

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 158**

51 Int. Cl.:

A61K 8/37 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01)
A61K 8/22 (2006.01)
A61K 8/66 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2012** **PCT/US2012/070371**
87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013** **WO13096321**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2012** **E 12806321 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016** **EP 2793822**

54 Título: **Composiciones que generan perácidos**

30 Prioridad:

19.12.2011 US 201161577499 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2017

73 Titular/es:

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (50.0%)
300 Park Avenue
New York, NY 10022, US y
E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
(50.0%)

72 Inventor/es:

BOYD, THOMAS J.;
XU, GUOFENG;
ADAMS, RICHARD;
PIERCE, ROBERT;
MILLER, STEVEN;
VISCIO, DAVID;
FOSSER, KARI A.;
DICOSIMO, ROBERT y
WANG, HONG

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 605 158 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones que generan perácidos

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud estadounidense n.º 61/577.499, presentada el 19 de diciembre de 2011, que se incorpora como referencia en su totalidad.

5 Antecedentes

La solicitud de patente WO 2005/110344 A1, da a conocer tiras de blanqueamiento dental en las que el sistema de blanqueo dental en la tira puede ser una enzima que libera un peróxido de blanqueo (específicamente oxidoreductasa, lacasa, oxidasa, glucosa/hexosa oxidasa o peroxidasa). Existe la necesidad de tiras de blanqueamiento adecuadas para uso doméstico, que tengan niveles totales reducidos de peróxido, proporcionando aún una actividad de blanqueamiento mejorada.

Sumario

La invención proporciona tiras de blanqueamiento según la reivindicación 1 que comprenden un componente de blanqueo granular en combinación con una enzima que tiene actividad perhidrolítica ("perhidrolasa") que comprende el motivo estructural conservado de la familia de carbohidrato esterasa 7 y un donador de acilo, de manera que, tras el uso, el peróxido liberado por el componente de blanqueo granular reacciona con el donador de acilo en presencia de la perhidrolasa para formar un perácido, en proximidad directa con los dientes, sin dilución sustancial de los excipientes de formulación, permitiendo de ese modo un blanqueo mejorado de los dientes con cantidades totales mucho menores de peróxido.

Las tiras comprenden una película adhesiva, o bien de una única capa o bien de múltiples capas (por ejemplo, dos capas), que cuando se hidrata con agua o saliva llega a ser lo suficientemente adhesiva como para pegarse a los dientes. El componente de blanqueo granular se fija al lado de la película que va a ponerse en contacto con los dientes. Tras la aplicación, el componente de blanqueo se coloca directamente sobre los dientes (es decir, entre los dientes y la capa adhesiva). Entonces los gránulos liberan peróxido disolviéndose rápidamente en agua. El componente de blanqueo puede recubrirse opcionalmente por un material que se disuelve rápidamente, tal como sulfato de sodio, almidón de maíz o goma arábiga. Opcionalmente, las tiras proporcionan una segunda capa en la película que está presente para prolongar el tiempo de exposición. Esta segunda capa puede ser insoluble en agua, lo que requeriría que el usuario retirase la tira tras el tratamiento, o erosionable en agua, lo que provocaría que la tira se disolviese después de un tratamiento suficiente. La tira comprende además una perhidrolasa (una enzima que puede catalizar la reacción de éster del ácido carboxílico y peróxido de hidrógeno para formar un perácido), que también puede proporcionarse en forma granular sobre la superficie de la película, y un donador de acilo, por ejemplo, seleccionado de compuestos de acilo y ácidos carboxílicos, por ejemplo, triacetina o hexaacetato de sorbitol, en el que el donador de acilo reacciona con la fuente de peróxido en la tira en presencia de la perhidrolasa para formar un perácido, que mejora la acción de blanqueo de la tira.

La presente invención proporciona una tira de blanqueamiento dental que comprende una película adhesiva hidratable con un primer lado y un segundo lado, teniendo el primer lado un componente de blanqueo granular unido al mismo, en la que la tira de blanqueamiento dental comprende además, en o sobre la película o en forma de gránulos unidos al primer lado de la película;

a) una enzima que comprende una secuencia de aminoácidos según SEQ ID NO: 1; y

b) al menos un sustrato donador de acilo, en el que el donador de acilo es 1,2,3-triacetoxipropano.

Otras realizaciones de la presente invención proporcionan un método de blanqueamiento dental que comprende proporcionar un sistema de envasado que comprende la tira de blanqueamiento dental según cualquier reivindicación anterior; retirar la tira de blanqueamiento dental del sistema de envasado; y poner en contacto la tira de blanqueamiento dental directamente con los dientes durante un periodo de tiempo suficiente para blanquear los dientes; en el que la tira de blanqueamiento dental se hidrata por la humedad presente en la cavidad bucal o sobre la superficie dental o se hidrata después de la etapa (b) pero antes de la etapa (c).

Breve descripción de las secuencias biológicas

Se describen las siguientes secuencias.

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

SEQ ID NO: 2 es la secuencia de aminoácidos de proteína de fusión que comprende la perhidrolasa variante de *Thermotoga maritima* C277S acoplada al dominio de unión al diente (también conocida como "EZ-7" en la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO2012/087970A2 concedida a Butterick *et al.*).

5 SEQ ID NO: 3 de referencia es la secuencia de ácido nucleico que codifica para una cefalosporina C desacetilasa de *Bacillus subtilis* ATCC® 31954™.

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

SEQ ID NO: 5 de referencia es la secuencia de aminoácidos de una cefalosporina C desacetilasa de *Bacillus subtilis* subesp. *subtilis* cepa 168.

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

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

SEQ ID NO: 8 de referencia es la secuencia de aminoácidos de una acetilxilano esterasa de *B. pumilus* PS213.

15 SEQ ID NO: 9 de referencia es la secuencia de aminoácidos de una acetilxilano esterasa de *Clostridium thermocellum* ATCC®27405™.

SEQ ID NO: 10 de referencia es la secuencia de aminoácidos de una acetilxilano esterasa de *Thermotoga neapolitana*.

20 SEQ ID NO: 11 de referencia es la secuencia de aminoácidos de una acetilxilano esterasa de *Thermotoga maritima* MSB8.

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

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

25 SEQ ID NO: 14 de referencia es la secuencia de aminoácidos de una cefalosporina C desacetilasa de *Bacillus clausii* KSMK16.

30 SEQ ID NO: 15 de referencia es la secuencia de aminoácidos de una variante de acetilxilano esterasa de *Thermotoga neapolitana* de la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2010-0087529 (incorporada en el presente documento como referencia en su totalidad), en donde el residuo Xaa en la posición 277 es Ala, Val, Ser o Thr.

SEQ ID NO: 16 de referencia es la secuencia de aminoácidos de una variante de acetilxilano esterasa de *Thermotoga maritima* MSB8 de la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2010-0087529, en donde el residuo Xaa en la posición 277 es Ala, Val, Ser o Thr.

35 SEQ ID NO: 17 de referencia es la secuencia de aminoácidos deducida de una variante de acetilxilano esterasa de *Thermotoga lettingae* de la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2010-0087529, en donde el residuo Xaa en la posición 277 es Ala, Val, Ser o Thr.

SEQ ID NO: 18 de referencia es la secuencia de aminoácidos de una variante de acetilxilano esterasa de *Thermotoga petrophila* de la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2010-0087529, en donde el residuo Xaa en la posición 277 es Ala, Val, Ser o Thr.

40 SEQ ID NO: 19 de referencia es la secuencia de aminoácidos de una variante de acetilxilano esterasa de *Thermotoga* sp. RQ2 derivada de "RQ2(a)" de la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2010-0087529, en donde el residuo Xaa en la posición 277 es Ala, Val, Ser o Thr.

45 SEQ ID NO: 20 de referencia es la secuencia de aminoácidos de una variante de acetilxilano esterasa de *Thermotoga* sp. RQ2 derivada de "RQ2(b)" de la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2010-0087529, en donde el residuo Xaa en la posición 278 es Ala, Val, Ser o Thr.

SEQ ID NO: 21 de referencia es la secuencia de aminoácidos de una acetilxilano esterasa de *Thermotoga lettingae*.

SEQ ID NO: 22 de referencia es la secuencia de aminoácidos de una acetilxilano esterasa de *Thermotoga petrophila*.

5 SEQ ID NO: 23 de referencia es la secuencia de aminoácidos de una primera acetilxilano esterasa de *Thermotoga* sp. RQ2 descrita como "RQ2(a)".

SEQ ID NO: 24 de referencia es la secuencia de aminoácidos de una segunda acetilxilano esterasa de *Thermotoga* sp. RQ2 descrita como "RQ2(b)".

SEQ ID NO: 25 de referencia es la secuencia de aminoácidos de una cefalosporina C desacetilasa de *Thermoanaerobacterium saccharolyticum*.

10 SEQ ID NO: 26 de referencia es la secuencia de aminoácidos de la acetilxilano esterasa de *Lactococcus lactis* (número de registro de GENBANK ® ABX75634.1).

SEQ ID NO: 27 de referencia es la secuencia de aminoácidos de la acetilxilano esterasa de *Mesorhizobium loti* (número de registro de GENBANK ® BAB53179.1).

15 SEQ ID NO: 28 de referencia es la secuencia de aminoácidos de la acetilxilano esterasa de *Geobacillus stearothermophilus* (número de registro de GENBANK® AAF70202.1).

SEQ ID NO 29-163 son las secuencias de aminoácidos de péptidos que tienen afinidad por una superficie de la cavidad bucal.

SEQ ID NO: 164-177 son las secuencias de aminoácidos de ligadores/espaciadores peptídicos.

20 SEQ ID NO: 178-197 son las secuencias de aminoácidos de diversos constructos de fusión de perhidrolasa seleccionados como diana que comprenden una enzima perhidrolítica que se acopla por medio de un ligador peptídico a un dominio de unión que tiene afinidad por una superficie bucal (véase la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO2012/087970A2 concedida a Butterick *et al.*).

Descripción detallada

25 La siguiente descripción de la(s) realización(es) preferida(s) es solamente a modo de ejemplo en naturaleza y no pretende limitar la invención, su aplicación, o usos.

30 Tal como se usa en el presente documento, los artículos "un", "una" y "el/la" precediendo a un elemento o componente de la invención no pretenden ser restrictivos respecto al número de ejemplos (es decir, apariciones) del elemento o componente. Por tanto "un", "una" y "el/la" deben leerse como que incluyen uno o al menos uno, y la forma de la palabra en singular del elemento o componente incluye también el plural a menos que el número signifique obviamente el singular.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "que comprende" significa la presencia de las características, números enteros, etapas o componentes establecidos tal como se hace referencia en las reivindicaciones, pero no excluye la presencia o adición de una u más características, números enteros, etapas, componentes o grupos de los mismos adicionales. El término "que comprende" pretende incluir realizaciones englobadas por los términos "que consiste esencialmente en" y "que consiste en". De manera similar, el término "que consiste esencialmente en" pretende incluir realizaciones englobadas por el término "que consiste en".

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" modificando la cantidad de un componente o reactante empleado, se refiere a una variación en la cantidad numérica que puede producirse, por ejemplo, a través de procedimientos de manejo de líquidos y medición típicos usados para obtener concentrados o disoluciones de uso en el mundo real; a través de errores inadvertidos en estos procedimientos; a través de diferencias en la fabricación, fuente o pureza de los componentes empleados para obtener las composiciones o llevar a cabo los métodos; y similares. El término "aproximadamente" engloba también cantidades que difieren debido a diferentes condiciones de equilibrio para una composición que resulta de una mezcla inicial particular. Modificadas o no por el término "aproximadamente", las reivindicaciones incluyen equivalentes a las cantidades.

45 Cuando estén presentes, todos los intervalos son inclusivos y combinables. Por ejemplo, cuando se menciona un intervalo de "de 1 a 5", debe interpretarse que el intervalo mencionado incluye los intervalos "de 1 a 4", "de 1 a 3", "1-2", "1-2 y 4-5", "1-3 y 5", y similares.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “sustrato”, “sustrato adecuado”, “donador de acilo” y “sustrato de éster del ácido carboxílico” se refieren de manera intercambiable específicamente a:

(a) uno o más ésteres que tienen la estructura



5 en la que

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

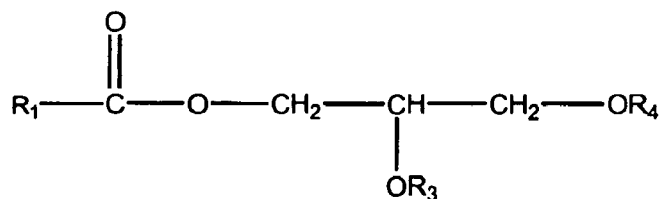
R_6 es un resto hidrocarbilo lineal, ramificado o cíclico C_1 a C_7 , opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o grupo alcoxilo C_1 a C_4 , en la que R_6 comprende opcionalmente uno o más enlaces éter en donde R_6 es C_2 a C_7 ;

10 R_5 es un resto hidrocarbilo lineal, ramificado o cíclico C_1 a C_6 o un resto heteroaromático de cinco miembros cíclico o aromático o heteroaromático de seis miembros cíclico opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; en la que cada átomo de carbono en R_5 comprende individualmente no más de un grupo hidroxilo o no más de un grupo éster, y en la que R_5 comprende opcionalmente uno o más enlaces éter;

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

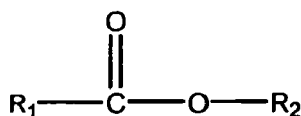
teniendo dichos uno o más ésteres una solubilidad en agua de al menos 5 ppm a 25°C; o

15 (b) uno o más glicéridos que tienen la estructura



en la que R_1 es un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada C_1 a C_7 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxilo C_1 a C_4 y R_3 y R_4 son individualmente H o $R_1C(O)$; o

(c) uno o más ésteres de fórmula



20 en la que R_1 es un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada C_1 a C_7 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxilo C_1 a C_4 y R_2 es un alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alquilarilo, acilheteroarilo, heteroarilo de cadena lineal o de cadena ramificada C_1 a C_{10} , $(CH_2CH_2O)_n$, o $(CH_2CH(CH_3)-O)_nH$ y n es de 1 a 10; o

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

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

Tal como se usa en el presente documento, el término “perácido” es sinónimo de peroxiácido, ácido peroxycarboxílico, ácido peroxi, ácido percarboxílico y ácido peroxoico.

Tal como se usa en el presente documento, el término “ácido peracético” se abrevia como “PAA” y es sinónimo de ácido peroxiacético, ácido etanoperoxoico y todos los otros sinónimos de número de registro CAS 79-21-0.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término “monoacetina” es sinónimo de monoacetato de glicerol, monoacetato de glicerina y monoacetato de glicerilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “diacetina” es sinónimo de diacetato de glicerol; diacetato de

glicerina, diacetato de glicerilo, y todos los demás sinónimos de número de registro CAS 25395-31-7.

Tal como se usa en el presente documento, 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 de número de registro CAS 102-76-1.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, los términos “azúcar acetilado” y “sacárido acetilado” se refieren a mono-, di- y polisacáridos que comprenden al menos un grupo acetilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a 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.

- 10 Tal como se usan en el presente documento, los términos “hidrocarbilo”, “grupo hidrocarbilo” y “resto hidrocarbilo” quieren decir una disposición de cadena lineal, ramificada o cíclica de átomos de carbono conectados mediante enlaces carbono-carbono sencillos, dobles o triples y/o mediante enlaces éter, y sustituidos por consiguiente con átomos de hidrógeno. Tales grupos hidrocarbilo pueden ser alifáticos y/o aromáticos. Los 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 realización preferida, el resto hidrocarbilo es una disposición de cadena lineal, ramificada o cíclica de átomos de carbono conectados por enlaces carbono-carbono sencillos y/o mediante enlaces éter, y sustituidos por consiguiente con átomos de hidrógeno.

- 15 Tal como se usa en el presente documento, 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 mezclas de los mismos, se refieren a dichos compuestos que comprenden al menos un grupo éster de fórmula RC(O)O, en la que R es un resto hidrocarbilo lineal C1 a C7. En una realización, el sustrato de éster del ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste en diacetato de propilenglicol (PGDA), diacetato de etilenglicol (EDGA), y mezclas de los mismos.

- 20 Tal como se usa en el presente documento, el término “diacetato de propilenglicol” es sinónimo de 1,2-diacetoxipropano, diacetato de propileno, diacetato de 1,2-propanodiol, y todos los demás sinónimos de número de registro CAS 623-84-7.

Tal como se usa en el presente documento, el término “diacetato de etilenglicol” es sinónimo de 1,2-diacetoxietano, diacetato de etileno, diacetato de glicol, y todos los demás sinónimos de número de registro CAS 111-55-7.

- 30 Tal como se usa en el presente documento, los términos “mezcla de reacción enzimática adecuada”, “componentes adecuados para la generación *in situ* de un perácido”, “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 (de la saliva y/o aplicada por el usuario a la película adhesiva hidratada antes de su uso) en los que los reactantes y el catalizador enzimático perhidrolítico entran en contacto. Los componentes que generan perácidos incluirán al menos una enzima que tiene actividad perhidrolítica, preferiblemente en la que la enzima perhidrolítica es al menos una perhidrolasa CE-7 (opcionalmente en forma de una proteína de fusión dirigida a una superficie corporal), al menos un sustrato de éster del ácido carboxílico adecuado, una fuente de peróxido y agua (de la saliva y/o aplicada por el usuario a la película adhesiva hidratada antes de su uso).

- 35 Tal como se usa en el presente documento, el término “perhidrólisis” se define como la reacción de un sustrato seleccionado con peróxido para formar un perácido. Normalmente, se hace reaccionar peróxido inorgánico con el sustrato seleccionado en presencia de un catalizador para producir el ácido peroxicarboxílico. Tal como se usa en el presente documento, el término “perhidrólisis química” incluye reacciones de perhidrólisis en las que un sustrato (un precursor de ácido peroxicarboxílico) se combina con una fuente de peróxido de hidrógeno en las que se forma ácido peroxicarboxílico en ausencia de un catalizador enzimático. Tal como se usa en el presente documento, el término “perhidrólisis enzimática” incluye reacciones de perhidrólisis en las que un sustrato de éster del ácido carboxílico (un precursor de perácido; el “donador de acilo”) se combina con una fuente de peróxido de hidrógeno y agua mediante lo cual el catalizador enzimático cataliza la formación de perácido.

Tal como se usa en el presente documento, el término “actividad perhidrolasa” se refiere la actividad del catalizador por masa unitaria (por ejemplo, miligramos) de proteína, peso de células en seco o peso de catalizador inmovilizado.

- 50 Tal como se usa en el presente documento, “una unidad de actividad enzimática” o “una unidad de actividad” o “U” se define como la cantidad de actividad perhidrolasa requerida para la producción de 1 μmol de producto de ácido peroxicarboxílico por minuto a una temperatura especificada.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “catalizador enzimático” y “catalizador de perhidrolasa” se refieren a un catalizador que comprende una enzima que tiene actividad de perhidrólisis y puede estar en forma de

una célula microbiana completa, célula(s) microbianas permeabilizadas, uno o más componentes celulares de un extracto de células microbianas, enzima parcialmente purificada o enzima purificada. El catalizador enzimático también puede modificarse químicamente (tal como mediante pegilación o mediante reacción con reactivos de reticulación). El catalizador de perhidrolasa también puede inmovilizarse sobre un soporte soluble o insoluble usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica; véase por ejemplo, *Immobilization of Enzymes and Cells*; Gordon F. Bickerstaff, Editor; Humana Press, Totowa, NJ, EE.UU.; 1997. En una realización, el catalizador de perhidrolasa puede inmovilizarse de manera no covalente en o sobre una tira de cuidado bucal (por ejemplo, una tira de blanqueamiento) o bandeja dental. En una realización adicional, la inmovilización no covalente a la tira o bandeja dental puede ser a través del uso de un dominio de unión peptídico que tiene fuerte afinidad por un material en o sobre la tira o bandeja (por ejemplo, una proteína de fusión que comprende una enzima perhidrolítica acoplada a través de un espaciador peptídico opcional a un dominio de unión peptídico). En otra realización, la bandeja dental es una bandeja deformable. En aún una realización adicional, el catalizador de perhidrolasa se inmoviliza en o sobre la bandeja deformable tras la formación de la impresión dental.

Tal como se usa en el presente documento, “acetilxilano esterases” se refiere a una enzima (E.C. 3.1.1.72; AXE) que cataliza la desacetilación de xilanos acetilados y otros sacáridos acetilados.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “cefalosporina C desacetilasa” 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). Se proporcionan en el presente documento las secuencias de aminoácidos de varias cefalosporina C desacetilasas que tienen una actividad perhidrolítica significativa.

Tal como se usa en el presente documento, el término “*Bacillus subtilis* ATCC® 31954™” se refiere a una célula bacteriana depositada en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) que tiene el número de registro de depósito internacional ATCC® 31954™. Tal como se describe en el presente documento, se proporciona una enzima que tiene actividad perhidrolasa significativa a partir de *B. subtilis* ATCC® 31954™ como SEQ ID NO: 4 (véase la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2010-0041752).

Tal como se usa en el presente documento, el término “*Thermotoga maritima* MSB8” se refiere a una célula bacteriana que se notifica que tiene actividad acetilxilano esterasa (GENBANK® NP_227893.1; véase la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2008-0176299). La secuencia de aminoácidos de la enzima que tiene actividad perhidrolasa de *Thermotoga maritima* MSB8 se proporciona como SEQ ID NO: 11. Se proporcionan variantes de la perhidrolasa de *Thermotoga maritima* MSB8 como SEQ ID NO: 1 y 16.

Tal como se usa en el presente documento, una “molécula de ácido nucleico aislada”, “polinucleótido aislado” y “fragmento de ácido nucleico aislado” se usarán de manera intercambiable y se refieren a un polímero de ARN o ADN que es mono o bicatenario, que contiene opcionalmente bases de nucleótidos sintéticas, no naturales o alteradas. Una molécula de ácido nucleico aislada en forma de un polímero de ADN puede estar compuesta por 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. Las siguientes abreviaturas se usan en el presente documento para identificar aminoácidos específicos:

Aminoácido	Abreviatura de tres letras	Abreviatura de 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

Aminoácido	Abreviatura de tres letras	Abreviatura de una letra
Valina	Val	V
Cualquier aminoácido o tal como se define en el presente documento	Xaa	X

Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” modificando la cantidad de un componente o reactante empleado se refiere a una variación en la cantidad numérica que puede producirse, por ejemplo, a través de procedimientos de manipulación de líquidos y medición típicos usados para preparar concentrados o, tal como se usa en el presente documento, los términos “motivo de firma” y “motivo de diagnóstico” se refieren a estructuras conservadas compartidas entre una familia de enzimas que tienen una actividad definida. El motivo de firma puede usarse para definir y/o identificar la familia de enzimas relacionadas estructuralmente que tienen actividad enzimática similar por una familia definida de sustratos. El motivo de firma puede ser una única secuencia de aminoácidos contiguos o una colección de motivos conservados, no contiguos que juntos forman el motivo de firma. Normalmente, el/los motivo(s) conservado(s) se representa(n) mediante una secuencia de aminoácidos. En una realización, las enzimas perhidrolíticas usadas en las presentes composiciones y métodos comprenden un motivo de firma de carbohidrato esterasa CE-7.

Tal como se usa en el presente documento, el término “software de análisis de secuencias” se refiere a cualquier algoritmo informático o programa de software que sea útil para el análisis de secuencias de nucleótidos o aminoácidos. El “software de análisis de secuencias” puede estar disponible comercialmente o desarrollarse independientemente. El software de análisis de secuencias típico incluirá, pero no se limita a, el conjunto 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 EE.UU.), 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), Meeting Date 1992, 111-20. Editor(es): Suhai, Sandor. Editorial: Plenum, Nueva York, NY), Vector NTI (Informax, Bethesda, MD) y Sequencher v. 4.05. Dentro del contexto de esta solicitud, se entenderá que cuando el software de análisis de secuencias se usa para análisis, los resultados del análisis se basarán en los “valores por defecto” del programa al que se hace referencia, a menos que se especifique otra cosa. Tal como se usa en el presente documento “valores por defecto” significará cualquier conjunto de valores o parámetros fijados por el fabricante del software que se cargan originalmente con el software cuando se inicia por primera vez.

El término “superficie corporal” se refiere a cualquier superficie del cuerpo humano que pueda servir como diana para un agente de beneficio, tal como un agente de beneficio de perárido. Los presentes métodos y composiciones se refieren a productos y aplicaciones para el cuidado bucal. Como tal, la superficie corporal comprende una superficie/material de cavidad. En una realización, el material de cavidad bucal comprende esmalte dental.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “blanqueamiento dental” y “blanqueo dental” se usan de manera intercambiable, para referirse a la mejora del brillo (por ejemplo, blanqueamiento) de un diente o dientes. Se describen tiras de blanqueamiento en el presente documento que comprenden componentes adecuados para generar enzimáticamente una cantidad eficaz de un perárido para blanquear los dientes cuando se hidratan.

Tal como se usa en el presente documento, “manchas intrínsecas” en dientes se refieren al color resultante de cromógenos dentro del esmalte y la dentina subyacente. El color intrínseco de los dientes humanos tiende a volverse más amarillo con el envejecimiento, debido al adelgazamiento del esmalte y el oscurecimiento de la dentina amarilla subyacente. La eliminación de manchas intrínsecas requiere habitualmente el uso de peróxidos u otros productos químicos oxidantes, que penetran en el esmalte y decoloran los cromógenos internos.

En contraste con las manchas intrínsecas, las “manchas extrínsecas” se forman sobre la superficie de los dientes cuando materiales cromógenos exógenos se unen al esmalte, habitualmente dentro de película que recubre de manera natural los dientes. La mayoría de las personas acumulan algún grado de manchas extrínsecas antiestéticas sobre los dientes a lo largo del tiempo. Este proceso de manchado se promueve por factores tales como: (1) la ingestión de alimentos que contienen taninos y bebidas tales como café, té o vino tinto; (2) el uso de productos de tabaco; y/o (3) la exposición a determinadas sustancias catiónicas (por ejemplo, estaño, hierro y clorhexidina). Estas sustancias tienden a adherirse a la estructura de hidroxiapatita del esmalte, lo que conduce a alteración del color de los dientes y a una reducción concomitante en la blancura de los dientes. A lo largo de un periodo de años, las manchas extrínsecas pueden penetrar en la capa de esmalte y dar como resultado manchas intrínsecas.

Tal como se usa en el presente documento, el término “desteñir” o “decolorar” se refiere al proceso de eliminar una mancha de una superficie de la cavidad bucal. La(s) mancha(s) puede(n) ser manchas intrínsecas, manchas extrínsecas, o una combinación de las mismas.

Tal como se usa en el presente documento, “cantidad eficaz de enzima perhidrolasa” se refiere a la cantidad de

enzima perhidrolasa necesaria para lograr la actividad enzimática requerida en la aplicación específica. Tales cantidades eficaces las determina fácilmente un experto habitual en la técnica y se basan en muchos factores, tales como la variante enzimática particular usada.

Tal como se usa en el presente documento, el término “fuente de peroxígeno” se refiere a compuestos que pueden proporcionar peróxido de hidrógeno a una concentración de aproximadamente 1 mM o más cuando están en una disolución acuosa incluyendo, pero sin limitarse a, peróxido de hidrógeno, aductos de peróxido de hidrógeno (por ejemplo, aducto de urea-peróxido de hidrógeno (peróxido de carbamida)), perboratos y percarbonatos. Tal como se describe en el presente documento, la fuente de peroxígeno en las presentes tiras de blanqueamiento está en forma de partículas granulares, en la que el usuario hidrata las partículas de peróxido granulares para liberar una cantidad eficaz de peróxido de hidrógeno. Tal como se describe en el presente documento, la concentración del peróxido de hidrógeno proporcionado por el compuesto de peroxígeno en la formulación de reacción acuosa es inicialmente de al menos 0,1 mM o más tras combinar los componentes de la reacción. En una realización, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es de al menos 0,5 mM. En una realización, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es de al menos 1 mM. En otra realización, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es de al menos 10 mM. En otra realización, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es de al menos 100 mM. En otra realización, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es de al menos 200 mM. En otra realización, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es de 500 mM o más. En aún otra realización, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es de 1000 mM o más. La razón molar del peróxido de hidrógeno con respecto a sustrato enzimático, por ejemplo, triglicérido, (H_2O_2 :sustrato) en la formulación puede ser de desde aproximadamente 0,002 hasta 20, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 10, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 5.

Tal como se usa en el presente documento, el término “oligosacárido” se refiere a compuestos que contienen entre 2 y al menos 24 unidades de monosacárido unidas por enlaces glicosídicos. El término “monosacárido” se refiere a un compuesto de fórmula empírica $(CH_2O)_n$, en la que $n \geq 3$, el esqueleto de carbono no está ramificado, cada átomo de carbono excepto uno contiene un grupo hidroxilo, y el átomo de carbono restante es un aldehído o una cetona en el átomo de carbono 1. El término “monosacárido” también se refiere a formas de hemiacetal o hemicetal cíclico intracelulares.

Tal como se usa en el presente documento, el término “adhesivo hidratable” se referirá a un material adhesivo que puede hidratarse. El adhesivo hidratable está sustancialmente seco y no es adhesivo hasta que se hidrata. Tras la hidratación, el adhesivo hidratable llega a ser suficientemente adhesivo como para unir la tira/película de blanqueamiento dental a la superficie de un diente. La película adhesiva hidratable también comprende un componente de blanqueo granular mediante lo cual tras la hidratación se libera una cantidad eficaz de peróxido de hidrógeno que va a usarse en la formación enzimática de un agente de blanqueo de perácido. La tira/película de blanqueamiento es normalmente delgada (normalmente menos de 2 mm), conformada y dimensionada para ajustarse dentro de la cavidad bucal, y suficientemente flexible de manera que la película puede aplicarse y colocarse en contacto con una pluralidad de dientes mediante lo cual el adhesivo hidratado ayuda a mantener la película/tira sobre la superficie del diente y proporcionar una cantidad suficiente de tiempo para que el agente de blanqueo de perácido blanquee los dientes.

Tal como se usa en el presente documento, el término “cantidad eficaz” se referirá a la cantidad de material necesaria para lograr el efecto deseado.

Tal como se usa en el presente documento, el término “sustancialmente no adhesivo hasta que se hidrata” se referirá a la falta de fuerza adhesiva suficiente para adherir la película de blanqueamiento dental a la superficie de una pluralidad de dientes antes de la hidratación. Como tal, la película adhesiva hidratable será fácil de manejar y manipular antes de la aplicación/hidratación por el usuario.

Por “identidad de secuencia” quiere decirse la identidad de aminoácidos usando un programa de alineación de secuencias, por ejemplo, ClustalW o BLAST, por ejemplo, generalmente tal 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 Supl.: W695-9.

El donador de acilo es 1,2,3-triacetoxipropano (algunas veces denominado en el presente documento triacetina o triacetato de glicerina).

Los donadores de acilo y/o enzimas pueden encapsularse opcionalmente. Hay una amplia variedad de opciones de encapsulación bien conocidas en la técnica, tanto naturales como sintéticas. Almidones modificados y goma arábica son particularmente muy adecuados ya que son de calidad alimentaria, relativamente baratos, se disuelven rápidamente y pueden adsorber niveles bastante altos de aceites líquidos. No es necesario considerar ningún impacto sobre la viscosidad final.

En algunas realizaciones, los gránulos comprenden un agente antisensibilidad que puede desensibilizar los nervios u ocluir los túbulos de dentina. En algunas realizaciones, el agente antisensibilidad se selecciona de una fuente de ión potasio, un silicato, una fuente de ión estannoso, un aminoácido básico, una arcilla y una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la fuente de ión potasio es una sal de potasio aceptable por vía oral y está presente en una cantidad eficaz para reducir la sensibilidad de la dentina. En algunas realizaciones, la fuente de ión potasio se selecciona de cloruro de potasio, nitrato de potasio y una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el aminoácido básico es arginina. En algunas realizaciones, el aminoácido básico se selecciona de fosfato de arginina, bicarbonato de arginina y clorhidrato de arginina. En algunas realizaciones, el silicato es silicato de calcio.

Perhidrolasas CE-7

Las presentes composiciones y método comprenden enzimas que tiene actividad perhidrolítica que se clasifican estructuralmente como miembros familia de carbohidrato esterasa 7 (familia CE-7) de enzimas (véase Coutinho, P.M., Henrissat, B. "Carbohydrate-active enzymes: an integrated databasa approach" en Recent Advances in Carbohydrate Bioengineering, H.J. Gilbert, G. Davies, B. Henrissat y B. Svensson eds., (1999) The Royal Society of Chemistry, Cambridge, págs. 3-12) y que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1. Se ha demostrado que la familia CE-7 de enzimas es particularmente eficaz para producir ácidos peroxicarboxílicos a partir de una variedad de sustratos de éster del ácido carboxílico cuando se combinan con una fuente de peroxígeno (patentes estadounidenses 7.794.378; 7.951.566; 7.723.083; y 7.964.378 y la publicaciones de solicitud de patente estadounidense n.ºs 2008-0176299, 2010-0087529, 2011-0081693, y 2011-0236335 concedidas a DiCosimo *et al.*; cada una incorporada en el presente documento como referencia).

Los miembros de la familia CE-7 incluyen cefalosporina C desacetilasas (CAH; E.C. 3.1.1.41) y acetilxilano esterasas (AXE; E.C. 3.1.1.72). Los miembros de la familia de esterasas CE-7 comparten un motivo de firma conservado (Vincent *et al.*, J. Mol. Biol., 330:593-606 (2003)). Las perhidrolasas que comprenden el motivo de firma de CE-7 ("perhidrolasas CE-7") y/o una estructura sustancialmente similar son adecuadas para su uso en las composiciones y los métodos descritos en el presente documento. Se conocen bien en la técnica medios para identificar moléculas biológicas sustancialmente similares (por ejemplo, protocolos de alineación de secuencias, hibridaciones de ácidos nucleicos y/o la presencia de un motivo de firma conservado). Por ejemplo, la perhidrolasa incluye una enzima que comprende el motivo de firma de CE-7 y una identidad de secuencia de al menos el 20%, preferiblemente al menos el 30%, más preferiblemente al menos el 33%, más preferiblemente al menos el 40%, más preferiblemente al menos el 42%, más preferiblemente al menos el 50%, más preferiblemente al menos el 60%, más preferiblemente al menos el 70%, más preferiblemente al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 90%, y lo más preferiblemente de al menos el 90%, el 91%, el 92%, el 93%, el 94%, el 95%, el 96%, el 97%, el 98% o el 99% con una de las secuencias proporcionadas en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, la frase "la enzima se clasifica estructuralmente como una enzima CE-7", "perhidrolasa CE-7" o "clasificada estructuralmente como una enzima de la familia de carbohidrato esterasa 7" se usará para referirse a enzimas que tienen actividad perhidrolítica que se clasifican estructuralmente como una carbohidrato esterasa CE-7. Esta familia de enzimas puede definirse por la presencia de un motivo de firma (Vincent *et al.*, citado anteriormente). El motivo de firma para esterasas CE-7 comprende tres motivos conservados (numeración de posición de residuos en relación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 1; una variante C277S de la perhidrolasa de *Thermotoga maritima*).

Arg 118-Gly 119-Gln 120;

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

His303-Glu304.

Normalmente, el Xaa en la posición de residuo de aminoácido 187 es glicina, alanina, prolina, triptófano o treonina. Dos de los tres residuos de aminoácido que pertenecen a la tríada catalítica están en negrita. En una realización, el Xaa en la posición de residuo de aminoácido 187 se selecciona del grupo que consiste en glicina, alanina, prolina, triptófano y treonina.

El análisis adicional de los motivos conservados dentro de la familia de carbohidrato esterasa CE-7 indica la presencia de un motivo conservado adicional (LXD en las posiciones de aminoácido 272-274 de SEQ ID NO: 1) que puede usarse para definir adicionalmente una perhidrolasa que pertenece a la familia de carbohidrato esterasa CE-7. El motivo de firma definido anteriormente puede incluir un motivo conservado adicional (cuarto) definido como:

Leu272-Xaa273-**Asp274**.

El Xaa en la posición de residuo de aminoácido 273 es normalmente isoleucina, valina o metionina. El cuarto motivo

incluye el residuo de ácido aspártico (negrita) que pertenece a la tríada catalítica (**Ser188-Asp274-His303**).

Las perhidrolasas CE-7 pueden estar en forma de proteínas de fusión que tienen al menos un componente peptídico que tiene afinidad por al menos una superficie corporal. En una realización, todas las alineaciones usadas para determinar si una perhidrolasa seleccionada como diana (proteína de fusión) comprende el motivo de firma de CE-7 se basarán en la secuencia de aminoácidos de la enzima perhidrolítica sin el componente peptídico que tiene la afinidad por una superficie corporal.

Pueden usarse varios algoritmos de alineación global bien conocidos (es decir, software de análisis de secuencias) para alinear dos o más secuencias de aminoácidos que representan enzimas que tienen actividad perhidrolasa para determinar si la enzima comprende el presente motivo de firma. La(s) secuencia(s) alineada(s) se compara(n) con la secuencia de referencia (SEQ ID NO: 1) para determinar la existencia del motivo de firma. En una realización, se usa una alineación CLUSTAL (tal como CLUSTALW) usando una secuencia de aminoácidos de referencia (tal como se usa en el presente documento la secuencia de perhidrolasa (SEQ ID NO: 1)) para identificar perhidrolasas que pertenecen a la familia de esterasas CE-7. La numeración relativa de los residuos de aminoácido conservados se basa en la numeración de residuos de la secuencia de aminoácidos de referencia para explicar pequeñas inserciones o deleciones (por ejemplo, normalmente cinco aminoácidos de menos) dentro de la secuencia alienada.

Los ejemplos de otros algoritmos adecuados que pueden usarse para identificar secuencias que comprenden el presente motivo de firma (en comparación con la secuencia de referencia) incluyen, pero no se limitan a, 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 realización, se implementa una alineación de Smith-Waterman usando parámetros por defecto. Un ejemplo de parámetros por defecto adecuados incluye el uso de una matriz de puntuación BLOSUM62 con penalización por hueco abierto = 10 y una penalización por extensión de hueco = 0,5.

Las carbohidrato esterasas CE-7 según la presente invención que tienen actividad perhidrolítica incluyen una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1.

Tal como se usa en el presente documento, una molécula de ácido nucleico puede “hibridarse” con otra molécula de ácido nucleico, tal como un ADNc, ADN genómico o ARN, cuando una única hebra de la primera molécula puede aparearse con la otra molécula en condiciones de temperatura y fuerza iónica de la disolución apropiadas. Se conocen bien condiciones de hibridación y lavado y se ejemplifican 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 “rigurosidad” de la hibridación. Las condiciones de rigurosidad pueden ajustarse para examinar moléculas moderadamente similares, tales como secuencias homólogas de organismos relacionados de manera distante, con moléculas altamente similares, tales como genes que duplican enzimas funcionales de organismos estrechamente relacionados. Los lavados tras la hibridación determinan normalmente las condiciones de rigurosidad. Un conjunto de condiciones preferidas usa una serie de lavados que comienzan con 6X SSC, SDS al 0,5% a temperatura ambiente durante 15 min, luego se repite con 2X SSC, SDS al 0,5% a 45°C durante 30 min, y luego se repite dos veces con 0,2X SSC, SDS al 0,5% a 50°C durante 30 min. Un conjunto más preferido de condiciones usa temperaturas superiores en las que los lavados son idénticos a los anteriores excepto porque la temperatura de los dos lavados de 30 min finales en 0,2X SSC, SDS al 0,5% se aumentó hasta 60°C. Otro conjunto preferido de condiciones de hibridación altamente rigurosas es 0,1X SSC, SDS al 0,1%, 65°C y lavado con 2X SSC, SDS al 0,1% seguido por un lavado final de 0,1X SSC, SDS al 0,1%, 65°C.

La hibridación requiere que los dos ácidos nucleicos contengan secuencias complementarias, aunque dependiendo de la rigurosidad de la hibridación, son posibles apareamientos erróneos entre bases. La rigurosidad apropiada para hibridar ácidos nucleicos depende de la longitud de los ácidos nucleicos y el grado de complementación, variables bien conocidas en la técnica. Cuanto mayor es el grado de similitud u homología entre dos secuencias de nucleótidos, mayor es el valor de T_m para híbridos de ácidos nucleicos que tienen esas secuencias. La estabilidad relativa (correspondiente a T_m superior) de hibridaciones de ácidos nucleicos disminuye en el siguiente orden: ARN:ARN, ADN:ARN, ADN:ADN. Para híbridos de más de 100 nucleótidos de longitud, se han derivado ecuaciones para calcular T_m (Sambrook y Russell, citado anteriormente). Para hibridaciones con ácidos nucleicos más cortos, es decir, oligonucleótidos, la posición de los apareamientos erróneos se vuelve más importante, y la longitud del oligonucleótido determina su especificidad (Sambrook y Russell, citado anteriormente). En un aspecto, la longitud de un ácido nucleico que puede hibridarse es de al menos aproximadamente 10 nucleótidos. Preferiblemente, una longitud mínima para un ácido nucleico que puede hibridarse es de al menos aproximadamente 15 nucleótidos de longitud, más preferiblemente al menos aproximadamente 20 nucleótidos de longitud, incluso más preferiblemente al menos 30 nucleótidos de longitud, incluso más preferiblemente al menos 300 nucleótidos de longitud y lo más preferiblemente al menos 800 nucleótidos de longitud. Además, el experto en la técnica reconocerá que la temperatura y la concentración de sal de la disolución de lavado pueden ajustarse según sea necesario según factores tales como longitud de la sonda.

Tal como se usa en el presente documento, el término “porcentaje de identidad” es una relación entre dos o más

secuencias de polipéptido o dos o más secuencias de polinucleótido, tal como se determina comparando las secuencias. En la técnica, "identidad" también significa el grado de relación de secuencias entre secuencias de polinucleótido o polipéptido, tal como puede ser el caso, tal como se determina mediante la coincidencia entre hebras de tales secuencias. La "identidad" y "similitud" pueden calcularse fácilmente mediante métodos conocidos, incluyendo pero sin limitarse a los descritos en: Computational Molecular Biology (Lesk, A. M., ed.) Oxford University Press, NY (1988); Biocomputing: Informatics and Genome Projects (Smith, D. W., ed.) Academic Press, NY (1993); Computer Analysis of Sequence Data, Part I (Griffin, A. M., y Griffin, H. G., eds.) Humana Press, NJ (1994); Sequence Analysis in Molecular Biology (von Heinje, G., ed.) Academic Press (1987); y Sequence Analysis Primer (Gribskov, M. y Devereux, J., eds.) Stockton Press, NY (1991). Los métodos para determinar la identidad y similitud están codificados en programas informáticos disponibles públicamente. Pueden realizarse alineaciones de secuencias y cálculos del porcentaje de identidad usando el programa Megalign del conjunto de cálculo de bioinformática LASERGENE (DNASTAR Inc., Madison, WI), el programa AlignX de Vector NTI v. 7.0 (Informax, Inc., Bethesda, MD), o el conjunto de software abierto EMBOSS (EMBLEBI; Rice *et al.*, Trends in Genetics 16, (6):276-277 (2000)). Pueden realizarse alineaciones múltiples de las secuencias usando 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)), disponible del European Molecular Biology Laboratory por medio del European Bioinformatics Institute) con los parámetros por defecto. Los parámetros adecuados para alineaciones de proteínas en CLUSTALW incluyen penalización por existencia de huecos=15, extensión de hueco=0,2, matriz= Gonnet (por ejemplo, Gonnet250), proteína ENDGAP = -1, proteína GAPDIST=4 y KTUPLE=1. En una realización, se usa una alineación rápida o lenta con los ajustes por defecto en donde se prefiere una alineación lenta. Alternativamente, los parámetros al usar el método CLUSTALW método (por ejemplo, versión 1.83) pueden modificarse para usar también KTUPLE =1, penalización por hueco=10, extensión de hueco =1, matriz = BLOSUM (por ejemplo, BLOSUM64), ventana=5 y diagonales superiores guardadas=5.

Perhidrolasas seleccionadas como diana

Tal como se usa en el presente documento, el término "perhidrolasa seleccionada como diana" y "enzima seleccionada como diana que tiene actividad perhidrolítica" se referirán a proteínas de fusión que comprenden al menos una enzima perhidrolítica (tipo natural o variante de la misma) fusionada/acoplada a al menos un componente peptídico que tiene afinidad por una superficie diana, preferiblemente una superficie corporal seleccionada como diana. La enzima perhidrolítica dentro de la perhidrolasa seleccionada como diana puede ser cualquier carbohidrato esterasa CE-7 que tiene actividad perhidrolítica y que comprende SEQ ID NO: 1.

La proteína de fusión comprende por tanto una enzima perhidrolítica que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1.

Tal como se usan en el presente documento los términos "componente peptídico", "componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal", "dominio de unión a la cavidad bucal" y "OCBD" se referirán a un componente de la proteína de fusión que no es parte de la enzima perhidrolítica que comprende al menos un polímero de dos o más aminoácidos unidos por un enlace peptídico; en el que el componente tiene afinidad por la superficie de la cavidad bucal diana. En un aspecto preferido, el OCBD tiene afinidad por el esmalte dental.

En una realización, el componente peptídico que tiene afinidad por una superficie corporal puede ser un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo Fab, un anticuerpo de fragmento variable de cadena sencilla (scFv), un anticuerpo de *Camelidae* (Muyldermans, S., Rev. Mol. Biotechnol. (2001) 74:277-302), una proteína de presentación de armazón distinto de 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 por armazón) o un polipéptido de cadena sencilla que carece de un plegamiento de inmunoglobulina. En otro aspecto, el componente peptídico que tiene afinidad por el tejido/la superficie de la cavidad bucal (tal como esmalte dental) es un péptido de cadena sencilla que carece de un plegamiento de inmunoglobulina.

El componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal puede separarse de la enzima perhidrolítica mediante un ligador peptídico opcional. Determinados ligadores/espaciadores peptídicos tienen desde 1 hasta 100 o de 1 a 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, los espaciadores peptídicos tienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 25, de 3 a aproximadamente 40, o de 3 a aproximadamente 30 aminoácidos de longitud. En otras realizaciones son espaciadores que tienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud. Pueden usarse múltiples ligadores peptídicos. En una realización, está presente al menos un ligador peptídico y puede repetirse hasta 10 veces.

En una realización, el péptido de fusión comprende al menos un péptido de unión a la superficie de la cavidad bucal seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 178-197.

En otra realización la superficie diana es un material que es parte del envase, tal como la tira de blanqueamiento o la capa de soporte polimérica (cuando se usa una capa de soporte polimérica a la que se aplica el adhesivo hidratable)

y/o el método de administración a la cavidad bucal. El componente peptídico se selecciona por su afinidad a un material o materiales en uso tales como polímeros, plásticos y películas. El diseño de la proteína de fusión de perhidrolasa seleccionada como diana permite la administración y eliminación controladas de la perhidrolasa por el usuario manteniéndola en un dispositivo retirable tal como, pero sin limitarse a, una tira o bandeja bucal.

- 5 El componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad oral puede separarse de la perhidrolasa CE-7 mediante un ligador peptídico opcional. Determinados ligadores/espaciadores peptídicos tienen desde 1 hasta 100 o de 1 a 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, los espaciadores peptídicos tienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 25, de 3 a aproximadamente 40, o de 3 a aproximadamente 30 aminoácidos de longitud. En otras realizaciones son espaciadores que tienen de aproximadamente 5 a
- 10 aproximadamente 20 aminoácidos de longitud. Pueden usarse múltiples ligadores peptídicos. Se proporcionan ejemplos de ligadores peptídicos como SEQ ID NO: 164 - 177.

- 15 Como tales, los ejemplos de perhidrolasas CE-7 seleccionadas como diana pueden incluir, pero no se limitan a, cualquiera de las perhidrolasas CE-7 que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO 1 acopladas a un componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal. En una realización preferida, los ejemplos de perhidrolasas seleccionadas como diana pueden incluir, pero no se limitan a, cualquiera de las perhidrolasas CE-7 que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO 1 acopladas a uno o más péptidos de unión a la superficie corporal que tienen afinidad por una superficie de la cavidad bucal (opcionalmente a través de un espaciador peptídico).

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

PAH-[L]y-OCBD u OCBD-[L]y-PAH

- 25 en la que PAH es la enzima que tiene actividad perhidrolítica, por ejemplo, que tiene un motivo de firma de CE-7, SEQ ID NO: 1, y OCBD es un componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal; y L es un ligador opcional; e y es un número entero que oscila entre 0 y 10. En una realización, el ligador (L) está presente y es un péptido ligador que oscila entre 1 y 100 aminoácidos de longitud.

Por ejemplo SEQ ID NO: 2 es una proteína de fusión que tiene una secuencia de perhidrolasa de SEQ ID NO: 1 acoplada a un dominio de direccionamiento C-terminal con una afinidad por tejidos bucales.

Las perhidrolasas para su uso en los productos y métodos de la invención pueden estar en forma libre, protegida (por ejemplo, acetilada) o de sal.

- 30 En otra realización, la superficie diana es un material que es parte del envase y o administración a la cavidad bucal. El componente peptídico se selecciona por su afinidad a un material o materiales en uso tales como polímeros, plásticos y películas. El diseño de la proteína de fusión de perhidrolasa CE-7 seleccionada como diana permite la administración y eliminación controladas de la perhidrolasa por el usuario manteniéndola en un dispositivo retirable tal como una tira o bandeja bucal.

35 Afinidad de unión

- El componente peptídico que tiene afinidad por la superficie de la cavidad bucal comprende una afinidad de unión por una superficie de la cavidad bucal de 10^{-5} molar (M) o menos. En determinadas realizaciones, el componente peptídico es uno o más péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal y/o dominio(s) de unión que tiene(n) una afinidad de unión de 10^{-5} molar (M) o menos por el esmalte dental. En algunas realizaciones, los dominios o péptidos de unión tendrán un valor de afinidad de unión de 10^{-5} M o menos en presencia de al menos aproximadamente 50 - 500 mM de sal. El término "afinidad de unión" se refiere a la fuerza de la interacción de un péptido de unión con su sustrato respectivo. La afinidad de unión puede definirse o medirse en cuanto a la constante de disociación del péptido de unión (" K_D "), o " MB_{50} ".
- 40

- 45 " K_D " corresponde a la concentración de péptido a la que el sitio de unión en la diana está ocupado a la mitad, es decir, cuando la concentración de diana con péptido unido (material diana unido) es igual a la concentración de diana sin péptido unido. Cuanto menor es la constante de disociación, más fuertemente se une el péptido. Por ejemplo, un péptido con una constante de disociación nanomolar (nM) se une más fuertemente que un péptido con una constante de disociación micromolar (μ M). Determinadas realizaciones de la invención tendrán un valor de K_D de 10^{-5} o menos.

- 50 " MB_{50} " se refiere a la concentración del péptido de unión que proporciona una señal que es el 50% de la señal máxima obtenida en un ensayo de unión basado en ELISA. Véase, por ejemplo, el ejemplo 3 de la publicación de solicitud de patente estadounidense 2005/022683; incorporada por el presente documento como referencia. La MB_{50}

proporciona una indicación de la fuerza de la interacción o afinidad de unión de los componentes del complejo. Cuando menor es el valor de MB_{50} , más fuerte, es decir, “mejor” es la interacción del péptido con su correspondiente sustrato. Por ejemplo, un péptido con una MB_{50} nanomolar (nM) se une más fuertemente que un péptido con una MB_{50} micromolar (μ M). Determinadas realizaciones de la invención tendrán un valor de MB_{50} de 10^{-5} M o menos.

- 5 El componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad bucal puede tener una afinidad de unión, tal como se mide mediante los valores de K_D o MB_{50} , de menos de o igual a aproximadamente 10^{-5} M, menos de o igual a aproximadamente 10^{-6} M, menos de o igual a aproximadamente 10^{-7} M, menos de o igual a aproximadamente 10^{-8} M, menos de o igual a aproximadamente 10^{-9} M, o menos de o igual a aproximadamente 10^{-10} M.
- 10 Los péptidos de unión a la superficie de la cavidad bucal y/o dominios de unión a la superficie de la cavidad bucal pueden tener una afinidad de unión, tal como se mide mediante los valores de K_D o MB_{50} , de menos de o igual a aproximadamente 10^{-5} M, menos de o igual a aproximadamente 10^{-6} M, menos de o igual a aproximadamente 10^{-7} M, menos de o igual a aproximadamente 10^{-8} M, menos de o igual a aproximadamente 10^{-9} M, o menos de o igual a aproximadamente 10^{-10} M.
- 15 Tal como se usa en el presente documento, el término “afinidad fuerte” se referirá a una afinidad de unión que tiene un valor de K_D o MB_{50} de menos de o igual a aproximadamente 10^{-5} M, preferiblemente menos de o igual a aproximadamente 10^{-6} M, más preferiblemente menos de o igual a aproximadamente 10^{-7} M, más preferiblemente menos de o igual a aproximadamente 10^{-8} M, menos de o igual a aproximadamente 10^{-9} M, o lo más preferiblemente menos de o igual a aproximadamente 10^{-10} M.

20 Polvos enzimáticos

Las composiciones de cuidado personal pueden usar un catalizador enzimático en forma de un polvo enzimático estabilizado. Se describen métodos para preparar y estabilizar formulaciones que comprenden un polvo enzimático en las publicaciones de solicitud de patente estadounidense n.ºs 2010-0086534 y 2010-0086535.

- 25 La enzima puede estar en el polvo enzimático en una cantidad en un intervalo de desde aproximadamente el 0,5 por ciento en peso (% en peso) hasta aproximadamente el 75% en peso, por ejemplo, del 1% en peso a aproximadamente el 60% en peso, basándose en el peso seco del polvo enzimático. Un intervalo de porcentaje en peso preferido de la enzima en el polvo enzimático/mezcla secada por pulverización es de desde aproximadamente el 10% en peso hasta el 50% en peso, y un intervalo de porcentaje en peso más preferido de la enzima en el polvo enzimático/mezcla secada por pulverización es de desde aproximadamente el 20% en peso hasta el 33% en peso.
- 30 El polvo enzimático puede comprender además un excipiente. En un aspecto, el excipiente se proporciona en una cantidad en un intervalo de desde aproximadamente el 95% en peso hasta aproximadamente el 25% en peso basándose en el peso seco del polvo enzimático. Un intervalo de % en peso preferido del excipiente en el polvo enzimático es de desde aproximadamente el 90% en peso hasta el 50% en peso, y un intervalo de % en peso más preferido del excipiente en el polvo enzimático es de desde aproximadamente el 80% en peso hasta el 67% en peso.
- 35 El excipiente usado para preparar un polvo enzimático puede ser un excipiente de oligosacárido. En una realización, el excipiente de oligosacárido tiene un peso molecular promedio en número de al menos aproximadamente 1250 y un peso molecular promedio en peso de al menos aproximadamente 9000. El excipiente de oligosacárido tiene un peso molecular promedio en número de al menos aproximadamente 1700 y un peso molecular promedio en peso de al menos aproximadamente 15000. Los oligosacáridos específicos pueden incluir, pero no se limitan a,
- 40 maltodextrina, xilano, manano, fucoidano, galactomanano, quitosano, rafinosa, estaquiosa, pectina, insulina, levano, graminano, amilopectina, sacarosa, lactulosa, lactosa, maltosa, trehalosa, celobiosa, nigerotriosa, maltotriosa, melezitosa, maltotriulosa, rafinosa, cestosa, y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el excipiente de oligosacárido es maltodextrina. Los excipientes a base de oligosacárido pueden incluir también, pero no se limitan a,
- 45 éteres de celulosa no iónicos solubles en agua, tales como hidroximetil-celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, y mezclas de los mismos. En aún una realización adicional, el excipiente puede seleccionarse de, pero sin limitarse a, uno o más de los siguientes compuestos: trehalosa, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, glucosa, celobiosa, α -ciclodextrina y carboximetilcelulosa.

Donadores de acilo/sustratos de éster adecuados

Los sustratos de éster del ácido carboxílico de referencia pueden incluir ésteres que tienen la siguiente fórmula:

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



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

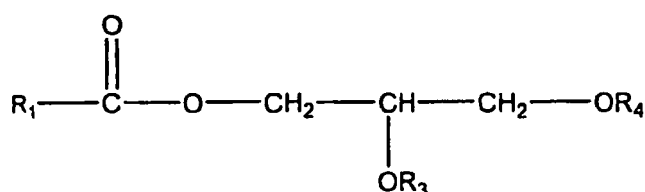
R_6 es un resto hidrocarbilo lineal, ramificado o cíclico C1 a C7, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o grupo alcoxilo C1 a C4, en la que R_6 comprende opcionalmente uno o más enlaces éter en donde R_6 es C2 a C7;

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

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

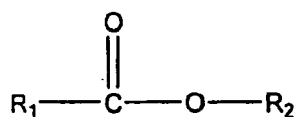
teniendo dicho uno o más ésteres solubilidad en agua de al menos 5 ppm a 25°C; o

- 10 (b) uno o más glicéridos que tienen la estructura



en la que R_1 es un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada C1 a C7 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxilo C1 a C4 y R_3 y R_4 son individualmente H o $R_1C(O)$; o

(c) uno o más ésteres de fórmula



- 15 en la que R_1 es un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada C1 a C7 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxilo C1 a C4 y R_2 es un alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroarilo de cadena lineal o de cadena ramificada C1 a C10, $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ o $(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_n\text{H}$ y n es de 1 a 10; o

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

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

- Los sustratos de referencia también pueden incluir uno o más sacáridos acetilados seleccionados del grupo que consiste en mono-, di- y polisacáridos acilados. En otra realización, 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 pentaacetato de α -D-glucosa; pentaacetato de β -D-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 P-D-glucopiranososa; 2,3,4,6-tetraacetato de p-D-glucopiranososa; 2-acetamido-2-desoxi-1,3,4,6-tetracetil- 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 realización preferida, 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.

- Los sustratos de referencia adicionales también pueden incluir 5-acetoximetil-2-furaldehído; 3,4-diacetoxi-1-butenol; ácido 4-acetoxibenzoico; acetato de vainillina; acetato de metil éter de propilenglicol; lactato de metilo; lactato de etilo; glicolato de metilo; glicolato de etilo; metoxiacetato de metilo; metoxiacetato de etilo; 3-hidroxi-2-butenol; 3-hidroxi-2-butenol; y citrato de trietil-2-acetato.

Se seleccionan sustratos de referencia adecuados adicionales 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; 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 mezclas de los mismos. En otra realización, el sustrato es un poliol C1 a C6 que comprende uno o más grupos éster. En una realización preferida, uno o más de los grupos hidroxilo en el poliol C1 a C6 se sustituyen con uno o más grupos acetoxilo (tal como diacetato de 1,3-propanodiol; diacetato de 1,2-propanodiol; diacetato de 1,4-butanodiol; diacetato de 1,5-pentanodiol, etc.). En una realización adicional, el sustrato es diacetato de propilenglicol (PGDA), diacetato de etilenglicol (EGDA), o una mezcla de los mismos.

Se seleccionan sustratos de referencia adecuados adicionales del grupo que consiste en monoacetina, diacetina, triacetina, monopropionina, dipropionina, tripropionina, monobutirina, dibutirina y tributirina. Sustratos de referencia adicionales son diacetina y triacetina. En la presente invención, el sustrato adecuado comprende triacetina.

El éster del ácido carboxílico está presente a una concentración suficiente para producir la concentración deseada de ácido peroxicarboxílico tras la perhidrólisis catalizada por enzima. No es necesario que el éster del ácido carboxílico sea completamente soluble en la formulación de reacción, sino que tenga una solubilidad suficiente para permitir la conversión del éster por el catalizador de perhidrolasa en el correspondiente ácido peroxicarboxílico. El éster del ácido carboxílico está presente en la formulación de reacción a una concentración del 0,05% en peso al 40% en peso de la formulación de reacción, preferiblemente a una concentración del 0,1% en peso al 20% en peso de la formulación de reacción, y más preferiblemente a una concentración del 0,5% en peso al 10% en peso de la formulación de reacción.

La fuente de peroxígeno se proporciona como gránulos depositados en o sobre la película adhesiva hidratable y puede incluir aductos de peróxido de hidrógeno (por ejemplo, aducto de urea-peróxido de hidrógeno (peróxido de carbamida)), sales de perborato, sales de percarbonato y sales de peróxido. La concentración de compuesto de peroxígeno en la formulación de reacción puede oscilar entre el 0,0033% en peso y aproximadamente el 50% en peso, preferiblemente entre el 0,033% en peso y aproximadamente el 40% en peso, más preferiblemente entre el 0,1% en peso y aproximadamente el 30% en peso.

Se ha notificado que muchos catalizadores de perhidrolasa (células completas, células completas permeabilizadas y extractos de células completas parcialmente purificados) tienen 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, puede añadirse un inhibidor de catalasa a la formulación de reacción. Un experto en la técnica puede ajustar la concentración de inhibidor de catalasa según sea necesario. La concentración del inhibidor de catalasa normalmente oscila entre 0,1 mM y aproximadamente 1 M; preferiblemente entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 50 mM; más preferiblemente entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 20 mM.

El catalizador enzimático puede carecer de actividad catalasa significativa o puede modificarse por ingeniería genética para disminuir o eliminar la actividad catalasa. La actividad catalasa en una célula huésped puede regularse por disminución o eliminarse alterando la expresión del/de los gene(s) responsable(s) de la actividad catalasa usando técnicas bien conocidas incluyendo, pero sin limitarse a, mutagénesis de transposones, expresión de ARN antisentido, mutagénesis dirigida y mutagénesis al azar.

La concentración de ácido peroxicarboxílico generado (por ejemplo ácido peracético) mediante la perhidrólisis de al menos un éster del ácido carboxílico es de al menos aproximadamente 0,1 ppm, preferiblemente de 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 o 10.000 ppm de perácido en el plazo de 10 minutos, preferiblemente en el plazo de 5 minutos, del inicio de la reacción de perhidrólisis. Claramente un experto en la técnica puede ajustar los componentes de la reacción para lograr la concentración de perácido deseada.

El tiempo de reacción requerido para producir la concentración de perácido deseada puede no ser mayor de aproximadamente dos horas, preferiblemente no mayor de aproximadamente 30 minutos, más preferiblemente no mayor de aproximadamente 10 minutos, y lo más preferiblemente en aproximadamente 5 minutos o menos. En otros aspectos, se pone en contacto una superficie de la cavidad bucal con el ácido peroxicarboxílico formado según los procedimientos descritos en el presente documento en el plazo de 5 minutos de la hidratación y combinación de los componentes de la reacción. El esmalte dental puede ponerse en contacto con el ácido peroxicarboxílico producido con los procedimientos y las composiciones descritas en el presente documento en el plazo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas o en el plazo de aproximadamente 5 minutos a 2 horas de la combinación (por medio de hidratación por el usuario) de dichos componentes de la reacción en o sobre la tira/película de blanqueamiento.

Método de ensayo de HPLC para determinar la concentración de ácido peroxicarboxílico y peróxido de hidrógeno

Puede usarse una variedad de métodos analíticos para analizar los reactantes y productos incluyendo, pero sin

limitarse a, valoración, cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), cromatografía de gases (CG), espectroscopía de masas (EM), electroforesis capilar (EC), el procedimiento analítico descrito por U. Pinkernell *et al.*, (Anal. Chem., 69(17):3623-3627 (1997)), y el ensayo de 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolin)-6-sulfonato (ABTS) (U. Pinkernell *et al.* Analyst, 122: 567-571 (1997) y Dinu *et al.* Adv. Funct. Mater., 20: 392-398 (2010)) tal como se describe en los presentes ejemplos.

Realizaciones a modo de ejemplo:

Realización 1. Una tira de blanqueamiento dental (tira 1) que comprende una película adhesiva hidratable con un primer lado y un segundo lado, teniendo el primer lado un componente de blanqueo granular fijado al mismo, en la que la tira comprende, en o sobre la película o en gránulos unidos al primer lado de la película,

10 (i) una proteína que tiene actividad perhidrolítica que comprende una secuencia de aminoácidos según SEQ ID NO: 1;

(ii) un donador de acilo, por ejemplo, seleccionado de ésteres del ácido carboxílico y compuestos de acilo, en la que el sustrato donador de acilo es 1,2,3-triacetoxipropano.

15 Realización 2. Tira 1 en la que la proteína que tiene actividad perhidrolasa comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

a) MAFFDLPLEELKKYRPERYEEKDFDEFWEETLAESEKFPLDPVFERMESHK
TVEAYDVTFSGYRGQRIKWLLVPKLEEEKLPCVVQYIGYNGGRGFPHDWL
FWPSMGYICFVMDTRGQSGWLKGDTPDYPEGVPDPQYPGFMTRGILDPR
20 YYYRRVFTDAVRAVEAAASFPQVDQERIVAGGSQGGGIALAVSALSCKKAK
ALLCDVPFLCHFRAVQLVDTHPYAEITNFKLTHRDKEEIVFRTLSTYFDGVN
FAARAKIPALFSVGLMDNISPPSTVFAAYNYYAGPKEIRIYPYNNHEGGGSFQ AVEQVKFLKKLFEKG (SEQ ID NO: 1).

25 Realización 3. Realización 1 ó 2, en la que la proteína que tiene actividad perhidrolítica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene afinidad por, por ejemplo, se une a o se compleja con superficies bucales o alternativamente tiene afinidad, por ejemplo, se une a o se compleja con, uno o más componentes de la tira de blanqueamiento.

Realización 4. Cualquiera de las tiras anteriores que comprende una proteína que tiene actividad perhidrolasa que se une a o se compleja con superficies bucales (por ejemplo, esmalte o película dental) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de

a) MAFFDLPLEELKKYRPERYEEKDFDEFWEETLAESEKFPLDPVFERMESHK
30 TVEAYDVTFSGYRGQRIKWLLVPKLEEEKLPCVVQY1GYNGGRGFPHDWL
FWPSMGYICFVMDTRGQSGWLKGDTPDYPEGVPDPQYPGFMTRGILDPR
YYYRRVFTDAVRAVEAAASFPQVDQERIVAGGSQGGGIALAVSALSCKKAK
ALLCDVPFLCHFRAVQLVDTHPYAEITNFKLTHRDKEEIVFRTLSTYFDGVN
FAARAKIPALFSVGLMDNISPPSTVFAAYNYYAGPKEIRIYPYNNHEGGGSFQ
35 AVEQVKFLKKLFEKGGPGSGGAGSPGSAGGPGSTKPPRTPTANTSRPHHNFSGGGGSPHHHHH (SEQ ID NO: 2), y

b) una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de al menos el 80% con SEQ ID NO: 2.

Realización 5. Cualquiera de las tiras anteriores, en la que la proteína que tiene actividad perhidrolítica se proporciona en forma granular sobre la primera superficie de la película.

40 Realización 6. Cualquiera de las tiras anteriores, en la que el segundo lado de la película adhesiva hidratable se fija a una capa que inhibe la disolución de la película adhesiva hidratable.

Realización 7. Cualquiera de las tiras anteriores, en la que el componente de blanqueo granular se recubre con un material que se disuelve rápidamente, tal como almidón de maíz, sulfato de sodio, goma arábiga, y combinaciones de los mismos.

45 Realización 8. Cualquiera de las tiras anteriores, en la que el componente de blanqueo granular se selecciona de gránulos que comprenden oxidantes orgánicos y/o inorgánicos, por ejemplo, seleccionados de peróxido de hidrógeno, peróxido de urea, percarbonatos, perboratos, peroximonofosfatos, peroxidisulfatos, peroxiácidos y ácido peracético.

- Realización 9. Cualquiera de las tiras anteriores, en la que el componente de blanqueo granular se selecciona de peróxidos sólidos y donadores de peróxidos sólidos, por ejemplo, seleccionados de sales o complejos de peróxido (por ejemplo, tales como sales de peroxifosfato, peroxicarbonato, perborato, peroxisilicato o persulfato; por ejemplo peroxifosfato de calcio, perborato de sodio, peróxido de carbonato de sodio, peroxifosfato de sodio y persulfato de potasio); hipocloritos; peróxido de urea; complejos de polímero de peróxido de hidrógeno tales como complejos de polímero de peróxido de hidrógeno-polivinilpirrolidona; peróxidos de metal por ejemplo peróxido de zinc y peróxido de calcio; perácidos, y combinaciones de los mismos.
- Realización 10. Cualquiera de las tiras anteriores, en la que el componente de blanqueo granular comprende peróxido de urea, un complejo de polímero de peróxido de hidrógeno-polivinilpirrolidona, percarbonato de sodio, o una combinación de dos o más de los mismos.
- Realización 11. Cualquiera de las tiras anteriores, en donde el tamaño de partícula (D_{50}) de los gránulos sobre la primera superficie de la película, por ejemplo, el componente de blanqueo granular, o perhidrolasa o donador de acilo en forma granular, es de 0,1-300 micrómetros, por ejemplo 10-275 micrómetros, por ejemplo, 100-250 micrómetros.
- Realización 12. Cualquiera de las tiras anteriores, en la que el componente de blanqueo granular comprende más del 0,01%, por ejemplo el 0,01-0,1%, por ejemplo el 0,02-0,08%, del peso total de la película adhesiva hidratable y un componente de blanqueo granular fijado a la misma.
- Realización 13. Cualquiera de las tiras anteriores, en la que la cantidad de agente de blanqueo granular sobre el primer lado de la película adhesiva hidratable es de 0,001 - 10 mg/cm², por ejemplo, 0,001 - 1 mg/cm², por ejemplo 0,005 - 0,015 mg/cm².
- Realización 14. Cualquiera de las tiras anteriores, en la que el donador de acilo es 1,2,3-triacetoxipropano.
- Realización 15. Cualquiera de las tiras anteriores, en la que el donador de acilo se selecciona de 1,2,3-triacetoxipropano (algunas veces denominado en el presente documento triacetina o triacetato de glicerina).
- Realización 16. Cualquiera de las tiras anteriores que comprende un donador de acilo que comprende un compuesto de éster que tiene una solubilidad en agua de al menos 5 ppm a 25°C.
- Realización 17. Cualquiera de las tiras anteriores que comprende un perácido o que genera un perácido tras su uso.
- Realización 18. Cualquiera de las tiras anteriores, en la que los componentes están presentes en cantidades suficientes para proporcionar, tras el mezclado, un agente de blanqueo en una cantidad y concentración eficaces para blanquear los dientes.
- Realización 19. Cualquiera de las tiras anteriores, en la que la película adhesiva hidratable comprende uno o más polímeros solubles en agua seleccionados de éteres de celulosa hidrófilos (por ejemplo carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), poli(acetatos de vinilo), carbómeros (por ejemplo, CARBOPOL® 971 P), gomas de polisacárido (por ejemplo goma xantana), almidones alimentarios modificados, gelatina (por ejemplo gelatina de origen animal o de pescado), copolímeros de carboxivinilo reticulados, polivinilpirrolidonas reticuladas, poli(óxido de etileno) (por ejemplo, POLIOX™), poli(ácidos acrílicos) y poliacrilatos, poli(alcoholes vinílicos), alginato, caseína, pululano, y combinaciones de los mismos.
- Realización 20. Cualquiera de las tiras anteriores, en la que la película adhesiva hidratable comprende uno o más polímeros solubles en agua seleccionados de éteres de celulosa hidrófilos (por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa), poli(óxido de etileno), poli(acetatos de vinilo) y carbómeros (por ejemplo, CARBOPOL® 971P); y combinaciones de los mismos.
- Realización 21. Cualquiera de las tiras anteriores, en la que la película adhesiva hidratable comprende hidroxipropilmetilcelulosa, poli(acetatos de vinilo) y un carbómero, por ejemplo, en una razón en peso seco de 10-20 HPMC:2-10 PVAc:1 carbómero.
- Realización 22. Cualquiera de las tiras anteriores, en la que la película adhesiva hidratable comprende además un plastificante, por ejemplo propilenglicol, polietilenglicol o triacetina.
- Realización 23. Cualquiera de las tiras anteriores, en la que el primer lado de la película adhesiva hidratable está cubierto por una cubierta protectora antes de su uso.
- Realización 24. Cualquiera de las tiras anteriores, en la que la película adhesiva hidratable tiene una viscosidad de

al menos 100.000 cps tras la activación, por ejemplo, una viscosidad de 100.000 a 200.000 cps.

Realización 25. Cualquiera de las tiras anteriores, en la que la película adhesiva hidratable está sustancialmente seca antes de su aplicación.

5 Realización 26. Cualquiera de las tiras anteriores, en la que el grosor de la película adhesiva hidratable es de 0,1-5 mm, por ejemplo, 0,5-5 mm.

Realización 27. Cualquiera de las tiras anteriores, en la que las dimensiones globales aproximadas son de 2-10 cm de largo x 0,5-2 cm de ancho x 0,1-10 mm de grosor, por ejemplo, 1-10 mm de grosor, por ejemplo una tira en la que el área de superficie de un lado es de 5 - 20 cm², por ejemplo, aproximadamente 5 - 15 cm², por ejemplo, aproximadamente 10 cm².

10 Realización 28. Cualquiera de las tiras anteriores que comprende gránulos recubiertos de un complejo de polímero de peróxido de hidrógeno-polivinilpirrolidona, peróxido de urea y/o percarbonato de sodio y gránulos de perhidrolasa sobre la primera superficie de la película, con triacetina dispersada en la película.

Realización 29. Cualquiera de las tiras anteriores, que comprende además gránulos de un agente antisensibilidad, por ejemplo nitrato de potasio o arginina.

15 Realización 30. Un método (método 2) de blanqueamiento dental que comprende aplicar el primer lado de una tira tal como se describió anteriormente en el presente documento, por ejemplo la tira 1 y siguientes directamente a los dientes, y dejarla sobre los mismos durante un tiempo suficiente, por ejemplo, al menos 5 minutos, por ejemplo 10-60 minutos, por ejemplo, 10-30 minutos, para blanquear los dientes.

20 Realización 31. Un método (método 3) de preparación de una tira para blanqueamiento dental, por ejemplo, una tira tal como se describió anteriormente en el presente documento, según la tira 1 y siguientes, que comprende proporcionar una película adhesiva hidratable semiseca, por ejemplo, tal como se describió anteriormente en el presente documento, por ejemplo, película que se ha colado en agua y no se ha secado completamente, o película que se ha humedecido, añadir a una superficie de la película gránulos de un componente de blanqueo granular, por ejemplo, tal como se describió anteriormente en el presente documento, y secar la película con los gránulos
25 añadidos a una superficie.

Por ejemplo, las tiras pueden prepararse preparando en primer lugar la película adhesiva hidratable, usando medios convencionales y luego añadiendo el componente de blanqueamiento granulado a una superficie. Las tiras de película adhesiva hidratable pueden colarse en agua en una variedad de modos conocidos en la técnica, tal como mediante extrusión, o mediante colada en una suspensión de agua (por ejemplo a un nivel de sólidos del 10-30%)
30 sobre una cinta calentada, de la que se evapora el agua. Alternativamente, la película se seca, pero luego vuelve a humedecerse. Los gránulos pueden añadirse a la superficie de esta película mientras la película está semiseca, es decir justo la humedad suficiente para que sea pegajosa, de modo que los gránulos se pegan a la superficie de la película. Una vez que la película se seca completamente y se enfría hasta temperatura ambiente, los gránulos continúan adhiriéndose a la superficie de la película. Antes de su uso, por tanto, la película adhesiva hidratable y la
35 tira como un todo están sustancialmente secas. Debido a que el peróxido está sobre la superficie de la película sólo, se requiere una cantidad relativamente pequeña de gránulos para proporcionar una concentración eficaz en la superficie.

Realizaciones preferidas:

40 Cuando se exponen a la saliva u otras fuentes de agua (tal como agua corriente), los gránulos se disuelven y liberan los componentes de la reacción para producir enzimáticamente el perácido deseado. La hidratación de la capa de adhesivo hidratable aumenta la pegajosidad de la película, permitiendo que la película/tira de blanqueamiento se una a la superficie diana (es decir, esmalte dental).

La película adhesiva hidratable comprende uno o más polímeros solubles en agua, aceptables por vía oral seleccionados de éteres de celulosa hidrófilos (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(acetatos de vinilo), carbómeros (por ejemplo, CARBOPOL® 971P), gomas de polisacárido (por ejemplo, goma xantana), almidones alimentarios modificados, gelatina (por ejemplo, gelatina de origen animal o de pescado), copolímeros de carboxivinilo reticulados, polivinilpirrolidonas reticuladas, poli(óxido de etileno) (por ejemplo, POLIOX™), poli(ácidos acrílico) y poli(acrilatos, poli(alcoholes vinílico), alginato, caseína, pululano, y combinaciones de los mismos. Se conocen en la técnica formulaciones de gel adhesivo para su uso con
45 agentes de blanqueamiento dental, por ejemplo, tal como se describen en las patentes estadounidenses 7.862.801; 5.746.598; 6.730.316; y 7.128.899; cada una incorporada como referencia en su totalidad. La película adhesiva permite que el agente de blanqueo de perácido permanezca en contacto sobre los dientes durante periodos de tiempo prolongados y proteja los tejidos blandos, y por tanto debe proporcionar una alta viscosidad, por ejemplo, una
50

viscosidad tras la aplicación de al menos 100.000 centipoise (cps) (aproximadamente 100 Pascales-segundo (Pa·s)), preferiblemente de 100.000 a 200.000 cps (de 100 a 200 Pa·s).

5 Cuando se usa una segunda capa de película para proteger la película adhesiva hidratable de la degradación o disolución rápida, el material de soporte o portador puede prepararse a partir de materiales textiles, tela, material compuesto de madera, resina, elastómero, papel, derivados de celulosa insolubles o menos solubles tales como etilcelulosa y acetato de celulosa, poli(cloruro de vinilo), cera, PARAFILM™, polietileno, poli(alcohol vinílico), TEFLON™, poli(cloruro de vinilo), poli(acetato de vinilo) y sus derivados.

10 El componente de blanqueo granular puede ser un peróxido sólido o donador de peróxido sólido seleccionado de sales o complejos de peróxido (tales como sales de peroxifosfato, peroxicarbonato, perborato, peroxisilicato o persulfato; por ejemplo peroxifosfato de calcio, perborato de sodio, peróxido de carbonato de sodio, peroxifosfato de sodio y persulfato de potasio), hipocloritos; peróxido de urea; complejos de polímero de peróxido de hidrógeno tales como complejos de polímero de peróxido de hidrógeno-polivinilpirrolidona, y peróxidos de metal, por ejemplo, peróxido de zinc y peróxido de calcio; un perácido sólido; y combinaciones de los mismos. En realizaciones particulares, el componente de blanqueo granular es peróxido de urea o un complejo de polímero de peróxido de hidrógeno-polivinilpirrolidona. El componente de blanqueo granular puede estar recubierto opcionalmente para proporcionar una estabilidad en almacenamiento mejorada (por ejemplo, recubierto con sulfato de sodio, almidón de maíz o goma arábiga).

20 La invención se refiere a una tira de blanqueamiento dental que comprende una película adhesiva hidratable con un primer lado y un segundo lado, teniendo el primer lado que tiene un componente de blanqueo granular fijado al mismo, en la que la tira de blanqueamiento dental comprende además, en o sobre la película o en forma de gránulos unidos al primer lado de la película;

a) una enzima que tiene actividad perhidrolítica, comprendiendo dicha enzima una secuencia de aminoácidos según SEQ ID NO: 1,

b) al menos un sustrato donador de acilo, en la que el sustrato donador de acilo es 1,2,3-triacetoxipropano.

25 La tira de blanqueamiento dental según la invención presenta una enzima que tiene actividad perhidrolítica y que comprende secuencia de aminoácidos seleccionada de:

a) SEQ ID NO: 1.

30 La tira de blanqueamiento dental mencionada anteriormente en la que la enzima que tiene actividad perhidrolítica comprende además un dominio de unión fusionado al extremo N- o C-terminal de la enzima, teniendo dicho dominio de unión afinidad por un tejido bucal o por la tira de blanqueamiento dental.

La tira de blanqueamiento dental mencionada anteriormente, en la que el dominio de unión que tiene afinidad por un tejido bucal comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ D NO: 178-197.

35 Realización preferida 5. La tira de blanqueamiento dental según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en la que la enzima que tiene actividad perhidrolítica tiene afinidad por un tejido bucal y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de

a) SEQ ID NO: 2, y

b) una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de al menos el 80% con SEQ ID NO: 2.

40 Realización preferida 6. La tira de blanqueamiento dental según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores que comprende además una capa de soporte unida a dicho segundo lado de la película adhesiva hidratable, pudiendo dicha capa de soporte inhibir la disolución de la película adhesiva hidratable.

Realización preferida 7. La tira de blanqueamiento dental según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en la que el componente de blanqueo granular se recubre con un recubrimiento soluble en agua que puede disolverse tras la hidratación.

45 Realización preferida 8. La tira de blanqueamiento dental según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en la que el componente de blanqueo granular se selecciona de peróxidos sólidos y donadores de peróxidos sólidos.

- Realización preferida 9. La tira de blanqueamiento dental según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en la que el componente de blanqueo granular se selecciona de sales de peróxido, complejos de peróxido, sales de peroxifosfato, peroxicarbonato, perborato, peroxisilicato, persulfato, peroxifosfato de calcio, perborato de sodio, peróxido de carbonato de sodio, peroxifosfato de sodio, persulfato de potasio, hipocloritos, peróxido de urea, complejos de polímero de peróxido de hidrógeno, complejos de polímero de peróxido de hidrógeno-polivinilpirrolidona, peróxidos de metal, peróxido de zinc, peróxido de calcio, y combinaciones de los mismos.
- Realización preferida 10. La tira de blanqueamiento dental según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en la que el componente de blanqueo granular comprende peróxido de urea. En algunas realizaciones, el componente de blanqueo granular comprende un complejo de polímero de peróxido de hidrógeno-polivinilpirrolidona. En algunas realizaciones, el complejo de polímero de peróxido de hidrógeno-polivinilpirrolidona es un complejo de polímero de peróxido de hidrógeno-polivinilpirrolidona reticulada.
- Realización preferida 11. La tira de blanqueamiento dental según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en la que la mediana del diámetro de tamaño de partícula (D50) del componente de blanqueo granular oscilaba entre 10 micrómetros y 300 micrómetros, por ejemplo, entre 10 micrómetros y 200 micrómetros.
- Realización preferida 12. La tira de blanqueamiento dental según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en la que la tira de blanqueamiento dental comprende desde aproximadamente el 0,01% en peso hasta aproximadamente el 0,1% en peso de un perácido. En algunas realizaciones, el componente de blanqueo granular comprende desde aproximadamente el 0,1% en peso hasta el aproximadamente 30% en peso de una fuente de peroxígeno.
- Realización preferida 13. La tira de blanqueamiento dental según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en la que la cantidad de agente de blanqueo granular en el primer lado de la película adhesiva hidratable oscila entre $0,001 \text{ mg/cm}^2$ y 10 mg/cm^2 , por ejemplo, entre $0,001 \text{ mg/cm}^2$ y 1 mg/cm^2 .
- Realización preferida 14. La tira de blanqueamiento dental según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en la que el sustrato donador de acilo es 1,2,3-triacetoxipropano.
- Realización preferida 15. La tira de blanqueamiento dental según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en la que la película adhesiva hidratable comprende uno o más polímeros solubles en agua seleccionados de un éter de celulosa hidrófilo, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, un poli(acetato de vinilo), un carbómero, una goma de polisacárido, goma xantana, un almidón alimentario modificado, gelatina, gelatina de origen animal o de pescado, un copolímero de carboxivinilo reticulado, una polivinilpirrolidona reticulada, poli(óxido de etileno), un poli(ácido acrílico), un poliacrilato, un poli(alcohol vinílico), alginato, caseína, pululano, y una combinación de dos o más de los mismos.
- Realización preferida 16. La tira de blanqueamiento dental según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en la que la película adhesiva hidratable comprende uno o más polímeros solubles en agua seleccionados de un éter de celulosa hidrófilo, un poli(acetato de vinilo), un carbómero, y una combinación de dos o más de los mismos.
- Realización preferida 17. La tira de blanqueamiento dental según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en la que la película adhesiva hidratable comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), poli(acetato de vinilo) (PVAc) y un carbómero en una razón en peso seco para HPMC:PVAc:carbómero de 10-20:2-10:1.
- Realización preferida 18. La tira de blanqueamiento dental según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en la que la película adhesiva hidratable comprende además un plastificante.
- Realización preferida 19. La tira de blanqueamiento dental según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores que comprende además propilenglicol.
- Realización preferida 20. Un método de blanqueamiento dental que comprende
- proporcionar un sistema de envasado que comprende la tira de blanqueamiento dental según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores;
 - retirar la tira de blanqueamiento dental del sistema de envasado; y
 - poner en contacto la tira de blanqueamiento dental directamente con los dientes durante un periodo de tiempo suficiente para blanquear los dientes;

en el que la tira de blanqueamiento dental se hidrata por la humedad presente en la cavidad bucal o sobre la superficie del diente o se hidrata después de la etapa (b) pero antes de la etapa (c).

5 Realización preferida 21. El método de la realización preferida 20, en el que la tira de blanqueamiento comprende además una capa de soporte unida a dicho segundo lado de la película adhesiva hidratable, pudiendo dicha capa de soporte inhibir la disolución de la película adhesiva hidratable.

Realización preferida 22. El método según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en el que la mediana del diámetro de tamaño de partícula (D50) del componente de blanqueo granular oscilaba entre 10 micrómetros y 200 micrómetros.

10 Realización preferida 23. El método según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en el que el componente de blanqueo granular comprende más del 0,01% en peso del peso total de la película adhesiva hidratable y un componente de blanqueo granular fijado al mismo. En algunas realizaciones, el componente de blanqueo granular comprende más del 0,05% en peso del peso total de la película adhesiva hidratable y un componente de blanqueo granular fijado al mismo. En algunas realizaciones, el componente de blanqueo granular comprende desde aproximadamente el 0,01% en peso hasta aproximadamente el 0,1% en peso del peso total de la
15 película adhesiva hidratable y un componente de blanqueo granular fijado al mismo.

Realización preferida 24. El método según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en el que la cantidad de agente de blanqueo granular en el primer lado de la película adhesiva hidratable oscila entre 0,001 mg/cm² y 1 mg/cm².

20 Realización preferida 25. El método según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en el que el sustrato donador de acilo es 1,2,3-triacetoxipropano.

Realización preferida 26. El método según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en el que la película adhesiva hidratable comprende uno o más polímeros solubles en agua seleccionados de un éter de celulosa hidrófilo, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, un poli(acetato de vinilo), un carbómero, una goma de polisacárido, goma xantana, un almidón alimentario modificado, gelatina, gelatina de
25 origen animal o de pescado, un copolímero de carboxivinilo reticulado, una polivinilpirrolidona reticulada, poli(óxido de etileno), un poli(ácido acrílico), un poliacrilato, un poli(alcohol vinílico), alginato, caseína, pululano, y una combinación de dos o más de los mismos.

Realización preferida 27. El método según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en el que la película adhesiva hidratable comprende uno o más polímeros solubles en agua seleccionados de un éter de celulosa hidrófilo, un poli(acetato de vinilo), un carbómero, y una combinación de dos o más de los mismos.
30

Realización preferida 28. El método según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en el que la película adhesiva hidratable comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), poli(acetato de vinilo) (PVAc) y un carbómero en una razón en peso seco para HPMC:PVAc:carbómero de 10-20:2-10:1.

35 Realización preferida 29. El método según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en el que la película adhesiva hidratable comprende además un plastificante.

Realización preferida 30. El método según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en el que la película adhesiva hidratable comprende además propilenglicol.

Realización preferida 31. El método según cualquiera de las realizaciones preferidas anteriores, en el que el componente de blanqueo granular se recubre con un recubrimiento soluble en agua que puede disolverse tras la hidratación.
40

Realización preferida 32. Un método de preparación de una tira de blanqueamiento dental que comprende:

a) proporcionar una película adhesiva hidratable semiseca,

b) aplicar a una superficie de la película gránulos de un componente de blanqueo granular mediante lo cual los gránulos se adhieren a la superficie, y

45 c) secar la película.

En algunas realizaciones, la mediana del diámetro de tamaño de partícula (D50) del componente de blanqueo granular es de desde 10 micrómetros hasta 300 micrómetros. En algunas realizaciones, la mediana del diámetro de

tamaño de partícula (D50) del componente de blanqueo granular es de desde 25 micrómetros hasta 200 micrómetros. En algunas realizaciones, la mediana del diámetro de tamaño de partícula (D50) del componente de blanqueo granular es de desde 35 micrómetros hasta 150 micrómetros. En algunas realizaciones, la mediana del diámetro de tamaño de partícula (D50) del componente de blanqueo granular es de desde 50 micrómetros hasta 125 micrómetros. En algunas realizaciones, la mediana del diámetro de tamaño de partícula (D50) del componente de blanqueo granular es de desde 60 micrómetros hasta 100 micrómetros. En algunas realizaciones, la mediana del diámetro de tamaño de partícula (D50) del componente de blanqueo granular es de aproximadamente 64 micrómetros. En algunas realizaciones, la mediana del diámetro de tamaño de partícula (D50) del componente de blanqueo granular es de aproximadamente 94 micrómetros.

En algunas realizaciones, la mediana del diámetro de tamaño de partícula (D50) de la enzima que tiene actividad perhidrolítica es de desde 100 micrómetros hasta 300 micrómetros. En algunas realizaciones, la mediana del diámetro de tamaño de partícula (D50) de la enzima que tiene actividad perhidrolítica es de desde 150 micrómetros hasta 275 micrómetros. En algunas realizaciones, la mediana del diámetro de tamaño de partícula (D50) de la enzima que tiene actividad perhidrolítica es de desde 175 micrómetros hasta 250 micrómetros.

Todos los componentes para su uso en las tiras descritas en el presente documento deben ser aceptables por vía oral. Por "aceptable por vía oral" tal como se usa el término en el presente documento quiere decirse un componente que está presente en una tira tal como se describe en una cantidad y forma que no hace que la tira sea insegura para su uso en la cavidad bucal.

Tal como se usa a lo largo de todo el documento, se usan intervalos como abreviatura para describir todos y cada uno de los valores que están dentro del intervalo. Cualquier valor dentro del intervalo puede seleccionarse como extremo terminal del intervalo.

A menos que se especifique otra cosa, todos los porcentajes y cantidades expresadas en el presente documento y en cualquier lugar en la memoria descriptiva debe entenderse que se refieren a porcentajes en peso. Las cantidades proporcionadas se basan en el peso activo del material.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para demostrar aspectos preferidos de la invención. Los expertos en la técnica deben apreciar que las técnicas dadas a conocer en los ejemplos siguen técnicas que funcionan bien en la práctica de la invención, y por tanto puede considerarse que constituyen modos preferidos para su puesta en práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica, en vista de la presente divulgación, deben apreciar que pueden hacerse muchos cambios en las realizaciones específicas que se dan a conocer y todavía obtener un resultado igual o similar sin apartarse del espíritu y alcance de los métodos y ejemplos dados a conocer en el presente documento.

Todos los materiales y reactivos se obtuvieron de DIFCO Laboratories (Detroit, MI), GIBCO/BRL (Gaithersburg, MD), TCI America (Portland, OR), Roche Diagnostics Corporation (Indianápolis, IN), Thermo Scientific (Pierce Protein Research Products) (Rockford, IL) o Sigma/Aldrich Chemical Company (St. Louis, MO), a menos que se especifique otra cosa.

Las siguientes abreviaturas en la memoria descriptiva corresponden a unidades de medida, técnicas, propiedades o compuestos tal como sigue: "seg" o "s" significa segundo(s), "min" significa minuto(s), "h" o "hr" significa hora(s), "μl" significa microlitro(s), "ml" significa mililitro(s), "l" significa litro(s), "mM" significa milimolar, "M" significa molar, "mmol" significa milimol(es), "ppm" significa parte(s) por millón, "p" significa peso, "% en peso" significa porcentaje en peso, "g" significa gramo(s), "mg" significa miligramo(s), "μg" significa microgramo(s) y "ng" significa nanogramo(s).

Ejemplo 1

Se prepara una tira tal como se describió anteriormente, formando la película adhesiva hidratable y entonces mientras la película está todavía pegajosa, añadiendo el agente de blanqueamiento granulado y la enzima granulada a la superficie de un lado, usando los componentes de la tabla 1. La tira se erosionará lentamente en la boca tras la aplicación, y de ese modo no es necesario retirarla.

Tabla 1

Componentes en la tira	Concentración en tira seca (% en peso)
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	59
Poli(acetato de vinilo) (PVAc)	30
Carbopol, 971	5
Triacetina	5

Componentes en la tira	Concentración en tira seca (% en peso)
Dióxido de titanio	1
Total	100
Componentes en gránulo blanqueador	Concentración (% en peso)
Peróxido de urea	100
Componentes en gránulo enzimático	Concentración (% en peso)
Almidón de maíz	99
Enzima perhidrolasa	1

La tira en el ejemplo 1 se cuele en agua mediante extrusión, o colando en una suspensión de agua (por ejemplo a un nivel de sólidos del 10-30%) sobre una cinta calentada, de la que se evapora el agua. Se añaden los gránulos a la superficie de esta película cuando la película está semiseca o seca, pero todavía pegajosa. Una vez enfriada hasta temperatura ambiente, los gránulos se adhieren a la superficie de la película. Para una tira con un área de 10 cm² y un peso de 10 mg/cm², esta fórmula administra 5 mg de triacetina. Suponiendo que se distribuyen 1,4 mg de gránulos de blanqueo sobre la tira, junto con 0,3 mg de gránulos enzimáticos, esta dosis es suficiente para producir ácido peracético suficiente directamente en la superficie del diente para superar significativamente a una tira de blanqueamiento de sólo peróxido. (Las tiras de sólo peróxido tienen normalmente una dosis total de aproximadamente 3-10 mg de peróxido.)

- 10 Cuando se expone a saliva u otras fuentes de agua (tal como agua corriente), los gránulos se disuelven inmediatamente y se vuelven activos. La capa adhesiva también se activa y se pega a los dientes eficazmente. Se diseña el ejemplo 1 para que se erosione lentamente en la boca a lo largo del tiempo, de modo que no es necesario que el usuario la retire.

Ejemplo 2

- 15 Se prepara una tira tal como se describió anteriormente, formando la película adhesiva hidratable y entonces mientras la película está todavía pegajosa, añadiendo los agentes granulados a un lado y la capa de soporte protectora al otro lado, usando los componentes de la tabla 2. Puesto que la capa de soporte no se disolverá, el usuario debe retirarla después de que haya transcurrido un periodo suficiente como para permitir que tenga lugar el blanqueamiento, normalmente 10-30 minutos aproximadamente. Las dos capas también pueden producirse simultáneamente mediante extrusión o colada basada en disolvente, entonces el agente de blanqueamiento granulado puede añadirse a la superficie de la película adhesiva hidratable.

Tabla 2

Componentes en la capa n.º 1	Concentración en tira seca (% en peso)
Etilcelulosa	94
Propilenglicol	5
Dióxido de titanio	1
Total	100
Componentes en la capa n.º 2	Concentración en tira seca (% en peso)
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	69
Poli(acetato de vinilo) (PVAc)	15
Carbopol, 971	5
Triacetina	5
Dióxido de titanio	1
Saborizante	5
Total	100
Componentes en gránulo blanqueador	Concentración (% en peso)
Goma arábiga	10
Peróxido de urea	90
Componentes en gránulo enzimático	Concentración (% en peso)
Almidón de maíz	99
Enzima perhidrolasa	1

Ejemplo 3

Se evaluaron diversos tamaños de partícula de complejo de peróxido de hidrógeno-polivinilpirrolidona y una enzima

que tiene actividad perhidrolítica ("enzima") para determinar su capacidad para generar ácido peracético de manera uniforme a lo largo de la superficie de una tira adhesiva hidratable que contiene triacetina.

Para evaluar la generación de ácido peracético a partir de este producto, se cortaron discos de 3/8" de la película. Se hidrató cada disco con 20 µl de tampón fosfato de sodio 50 mM, pH 7,2 y se incubó a 37°C durante 15 min. Se añadieron 380 µl de ácido fosfórico 0,1 M a la película para extinguir la reacción enzimática y diluir la muestra para su detección. Se analizó la disolución para detectar ácido peracético con análisis de HPLC para ácido peracético usando el método descrito previamente en la patente estadounidense 7.829.315 concedida a DiCosimo *et al.* Para cada evaluación, se cortaron un mínimo de tres muestras del producto de la tira a lo largo de una longitud de 24 pulgadas de la película.

Se obtuvieron muestras de tira con la enzima y el recubrimiento de peróxido de hidrógeno-polivinilpirrolidona incorporando en primer lugar la enzima en una película de polímero de pululano. Se molió la película seca que contenía la enzima y se tamizó hasta un tamaño de partícula de malla de 60 a 80 (de 177 µm a 250 µm). Entonces se combinó la forma particulada de la enzima con peróxido de hidrógeno-polivinilpirrolidona (PEROXIDONE™ XL-10, Ashland Inc., Wilmington, DE). Se depositó esta combinación sobre una estructura de película con dos capas con una capa adhesiva hidratable que contenía fundamentalmente poli(óxido de etileno) y triacetina y una capa de soporte de poli(alcohol vinílico) para proporcionar una capa de apoyo que no se disuelve. En la tabla 3, se enumeran los resultados de la evaluación de la generación de ácido peracético para dos series consecutivas. Se evaluaron las muestras al principio y al final de la serie de producción y demuestran baja constancia para el ácido peracético.

Tabla 3: Producción de ácido peracético a partir de tiras adhesivas hidratables producidas con un recubrimiento de enzima perhidrolasa en pululano y PEROXYDONE™ XL-10.

Muestra	Inicio de la serie		Final de la serie	
	PAA prom. (ppm)	Desv. ést. (3 réplicas)	PAA prom. (ppm)	Desv. ést. (3 réplicas)
1	304	27	110	5
2	132	16	55	3

Se procesó la PEROXIDONE™ XL-10 adicionalmente para formar partículas más grandes con granulación de alta cizalladura con etanol. Después de la granulación, se tamizó la muestra hasta un tamaño de partícula de malla de 60 a 200 (de 75 µm a 250 µm). En la tabla 4 se describen la distribución del tamaño de partícula de PEROXIDONE™ XL-10, que se usó para producir las muestras descritas en la tabla 3, y la PEROXIDONE™ XL-10 tras la granulación de alta cizalladura y el tamizado. Se midieron las muestras en un instrumento Coulter LS13320 de Beckman equipado con un alimentador en seco Tornado. Se analizaron directamente los polvos sin dispersarlos en un líquido.

Tabla 4: Distribución del tamaño de partícula para PEROXYDONE™ XL-10 usada en la deposición antes y después de la granulación.

Muestra de PEROXYDONE™ XL-10	Estadística de la distribución del tamaño de partícula (µm)			
	Media	Mediana	D10	D90
Tal como se recibe	75,9	64,0	28,5	143,5
Tras la granulación	100,5	93,8	49,9	165,1

Se completó otra serie de producción de tiras preparando en primer lugar una muestra enzimática cargada en la matriz de pululano a dos veces la concentración de las muestras de la tabla 3. Se molió la película de pululano y se tamizó hasta una malla de 60 a 80 (de 177 µm a 250 µm) y entonces se combinó con la PEROXIDONE™ XL-10 granulada. Entonces se recubrió la combinación sobre una estructura de película de dos capas similar tal como se describió anteriormente. En la tabla 4 se proporciona la evaluación de esta muestra para determinar la generación de ácido peracético, y se demostró una producción más alta y más constante de ácido peracético a lo largo de toda la serie de producción.

Tabla 5: Producción de ácido peracético a partir de tiras adhesivas hidratables producidas con un recubrimiento de enzima perhidrolasa en pululano y PEROXYDONE™ XL-10 granulada con alta cizalladura.

Muestra	Inicio de la serie		Final de la serie	
	PAA prom. (ppm)	Desv. ést. (3 réplicas)	PAA prom. (ppm)	Desv. ést. (3 réplicas)
3	828	51	1039	162

Lista de secuencias

<110> Colgate Palmolive Boyd,
Thomas J. Xu,

Guofeng Adams,
Richard Pierce,
Robert Miller,
Steven Viscio,
David DiCosimo,
Robert Wang,
Hong Fossier, Kari

<120> COMPOSICIONES QUE GENERAN PERÁCIDOS

<130> 9357-00-WO-OC

<150> 61/577.499

<151> 19-12-2011

<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

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

```

ES 2 605 158 T3

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

<210> 2

<211> 375

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

10 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(325)

<223> Perhidrolasa variante de *Thermotoma maritima* C277S

15 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (326)..(375)

ES 2 605 158 T3

<223> Dominio de direccionamiento a la superficial bucal

<400> 2

```

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

```

ES 2 605 158 T3

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> ADN
 <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	qca	aaa	qtc	caa	qca	qaa	cct	gat	tta	cag	ccg	gtt	gac	144

ES 2 605 158 T3

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

5 <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

ES 2 605 158 T3

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

5 <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

ES 2 605 158 T3

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

ES 2 605 158 T3

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

ES 2 605 158 T3

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

ES 2 605 158 T3

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

5 <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

ES 2 605 158 T3

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

```

ES 2 605 158 T3

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

ES 2 605 158 T3

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
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
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
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

ES 2 605 158 T3

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

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

5 <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

ES 2 605 158 T3

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

5 <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

ES 2 605 158 T3

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

5 <213> *Thermotoga neapolitana*

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (277)..(277)

10 <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
 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

ES 2 605 158 T3

85										90					95				
Gly	Phe	Pro	His ₁₀₀	Asp	Trp	Leu	Phe	Trp ₁₀₅	Pro	Ser	Met	Gly	Tyr ₁₁₀	Ile	Cys				
Phe	Val	Met ₁₁₅	Asp	Thr	Arg	Gly	Gln ₁₂₀	Gly	Ser	Gly	Trp	Met ₁₂₅	Lys	Gly	Asp				
Thr	Pro ₁₃₀	Asp	Tyr	Pro	Glu	Gly ₁₃₅	Pro	Val	Asp	Pro	Gln ₁₄₀	Tyr	Pro	Gly	Phe				
Met ₁₄₅	Thr	Arg	Gly	Ile	Leu ₁₅₀	Asp	Pro	Gly	Thr	Tyr ₁₅₅	Tyr	Tyr	Arg	Arg	Val ₁₆₀				
Phe	Val	Asp	Ala	Val ₁₆₅	Arg	Ala	Val	Glu	Ala ₁₇₀	Ala	Ile	Ser	Phe	Pro ₁₇₅	Arg				
Val	Asp	Ser	Arg ₁₈₀	Lys	Val	Val	Val	Ala ₁₈₅	Gly	Gly	Ser	Gln	Gly ₁₉₀	Gly	Gly				
Ile	Ala	Leu ₁₉₅	Ala	Val	Ser	Ala	Leu ₂₀₀	Ser	Asn	Arg	Val	Lys ₂₀₅	Ala	Leu	Leu				
Cys	Asp ₂₁₀	Val	Pro	Phe	Leu	Cys ₂₁₅	His	Phe	Arg	Arg	Ala ₂₂₀	Val	Gln	Leu	Val				
Asp ₂₂₅	Thr	His	Pro	Tyr	Val ₂₃₀	Glu	Ile	Thr	Asn	Phe ₂₃₅	Leu	Lys	Thr	His	Arg ₂₄₀				
Asp	Lys	Glu	Glu	Ile ₂₄₅	Val	Phe	Arg	Thr	Leu ₂₅₀	Ser	Tyr	Phe	Asp	Gly ₂₅₅	Val				
Asn	Phe	Ala	Ala ₂₆₀	Arg	Ala	Lys	Val	Pro ₂₆₅	Ala	Leu	Phe	Ser	Val ₂₇₀	Gly	Leu				
Met	Asp	Thr ₂₇₅	Ile	Xaa	Pro	Pro	Ser ₂₈₀	Thr	Val	Phe	Ala	Ala ₂₈₅	Tyr	Asn	His				
Tyr	Ala ₂₉₀	Gly	Pro	Lys	Glu	Ile ₂₉₅	Arg	Ile	Tyr	Pro	Tyr ₃₀₀	Asn	Asn	His	Glu				
Gly ₃₀₅	Gly	Gly	Ser	Phe	Gln ₃₁₀	Ala	Ile	Glu	Gln	Val ₃₁₅	Lys	Phe	Leu	Lys	Arg ₃₂₀				
Leu	Phe	Glu	Glu	Gly ₃₂₅															

<210> 16

<211> 325

<212> PRT

5 <213> *Thermotoga maritima*

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (277)..(277)

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

5 <400> 16

```

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

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

5 <213> *Thermotoga lettingae*

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (277)..(277)

10 <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

ES 2 605 158 T3

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*

5

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

10

<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

```

ES 2 605 158 T3

```

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

5 <213> *Thermotoga* sp. RQ2a

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (277)..(277)

10 <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
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

<210> 20

<211> 329

<212> PRT

5 <213> *Thermotoga sp.* RQ2b

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (278)..(278)

10 <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

5 <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

ES 2 605 158 T3

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

5 <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

ES 2 605 158 T3

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

5 <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 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

5 <213> *Thermotoga* sp. RQ2

ES 2 605 158 T3

<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

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

```

ES 2 605 158 T3

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

<210> 25

<211> 320

<212> PRT

5 <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

ES 2 605 158 T3

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
5 <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

ES 2 605 158 T3

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

<210> 27

<211> 323

<212> PRT

5 <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

ES 2 605 158 T3

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

5 <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

ES 2 605 158 T3

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
 Trp Val Asp Lys Leu Ala Tyr Ala Ala Gly Phe Thr Val Leu Ala
 100 105 110
 Met Asp Cys Arg Gly Gln 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
 5
 <220>
 <223> constructo sintético
 <400> 29
 10
 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
 15 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> constructo sintético
 <400> 30
 20
 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
 25 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> constructo sintético
 <400> 31
 30
 Asp Glu Cys Met Glu Pro Leu Asn Ala Ala His Cys Trp Arg
 1 5 10
 <210> 32
 <211> 14
 35 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> constructo sintético
 <400> 32
 40
 Asp Glu Cys Met His Gly Ser Asp Val Glu Phe Cys Thr Ser
 1 5 10
 <210> 33
 <211> 14
 45 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> constructo sintético
 <400> 33
 50
 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
 5
 <220>
 <223> constructo sintético
 <400> 34
 Asp Leu Cys Ser Ser Pro Ser Thr Trp Gly Ser Cys Ile Arg
 1 5 10
 10
 <210> 35
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 15
 <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
 20
 <210> 36
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 25
 <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
 30
 30
 <210> 37
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 35
 <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
 40
 40
 <210> 38
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 45
 <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
 5 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> constructo sintético
 10 <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
 15 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> constructo sintético
 20 <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
 25 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> constructo sintético
 30 <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
 35 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> constructo sintético
 40 <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
 45 <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

5 <210> 44
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

10 <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

15 <210> 45
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

20 <220>
 <223> constructo sintético

<400> 45
 Gln His Cys Ile Thr Glu Arg Leu His Pro Pro Cys Thr Lys
 1 5 10

25 <210> 46
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

30 <220>
 <223> constructo sintético

<400> 46
 Thr Pro Cys Ala Pro Ala Ser Phe Asn Pro His Cys Ser Arg
 1 5 10

35 <210> 47
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

40 <220>
 <223> constructo sintético

<400> 47
 Thr Pro Cys Ala Thr Tyr Pro His Phe Ser Gly Cys Arg Ala
 1 5 10

45 <210> 48
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

50 <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

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

10 <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

15 <213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

20 <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

25 <213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

30 <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

35 <213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

40 <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

5 <400> 53

Asn Phe Cys Glu Thr Gln Leu Asp Leu Ser Val Cys Thr Val
1 5 10

<210> 54
<211> 14
10 <212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

15 <400> 54

Asn Thr Cys Gln Pro Thr Lys Asn Ala Thr Pro Cys Ser Ala
1 5 10

<210> 55
<211> 20
20 <212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

25 <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
30 <211> 18
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>

35 <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

40 <210> 57
<211> 14
<212> PRT
<213> secuencia artificial

45 <220>

<223> constructo sintético

<400> 57

Thr Thr Cys Pro Thr Met Gly Thr Tyr His Val Cys Trp Leu
1 5 10

50 <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

5 <210> 59
<211> 20
<212> PRT
<213> secuencia artificial

10 <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
20 <213> secuencia artificial

<220>
<223> constructo sintético

25 <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
30 <213> secuencia artificial

<220>
<223> constructo sintético

35 <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
40 <213> secuencia artificial

<220>
<223> constructo sintético

45 <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
 5
 <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
 10
 <210> 64
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> constructo sintético
 <400> 64
 Asn Thr Cys Ala Thr Ser Pro Asn Ser Tyr Thr Cys Ser Asn
 1 5 10
 20
 <210> 65
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> constructo sintético
 <400> 65
 Ser Asp Cys Thr Ala Gly Leu Val Pro Pro Leu Cys Ala Thr
 1 5 10
 30
 <210> 66
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 35
 <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
 45
 <210> 67
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> constructo sintético
 50
 <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

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

10

<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

15 <211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

20 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

<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

25 <211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

30 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

<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>

40 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

<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

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

10 <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

15 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

20 <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

25 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

30 <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

35 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

40 <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
 5
 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético
 <400> 76
 Gly Met Pro Thr Arg Tyr Tyr His Asn Thr Pro Pro His Leu Thr Pro
 1 5 10 15
 10 Lys Phe
 <210> 77
 <211> 18
 <212> PRT
 15 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético
 20 <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
 25 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético
 30 <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
 35 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético
 40 <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
 45 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético
 50 <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
 5
 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético
 <400> 81
 10 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
 15
 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético
 <400> 82
 20 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
 25 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético
 <400> 83
 30 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
 35 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético
 40 <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
 45 <211> 20
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 50 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético
 <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
5 <212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

10 <400> 86

Lys Ala Pro Ile Ala Asn Met Leu Gln Pro His Ser Tyr Gln Tyr Ser
1 5 10 15

Val Ala

15 <210> 87
<211> 18
<212> PRT
<213> secuencia artificial

20 <220>
<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

<400> 87

Thr Tyr Gln Gly Val Pro Ser Trp Pro Ala Val Ile Asp Asp Ala Ile
1 5 10 15

25 Arg Arg

<210> 88
<211> 18
<212> PRT
30 <213> secuencia artificial

<220>
<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

35 <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
40 <213> secuencia artificial

<220>
<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

45 <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

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

10

<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

15 <211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

20 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

<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

25 <211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

30 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

<400> 92

Ser Asn Ala Thr Met Tyr Asn Ile Gln Ser His Ser His His Gln
1 5 10 15

<210> 93

35 <211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

40 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

<400> 93

Ala Asn Glu Leu Ser Thr Tyr Ala Gln Thr Asn Pro Gly Ser Gly
1 5 10 15

<210> 94

45 <211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

<400> 94

Asp Thr Ile His Pro Asn Lys Met Lys Ser Pro Ser Ser Pro Leu
1 5 10 15

5 <210> 95

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

10 <220>

<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

<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

15 <210> 96

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

<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

25 <210> 97

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

30 <220>

<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

<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

35 <210> 98

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

40 <220>

<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

<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
 5
 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético
 <400> 99
 10
 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
 15 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético
 20 <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
 25 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético
 30 <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
 35 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético
 40 <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
 45 <210> 103
 <211> 20
 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

5 <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

10 <210> 104
<211> 20
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

<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

20 <210> 105
<211> 20
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

<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

30 <210> 106
<211> 20
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>

35 <223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

<400> 106

40 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

45 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético

<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 de unión a la superficie bucal sintético

<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 de unión a la superficie bucal sintético

<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 de unión a la superficie bucal sintético

<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 de unión a la superficie bucal sintético

<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															
5	<212> PRT															
	<213> secuencia artificial															
	<220>															
	<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético															
10	<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															
15	<212> PRT															
	<213> secuencia artificial															
	<220>															
20	<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético															
	<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															
30	<212> PRT															
	<213> secuencia artificial															
	<220>															
	<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético															
35	<400> 114															
	Gly	Tyr	Gly	Gln	Tyr	Val	Ser	Gln	Gln	Thr	Trp	Ala	His	Ser	Asn	Lys
	1				5					10					15	
	<210> 115															
40	<211> 16															
	<212> PRT															
	<213> secuencia artificial															
	<220>															
45	<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético															
	<400> 115															
	His	Asp	His	Leu	Ser	Trp	Trp	Gly	Gln	Phe	Asp	Arg	Gln	Asn	Leu	Leu
	1				5					10				15		
	<210> 116															
50	<211> 16															
	<212> PRT															
	<213> secuencia artificial															
	<220>															
55	<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético															
	<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															
5	<212> PRT															
	<213> secuencia artificial															
	<220>															
	<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético															
10	<400> 117															
	Asn	Leu	His	Ser	Pro	Trp	Pro	Ser	His	Ala	Ala	His	His	Trp	Ser	Thr
	1				5					10					15	
15	<210> 118															
	<211> 16															
	<212> PRT															
	<213> secuencia artificial															
	<220>															
20	<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético															
	<400> 118															
	Asn	Gln	Gln	Met	Lys	Leu	Val	Pro	Gln	His	Trp	His	Arg	Ala	Gln	Pro
25	1				5					10					15	
	<210> 119															
	<211> 16															
	<212> PRT															
30	<213> secuencia artificial															
	<220>															
	<223> Péptido de unión a la superficie bucal sintético															
35	<400> 119															
	Ser	Glu	Lys	Trp	Phe	Asn	Pro	Gly	Pro	Trp	Pro	Lys	Leu	Ala	Thr	Gln
	1				5					10					15	
40	<210> 120															
	<211> 25															
	<212> PRT															
	<213> secuencia artificial															
	<220>															
45	<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							
50	<210> 121															
	<211> 25															
	<212> PRT															
	<213> secuencia artificial															
	<220>															
55	<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
 5 <210> 122
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 10 <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
 15 <210> 123
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 20 <223> constructo sintético
 <400> 123
 25 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
 30 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> constructo sintético
 35 <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
 40 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> constructo sintético
 45

<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

5 <211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

10 <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

15 <210> 127

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

20 <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

25 <210> 128

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

30 <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

35 <210> 129

<211> 23

<212> PRT

<213> secuencia artificial

40 <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

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

10 <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

15 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

20 <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

25 <211> 25

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

30 <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

35 <210> 133

<211> 23

<212> PRT

<213> secuencia artificial

40 <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

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

10 <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

15 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

20 <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

25 <211> 25

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

30 <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

35 <210> 137

<211> 25

<212> PRT

<213> secuencia artificial

40 <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															
5	<213> secuencia artificial															
	<220>															
	<223> constructo sintético															
10	<400> 138															
	Ser	Ser	Arg	Pro	Gln	Val	Pro	Asp	Tyr	Leu	Ser	Pro	Thr	His	Gln	Lys
	1				5					10					15	
	<210> 139															
	<211> 25															
15	<212> PRT															
	<213> secuencia artificial															
	<220>															
	<223> constructo sintético															
20	<400> 139															
	Ser	Ser	Arg	Pro	His	Lys	Asn	Glu	Asn	Ile	Met	Gln	Tyr	Asn	Val	Asn
	1				5					10					15	
	<210> 140															
25	<211> 15															
	<212> PRT															
	<213> secuencia artificial															
	<220>															
30	<223> constructo sintético															
	<400> 140															
	Ser	Asn	Ala	Thr	Met	Tyr	Asn	Ile	Gln	Ser	His	Ser	His	His	Gln	
	1				5					10					15	
35	<210> 141															
	<211> 15															
	<212> PRT															
	<213> secuencia artificial															
	<220>															
40	<223> constructo sintético															
	<400> 141															
	Gln	Ala	Ala	Gln	Val	His	Met	Met	Gln	His	Ser	Arg	Pro	Thr	Thr	
	1				5					10					15	
45	<210> 142															
	<211> 15															
	<212> PRT															
	<213> secuencia artificial															

<220>
<223> constructo sintético

5 <400> 142

His Asp Pro Tyr Thr Met Lys Ser Ala Leu Arg Gln Ser Thr Ser
1 5 10 15

<210> 143
10 <211> 15
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
15 <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
20 <211> 15
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
25 <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
30 <211> 15
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
35 <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
40 <211> 18
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
45 <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

50 <210> 147
<211> 18
<212> PRT
<213> secuencia artificial

55 <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

5 Asn Phe

<210> 148

<211> 20

<212> PRT

10 <213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

15 <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

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

25 <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

30 <210> 150

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

35 <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

40 <210> 151

<211> 16

<212> PRT

<213> secuencia artificial

45 <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

5 <210> 152

<211> 21

<212> PRT

<213> secuencia artificial

10 <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

15 <210> 153

<211> 16

<212> PRT

<213> secuencia artificial

20 <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

25 <210> 154

<211> 16

<212> PRT

30 <213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

35 <400> 154

Gln Ala Ala Gln Val His Met Met Gln His Ser Arg Pro Thr Thr Lys
1 5 10 15

40 <210> 155

<211> 16

<212> PRT

<213> secuencia artificial

45 <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

50 <210> 156

<211> 16

<212> PRT

<213> secuencia artificial

55 <220>

ES 2 605 158 T3

<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

10 <213> secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> constructo sintético

15 <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

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> constructo sintético

25

<400> 158

Gly Ser Asn Asn His Leu Pro Ser Thr Val Pro Arg Leu Thr Val Lys
1 5 10 15

<210> 159

30 <211> 19

<212> PRT

<213> secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

35 <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

40

<210> 160

<211> 19

<212> PRT

<213> secuencia artificial

45

<220>

<223> constructo sintético

<400> 160

50

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
 5 <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
 10 <210> 162
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 15 <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
 20 <210> 163
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 25 <220>
 <223> constructo sintético
 <400> 163
 30 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
 35 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> constructo sintético- ligador escindible de caspasa 3
 40 <400> 164
 Leu Glu Ser Gly Asp Glu Val Asp
 1 5
 <210> 165
 <211> 37
 45 <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 Thr Ser Lys Thr Ser Thr Thr
20 25 30

Ser Ser Ser Ser Thr
35

5 <210> 166

<211> 22

<212> PRT

<213> secuencia artificial

10 <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

15 <210> 167

<211> 10

<212> PRT

<213> secuencia artificial

20 <220>

<223> constructo sintético

<400> 167

25 <210> 168

<211> 9

<212> PRT

<213> secuencia artificial

Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gln Gln
1 5 10

30 <220>

<223> constructo sintético

35 <400> 168

Gly Gly Ser Gly Pro Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 169

<211> 5

<212> PRT

<213> secuencia artificial

40 <220>

<223> constructo sintético

45 <400> 169

Gly Gly Pro Lys Lys
1 5

<210> 170

<211> 5

<212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 5 <223> constructo sintético
 <400> 170
 Gly Pro Gly Val Gly
 1 5
 <210> 171
 10 <211> 7
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 15 <223> constructo sintético
 <400> 171
 Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly
 1 5
 <210> 172
 20 <211> 4
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 25 <223> constructo sintético
 <400> 172
 Gly Gly Gly Cys
 1
 <210> 173
 30 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 35 <223> constructo sintético
 <400> 173
 Pro His Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly Ser
 1 5 10
 <210> 174
 40 <211> 16
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 45 <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
 50 <210> 175
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 55 <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
 5 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> constructo sintético
 10 <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
 15 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> constructo sintético
 20 <400> 177
 Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser
 25 <210> 178
 <211> 431
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 30 <220>
 <223> constructo sintético
 <400> 178

ES 2 605 158 T3

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

ES 2 605 158 T3

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

5

<400> 179

```

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

```

ES 2 605 158 T3

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

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

10 <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

ES 2 605 158 T3

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

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

10 <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

ES 2 605 158 T3

130	135	140
Met 145	Thr Arg Gly Ile Leu 150	Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val 155 160
Phe Thr Asp Ala Val 165	Arg Ala Val Glu Ala 170	Ala Ala Ser Phe Pro Gln 175
Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala 180 185	Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly	
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

5 <213> secuencia artificial

<220>

ES 2 605 158 T3

<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

```

ES 2 605 158 T3

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

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

10 <400> 183

ES 2 605 158 T3

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

ES 2 605 158 T3

[illegible]

<210> 184

<211> 386

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> constructo sintético

10 <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

ES 2 605 158 T3

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

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

10

<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

ES 2 605 158 T3

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

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

10

<400> 186

ES 2 605 158 T3

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

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

10 <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

ES 2 605 158 T3

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

ES 2 605 158 T3

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

<210> 189
 <211> 383
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

5

<220>
 <223> constructo sintético

<400> 189

10

```

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

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

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

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

ES 2 605 158 T3

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

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

10 <400> 190

ES 2 605 158 T3

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 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
5 <212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
10 <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

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

10

<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

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

ES 2 605 158 T3

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

ES 2 605 158 T3

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

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

10 <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
 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

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

10 <400> 194

ES 2 605 158 T3

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

ES 2 605 158 T3

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 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
 420 425

<210> 195

<211> 375

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

10 <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

ES 2 605 158 T3

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

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

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

10 <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

ES 2 605 158 T3

100					105					110					
Cys	Arg	Gly ₁₁₅	Gln	Gly	Gly	Leu	Ser ₁₂₀	Gln	Asp	Asn	Ile	Gln ₁₂₅	Thr	Met	Gly
Met	Thr ₁₃₀	Met	Lys	Gly	Leu	Ile ₁₃₅	Val	Arg	Gly	Ile	Asp ₁₄₀	Glu	Gly	Tyr	Glu
Asn ₁₄₅	Leu	Tyr	Tyr	Val	Arg ₁₅₀	Gln	Phe	Met	Asp	Leu ₁₅₅	Ile	Thr	Ala	Thr	Lys ₁₆₀
Ile	Leu	Ser	Glu	Phe ₁₆₅	Asp	Phe	Val	Asp	Glu ₁₇₀	Thr	Asn	Ile	Ser	Ala ₁₇₅	Gln
Gly	Ala	Ser	Gln ₁₈₀	Gly	Gly	Ala	Leu	Ala ₁₈₅	Val	Ala	Cys	Ala	Ala ₁₉₀	Leu	Ser
Pro	Leu	Ile ₁₉₅	Lys	Lys	Val	Thr	Ala ₂₀₀	Thr	Tyr	Pro	Phe	Leu ₂₀₅	Ser	Asp	Tyr
Arg	Lys ₂₁₀	Ala	Tyr	Glu	Leu	Gly ₂₁₅	Ala	Glu	Glu	Ser	Ala ₂₂₀	Phe	Glu	Glu	Leu
Pro ₂₂₅	Tyr	Trp	Phe	Gln	Phe ₂₃₀	Lys	Asp	Pro	Leu	His ₂₃₅	Leu	Arg	Glu	Asp	Trp ₂₄₀
Phe	Phe	Asn	Gln	Leu ₂₄₅	Glu	Tyr	Ile	Asp	Ile ₂₅₀	Gln	Asn	Leu	Ala	Pro ₂₅₅	Arg
Ile	Lys	Ala	Glu ₂₆₀	Val	Ile	Trp	Ile	Leu ₂₆₅	Gly	Gly	Lys	Asp	Thr ₂₇₀	Val	Val
Pro	Pro	Ile ₂₇₅	Thr	Gln	Met	Ala	Ala ₂₈₀	Tyr	Asn	Lys	Ile	Gln ₂₈₅	Ser	Lys	Lys
Ser	Leu ₂₉₀	Tyr	Val	Leu	Pro	Glu ₂₉₅	Tyr	Gly	His	Glu	Tyr ₃₀₀	Leu	Pro	Lys	Ile
Ser ₃₀₅	Asp	Trp	Leu	Arg	Glu ₃₁₀	Asn	Gln	Gly	Pro	Gly ₃₁₅	Ser	Gly	Gly	Ala	Gly ₃₂₀
Ser	Pro	Gly	Ser	Ala ₃₂₅	Gly	Gly	Pro	Gly	Ser ₃₃₀	Pro	Ser	Ala	Gln	Ser ₃₃₅	Gln
Leu	Pro	Asp	Lys ₃₄₀	His	Ser	Gly	Leu	His ₃₄₅	Glu	Arg	Ala	Pro	Gln ₃₅₀	Arg	Tyr

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

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> constructo sintético

10 <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

ES 2 605 158 T3

130	135	140
Asn 145	Leu Tyr Tyr Val	Arg Gln Phe Met Asp Leu Ile Thr Ala Thr Lys 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	

REIVINDICACIONES

- 5 1. Tira de blanqueamiento dental que comprende una película adhesiva hidratable con un primer lado y un segundo lado, teniendo el primer lado un componente de blanqueo granular fijado al mismo, en la que la tira de blanqueamiento dental comprende además, en o sobre la película o en forma de gránulos unidos al primer lado de la película:
- (a) una enzima que comprende una secuencia de aminoácidos según SEQ ID NO: 1; y
- (b) al menos un sustrato donador de acilo, en el que el sustrato donador de acilo es 1,2,3-triacetoxipropano.
- 10 2. Tira de blanqueamiento dental según la reivindicación 1, en la que la enzima que tiene actividad perhidrolítica comprende además un dominio de unión fusionado al extremo N- o C-terminal de la enzima, teniendo dicho dominio de unión afinidad por un tejido oral o por la tira de blanqueamiento dental.
3. Tira de blanqueamiento dental según la reivindicación 2, en la que el dominio de unión que tiene afinidad por un tejido oral comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 29-163.
4. Tira de blanqueamiento dental según la reivindicación 3, en la que la enzima que tiene actividad perhidrolítica tiene afinidad por un tejido oral y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de
- 15 a) SEQ ID NO: 2, y
- b) una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de al menos el 80% con SEQ ID NO: 2.
- 20 5. Tira de blanqueamiento dental según cualquier reivindicación anterior, que comprende además una capa de soporte unida a dicho segundo lado de la película adhesiva hidratable, pudiendo dicha capa de soporte inhibir la disolución de la película adhesiva hidratable, y/o en la que el componente de blanqueo granular se recubre con un recubrimiento soluble en agua que puede disolverse tras la hidratación, y/o en la que el componente de blanqueo granular se selecciona de peróxidos sólidos y donadores de peróxidos sólidos.
- 25 6. Tira de blanqueamiento dental según cualquier reivindicación anterior, en la que el componente de blanqueo granular se selecciona de sales peróxido, complejos de peróxido, sales de peroxifosfato, peroxicarbonato, perborato, peroxisilicato, persulfato, peroxifosfato de calcio, perborato de sodio, peróxido de carbonato de sodio, peroxifosfato de sodio, persulfato de potasio, hipocloritos, peróxido de urea, complejos de polímero de peróxido de hidrógeno, complejos de polímero de peróxido de hidrógeno-polivinilpirrolidona polímero, peróxidos de metal, peróxido de zinc, peróxido de calcio, y combinaciones de los mismos.
- 30 7. Tira de blanqueamiento dental según cualquier reivindicación anterior, en la que el componente de blanqueo granular se selecciona de peróxido de urea, percarbonato de sodio, un complejo de polímero de peróxido de hidrógeno-polivinilpirrolidona, y una combinación de dos o más de los mismos.
- 35 8. Tira de blanqueamiento dental según cualquier reivindicación anterior, en la que la mediana del diámetro de tamaño de partícula (D50) del componente de blanqueo granular es de desde 10 micrómetros hasta 300 micrómetros, y/o en la que la mediana del diámetro de tamaño de partícula (D50) del componente de blanqueo granular es de desde 100 micrómetros hasta 250 micrómetros, y/o en la que la mediana del diámetro de tamaño de partícula (D50) de la enzima que tiene actividad perhidrolítica es de desde 100 micrómetros hasta 250 micrómetros.
9. Tira de blanqueamiento dental según cualquier reivindicación anterior, en la que la tira genera al menos aproximadamente el 0,1% en peso de un perácido, y/o en la que la cantidad de agente de blanqueo granular en el primer lado de la película adhesiva hidratable oscila entre 0,001 mg/cm² y 1 mg/cm².
- 40 10. Tira de blanqueamiento dental según cualquier reivindicación anterior, en la que la película adhesiva hidratable comprende uno o más polímeros solubles en agua seleccionados de un éter de celulosa hidrófilo, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, un poli(acetato de vinilo), un carbómero, una goma de polisacárido, goma xantana, un almidón alimentario modificado, gelatina, gelatina de origen animal o de pescado, un copolímero de carboxivinilo reticulado, una polivinilpirrolidona reticulada, poli(óxido de etileno), un poli(ácido acrílico), un poliacrilato, un poli(alcohol vinílico), alginato, caseína, pululano, y una combinación de dos o
- 45 más de los mismos.
11. Tira de blanqueamiento dental según cualquier reivindicación anterior, en la que la película adhesiva hidratable comprende uno o más polímeros solubles en agua seleccionados de un éter de celulosa hidrófilo, un poli(alcohol

vinílico), un carbómero, y una combinación de dos o más de los mismos.

- 5 12. Tira de blanqueamiento dental según cualquier reivindicación anterior, en la que la película adhesiva hidratable comprende además un plastificante, y/o en la que la película adhesiva hidratable comprende además propilenglicol, y/o en la que el componente de blanqueo granular se recubre con un recubrimiento soluble en agua que puede disolverse tras la hidratación, y/o en la que se genera una cantidad eficaz de un perácido en una concentración sustancialmente uniforme a lo largo de la superficie de la tira de blanqueamiento dental.

13. Método de blanqueamiento dental que comprende

- a) proporcionar un sistema de envasado que comprende la tira de blanqueamiento dental según cualquier reivindicación anterior;
- 10 b) retirar la tira de blanqueamiento dental del sistema de envasado; y
- c) poner en contacto la tira de blanqueamiento dental directamente con los dientes durante un periodo de tiempo suficiente para blanquear los dientes;

en el que la tira de blanqueamiento dental se hidrata por la humedad presente en la cavidad bucal o sobre la superficie del diente o se hidrata después de la etapa (b) pero antes de la etapa (c).