residuos 3614-4840 de SEQ ID No. 1, orf5 residuos 4846-5511 de SEQ ID No. 1, orf6 residuos 7150-5801 de SEQ ID No. 1, orf15 residuos 53099-54310 de SEQ ID No. 1 y orf36 residuos 83164-82052 de SEQ ID No. 1, orf37 residuos 84400-83279 de SEQ ID No. 1, orf38
- 15 residuos 84713-84393 de SEQ ID No. 1, orf39 residuos 85576-84710 de SEQ ID No. 1;
- 20 3) dieciséis genes relacionados con la síntesis de glicosilo, que incluyen orf9, residuos 10543-9830 de SEQ ID No. 1, orf16 residuos 54495-54845 de SEQ ID No. 1, orf17 residuos 54842-56041 de SEQ ID No. 1, of18 residuos 56038-56946 de SEQ ID No. 1, orf19 residuos 56930-57967 de SEQ ID No. 1, orf21 residuos 60836-61984 de SEQ ID No. 1, orf22 residuos 62796-62077 de SEQ ID No. 1, of24 residuos 67379-66318 de SEQ ID No. 1, orf26 residuos 69349-70650 de SEQ ID No. 1, orf28 residuos 72422-73462 de SEQ ID No. 1, orf29 residuos 74601-73561 de SEQ ID No. 1, orf33
- 25 residuos 78783-79775 de SEQ ID No. 1, orf34 residuos 79772-80779 de SEQ ID No. 1, orf35 residuos 82055-80823 de SEQ ID No. 1 y orf41 residuos 87094 -87702 de SEQ ID No. 1;
- 30 4) seis genes relacionados con la transferencia de glicosilo, que incluyen orf7, residuos 8444-7179 de SEQ ID No. 1, orf8 residuos 9729-8482 de SEQ ID No. 1, orf30 residuos 74913-76160 de SEQ ID No. 1, orf31residuos 76218-77486 de SEQ ID No. 1, orf32 residuos 77606-78781 de SEQ ID No. 1 y orf40 residuos 85825-87042 de SEQ ID No. 1;

- 5) dos genes relacionados con la resistencia, que incluyen orf3 residuos 3133-2285 de SEQ ID No. 1 y orf25 residuos 69004-67352 de SEQ ID No. 1;
- 6) cuatro genes relacionados con la regulación de la biosíntesis, que incluyen orf2, residuos 1810-1208 de SEQ ID No. 1, orf23 residuos 63633-65645 de SEQ ID No. 1, orf27 residuos 72156-70708 de SEQ ID No. 1 y orf42 residuos 89315-88143 de SEQ ID No. 1; y
- 7) dos genes, que incluyen un orf43 del gen marcador diseñado por ingeniería genética, gen exógeno, residuos 866-60 SEQ ID No. 2 y un orf44 de un gen de micarosa 4"-O-isovaleriltransferasa, residuos 2337-1174 de SEQ ID No. 2 unido al orf43;
- el orf43 y el orf44 no están unidos a la SEQ ID No. 1.
2. La agrupación de genes biosintéticos de acuerdo con la Reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** los cinco genes de policétido sintasa codifican una enzima de biosíntesis de policétidos, la enzima de biosíntesis de policétidos cataliza la síntesis de un anillo de lactona de 16 elementos de carrimicina, y las secuencias de aminoácido correspondientes a las secuencias de nucleótidos o secuencias complementarias de los 5 genes orf10-14 de policétido sintasa residuos 16215-10543 de SEQ ID No. 1, orf11 residuos 21076-16328 de SEQ ID No. 1, orf12 residuos 32511-21124 de SEQ ID No. 1, orf13 residuos 38599-32585 de SEQ ID No. 1, orf14 residuos 52259-38643 de SEQ ID No. 1 comprenden IA-W10, definiendo en la SEQ. ID No. 12, IA-W11 definiendo en la SEQ. ID No. 13, IA-W12 definiendo en la SEQ. ID No. 14, IA-W13 definiendo en la SEQ. ID No. 15 e IA-W14 definiendo en la SEQ. ID No. 16.
3. La agrupación de genes biosintéticos de acuerdo con la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, **CARACTERIZADA PORQUE** cinco policétido sintasas comprenden las secuencias de aminoácidos correspondientes a las secuencias de nucleótidos o secuencias complementarias de dominios estructurales de la cetosintasa (KS), la aciltransferasa (AT), la cetorreductasa (KR), la deshidratasa (DH), la enoilreductasa (ER), una proteína portadora de acilos (ACP) y la tioesterasa.

4. La agrupación de genes biosintéticos de acuerdo con la Reivindicación 3, **CARACTERIZADA PORQUE** las cinco policétido sintasas comprenden módulos o dominios estructurales.
- 5 5. La agrupación de genes biosintéticos de acuerdo con la Reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** esas secuencias de aminoácidos correspondientes a las secuencias de nucleótidos o secuencias complementarias de los genes relacionados con la unidad de extensión de síntesis de policetonas y con la modificación que incluyen los orf1, orf4-6, 15 y 10 36-39, comprenden IA-W1, definiendo en la SEQ. ID No. 3, IA-W4 definiendo en la SEQ. ID No. 6, IA-W5 definiendo en la SEQ. ID No. 7, IA-W6 definiendo en la SEQ. ID No. 8, IA-W15 definiendo en la SEQ. ID No. 17, IA-W36 definiendo en la SEQ. ID No. 38, IA-W37 definiendo en la SEQ. ID No. 39, IA-W38 definiendo en la SEQ. ID No. 40 e IA-W39 definiendo en la SEQ. ID No. 41.
- 15 6. La agrupación de genes biosintéticos de acuerdo con la Reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** esas secuencias de aminoácidos correspondientes a las secuencias de nucleótidos o secuencias complementarias de los genes relacionados con la síntesis de glicosilo que 20 incluyen los orf9, 16-22, 24, 26, 28, 29, 33-35 y 41, comprenden IA-W9, definiendo en la SEQ. ID No. 11, IA-W16 definiendo en la SEQ. ID No. 18, IA-W17 definiendo en la SEQ. ID No. 19, IA-W18 definiendo en la SEQ. ID No. 20, IA-W19 definiendo en la SEQ. ID No. 21, IA-W20 definiendo en la SEQ. ID No. 22, IA-W21 definiendo en la SEQ. ID No. 23, IA-W22 definiendo en la SEQ. ID No. 24, IA-W24 25 definiendo en la SEQ. ID No. 26, IA-W26 definiendo en la SEQ. ID No. 28, IA-W28 definiendo en la SEQ. ID No. 30, IA-W29 definiendo en la SEQ. ID No. 31, IA-W33 definiendo en la SEQ. ID No. 35, IA-W34 definiendo en la SEQ. ID No. 36, IA-W35 definiendo en la SEQ. ID No. 37 e IA-W41 definiendo en la SEQ. ID No. 43.
- 30 7. La agrupación de genes biosintéticos de acuerdo con la Reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** esas secuencias de aminoácidos correspondientes a las secuencias de nucleótidos o secuencias

complementarias de los genes relacionados con la transferencia de glicosilo que incluyen los orf7, 8, 30-32 y 40, comprenden IA-W7 definiendo en la SEQ. ID No. 9, IA-W8 definiendo en la SEQ. ID No. 10, IA-W30 definiendo en la SEQ. ID No. 32, IA-W31 definiendo en la SEQ. ID No. 33, IA-W32 definiendo en la SEQ. ID No. 34 e IA-W40 definiendo en la SEQ. ID No. 42.

8. La agrupación de genes biosintéticos de acuerdo con la Reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** esas secuencias de aminoácidos correspondientes a las secuencias de nucleótidos o secuencias complementarias de los genes relacionados con la resistencia que incluyen los orf3 y 25, comprenden IA-W3 definiendo en la SEQ. ID No. 5 e IA-W25 definiendo en la SEQ. ID No. 27.

9. La agrupación de genes biosintéticos de acuerdo con la Reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** esas secuencias de aminoácidos correspondientes a las secuencias de nucleótidos o secuencias complementarias de los genes relacionados con la regulación de la biosíntesis que incluye los orf2, 23, 27 y 42, comprenden IA-W2, definiendo en la SEQ. ID No. 4, IA-W23 definiendo en la SEQ. ID No. 25, IA-W27 definiendo en la SEQ. ID No. 29 e IA-W42 definiendo en la SEQ. ID No. 44.

10. La agrupación de genes biosintéticos de acuerdo con la Reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** esas secuencias de aminoácidos correspondientes a las secuencias de nucleótidos o secuencias complementarias del orf43 y el orf44 del gen exógeno marcador diseñado por ingeniería genética unido al orf43 comprenden IA-W43 definiendo en la SEQ. ID No. 45 e IA-W44 definiendo en la SEQ. ID No. 46.